

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

55
2013

эндокринология №6

Тема номера: женское здоровье

**Актуальное интервью: д.м.н. С.В. ЮРЕНЕВА
о заместительной гормональной терапии
у женщин в постменопаузе**

**Возможности деносумаба в терапии
постменопаузального остеопороза**

**Результаты трехлетнего наблюдательного
исследования влияния золедроновой кислоты
на костный метаболизм**

**Опыт применения агонистов гонадотропин-
рилизинг-гормона у пациенток с бесплодием
и наружным генитальным эндометриозом**

**Эффективность фитоэстрогенов в коррекции
ранних климактерических расстройств**

Обзор

**Метаболический синдром: современный взгляд
на концепцию, методы профилактики и лечения**

**Особенности заместительной терапии
гипотиреоза при соматических заболеваниях**



III D EURASIAN CONGRESS OF CARDIOLOGY

**Moscow, Russia
February 20-21, 2014
www.cardioweb.ru**



Содержание

Люди. События. Даты

Фармрынок: от первого лица

Патрик АГАНЯН: «Российский портфель диабетических препаратов компании “Санофи” вскоре пополнят ликсисенатид и улучшенный инсулин гларгин» 4

II Ежегодная конференция «Актуальные вопросы клинической эндокринологии»
Современные стратегии лечения эндокринных заболеваний 6

Медицинские новости

Форстео® формирует новую кость 8

Тема номера: женское здоровье

Актуальное интервью

Д.м.н. С.В. ЮРЕНЕВА: «Современная заместительная
гормональная терапия позволяет женщине и в зрелом возрасте оставаться
привлекательной, сохраняя здоровье и хорошее качество жизни» 10

С.В. ЮРЕНЕВА, Л.М. ИЛЬИНА

Предикторы сердечно-сосудистого риска у женщин:
роль половых гормонов и образа жизни 14

С.В. ЮРЕНЕВА

Возможности использования моноклональных человеческих антител
к RANKL (деносумаб) в терапии постменопаузального остеопороза 26

С.В. ЮРЕНЕВА, О.В. ЯКУШЕВСКАЯ

Влияние золедроновой кислоты на минеральную плотность костной
ткани и биохимические маркеры костного ремоделирования
(результаты трехлетнего наблюдения) 32

М.А. ГЕВОРКЯН, Е.И. МАНУХИНА,

М.В. ПРОХОРОВА, Н.Р. КАРАКАШЯН

Супрессивная терапия в лечении пациенток с бесплодием
и наружным генитальным эндометриозом 38

И.В. КУЗНЕЦОВА, Ю.Б. УСПЕНСКАЯ

Применение фитоэстрогенов у женщин в период
менопаузального перехода и постменопаузе 44

Обзор

М.Ф. КАЛАШНИКОВА

Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию,
методы профилактики и лечения 52

Клиническая эффективность

Н.В. МАЗУРИНА

Особенности заместительной терапии гипотиреоза
при соматических заболеваниях 64

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

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

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

G. MANUKYAN

pharmprojekt@yandex.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

People. The events. Date

Pharma market: executive opinion

Patrik AGANYAN 'Russian portfolio of antidiabetic drugs of Sanofi will soon be supplemented by lixisenatide and improved insulin glargine' 4

II Annual Conference 'Important issues of Clinical Endocrinology'

Current strategies of treatment of endocrine disorders 6

Medical news

Forsteo®: forming a new bone 8

Issue subject: Women's Health

Spotlight interview

DMSci S.V. YURENEVA 'Modern hormone replacement therapy protects woman's ripe beauty contributing to maintaining good health and quality of life' 10

S.V. YURENEVA, L.M. ILINA

Predictors of cardio-vascular risk in women: a role for sexual hormones and lifestyle 14

S.V. YURENEVA

Human anti-RANKL monoclonal antibody (denosumab) in the treatment of postmenopausal osteoporosis 26

S.V. YURENEVA, O.V. YAKUSHEVSKAYA

Effect of zoledronic acid on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover (the results of three-year follow-up) 32

M.A. GEVORKYAN, Ye.I. MANUKHINA, M.V. PROKHOROVA, N.R. KARAKASHYAN

Suppressive therapy in the treatment of patients with infertility and external genital endometriosis 38

I.V. KUZNETSOVA, Yu.B. USPENSKAYA

Phytoestrogens during the menopausal transition and postmenopause 44

Review

M.F. KALASHNIKOVA

Metabolic syndrome: a modern view on concept, prevention methods and treatment 52

Clinical efficacy

N.V. MAZURINA

Hormon replacement therapy of hypothyroidism in patients with somatic diseases 64

14 февраля 2014



Диабет 2014: проблемы и решения.

Председатель конференции:

Ашот Мусаелович Мкртумян, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

В программе:

Доклады ведущих специалистов научных, клинических и учебных центров РАМН, РАН, МЗ РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы.

Место проведения:

Здание Правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9.

Регистрация и более подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

Начало конференции в 9.00.

Участие бесплатное.



Патрик АГАНЯН: «Российский портфель диабетических препаратов компании “Санофи” вскоре пополнят ликсисенатид и улучшенный инсулин гларгин»



«Санофи» – одна из ведущих мировых фармацевтических корпораций с представительствами более чем в ста странах мира. На протяжении последних лет «Санофи» занимает лидирующие позиции и на российском фармацевтическом рынке. О слагаемых успеха и перспективах развития – в беседе с вице-президентом, руководителем Евразийского региона «Санофи», генеральным директором «Санофи Россия» Патриком АГАНЯНОМ.

– Как развивается бизнес компании «Санофи» в нашей стране? Насколько прочны позиции компании на российском рынке?

– Наша компания – один из лидеров глобальной фармацевтической отрасли – мы являемся одной из крупнейших фармацевтических компаний в Европе. Уже более 40 лет мы успешно работаем в России, прочно удерживая лидерские позиции, прежде всего благодаря нашему обширному портфелю высококачественных препаратов. На сегодняшний день «Санофи» – компания номер один на российском фармацевтическом рынке. Мы довольны динамикой развития нашего бизнеса в России.

– Насколько он отличается от бизнеса в других странах Евразийского региона?

– В Евразийском регионе одними из ключевых являются рынки России, Украины и Казахстана, где ведение бизнеса имеет как общие, так и отличительные черты. Безусловно, общим для нас является широкий ассортимент препаратов, который мы предлагаем на этих рынках. А главное отличие заключается в уровне государственного финансирования: в России государством финансируется одна треть рынка, в Казахстане – почти половина, а в Украине – лишь 10 процентов. С этим и связана специфика развития бизнеса в каждой из стран Евразийского региона. Мне особенно нравится работать в Евразии, потому что каждый день несет новые вызовы, на которые нужно своевременно и эффективно реагировать, а это положительно влияет на развитие собственных возможностей, на повышение профессионального уровня.

– Тяжело удерживать пальму первенства? Много у компании конкурентов?

– Поскольку у нас очень диверсифицированный портфель, конкурентов много, и в каждом направлении они разные. Быть номером один на рынке – всегда трудно: нет ориентира, на который надо равняться, лидер сам является ориентиром для других компаний. Поэтому я всегда говорю: успех нужно праздновать 30 секунд, а потом снова двигаться дальше. Это банальные слова, их можно часто услышать из уст других людей. Тем не менее я считаю, что простые мысли имеют очень большой вес.

– Какие препараты являются стратегическими для компании на современном этапе?

– «Санофи» – диверсифицированная компания, мы работаем во всех основных терапевтических областях – онкологические заболевания, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, тромбозы, внутренние болезни, заболевания центральной нервной системы, вакцины, редкие заболевания... Определяющим фактором деятельности нашей компании является стремление достичь главной цели – здоровья пациентов.

Наша стратегия определена особенностью развития рынка. Так, на российском фармацевтическом рынке представлены два сегмента в зависимости от источника финансирования: государственный, где затраты пациента на препараты обеспечиваются за счет государственного бюджета, и коммерческий, в котором пациент платит за лекарство из своего кармана. В каждом из данных направлений мы сейчас видим разную стратегию развития. Например, в «коммерческом» сегменте рынка по-прежнему наблюдаются и рост объема продаж, и в какой-то мере рост цен. В нем большое значение имеет бренд. В государственном сегменте отмечается большое давление на цены в сторону снижения. Исходя из этого, различаются и бренды, которые



Фармрынок: от первого лица

мы хотим развивать: в коммерческом сегменте рынка это широко известные безрецептурные лекарственные средства: Эссенциале®, Но-шпа®, Маалокс®; в государственном – аналоги человеческого инсулина и человеческие генно-инженерные инсулины короткого и пролонгированного действия, а также новые препараты для лечения онкологических заболеваний.

– Какие перспективы Вы видите для продвижения портфеля инсулиновых препаратов?

– Мы видим очень хорошие перспективы для наших препаратов инсулина именно в сегменте фармацевтического рынка с государственным финансированием. Во многом это обусловлено ростом заболеваемости сахарным диабетом в России, что отражает неблагоприятную мировую тенденцию. Препараты, которые предлагает компания «Санофи», являются лучшими в своем классе, и в первую очередь это генно-инженерный аналог человеческого инсулина гларгин, который, по мнению медицинского сообщества, хорошо зарекомендовал себя в клинической практике.

Свидетельством тому, что инсулин относится к стратегическому продукту, является также организация нашей компанией высокотехнологического производства современных инсулинов в России. В июне этого года мы вышли на полный цикл производства аналогов человеческого инсулина и человеческого генно-инженерного инсулина (за исключением производства фармацевтической субстанции). Наш завод в Орле – вторая площадка компании в мире по производству высокотехнологичных инсулиновых шприц-ручек (другая расположена во Франкфурте-на-Майне, Германия). Все производимые на заводе препараты по качеству и безопасности идентичны тем, что выпускаются во Франкфурте. С 2015 г. мы планируем начать экспортировать производимые в Орле препараты инсулина в Германию – страну, где еще в 1923 г. предшественница «Санофи» компания «Хехст» одной из первых в мире начала производство инсулинов в промышленном масштабе.

– Ваша компания больше производит оригинальных препаратов или генериков?

– Генерики занимают примерно 15% нашего бизнеса, а остальное – это оригинальные препараты, разработанные нами либо другими биотехнологическими компаниями, с которыми у нас партнерские соглашения.

– Какие исследования проводятся при поддержке вашей компании?

– Мы очень рады тому, что в начале октября текущего года совместно с ФГБУ «Эндокринологический научный центр» мы начали реализацию масштабного исследования по выявлению распространенности сахарного диабета 2 типа на всей территории России. Данный проект проводится в рамках Меморандума, подписанного 28 февраля 2013 г. в присутствии пре-

зидентов России и Франции. До настоящего момента в России аналогичного широкомасштабного скрининга населения на сахарный диабет не проводилось. Мы хотим охватить 61 регион из 83 субъектов Российской Федерации. В исследовании с участием 26 тысяч человек в возрасте от 20 до 79 лет будут изучены уровень гликированного гемоглобина, а также предрасположенность к развитию сахарного диабета в зависимости от таких факторов, как масса тела, пол, возраст, особенности питания, этническая принадлежность, социально-экономический статус, образ жизни и место проживания. Основная цель исследования заключается в определении реальной картины распространенности сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения России. Мы надеемся, что полученные в ходе исследования данные позволят по-новому взглянуть на эту проблему и, возможно, будут способствовать развитию новых подходов к профилактике и выявлению сахарного диабета на ранней стадии.

– Какие новые средства для лечения больных сахарным диабетом появятся в портфеле компании в ближайшее время?

– В диабетическом подразделении мы ждем появления нового инъекционного препарата для лечения сахарного диабета 2 типа ликсисенатида. Будучи агонистом глюкагоноподобного пептида 1, ликсисенатид опосредованно способствует выработке инсулина организмом. Вторым препаратом, с которым мы связываем свои надежды, станет улучшенный инсулин гларгин, который должен появиться на рынке после 2015 г. Вот эти два новых направления мы собираемся развивать в ближайшее время.

– Как скоро можно ожидать появления вакцины от сахарного диабета 1 типа?

– Научное сообщество ведет активный поиск новых эффективных средств лечения СД. Все надеются, что в ближайшем будущем удастся открыть препарат для предотвращения этого заболевания и излечения от него. Однако в настоящее время самым эффективным и жизнеспасующим лечением для пациентов с СД 1 типа является инсулинотерапия.

– Корпорация «Санофи» считается мировым лидером в области производства вакцин. Как развивается это подразделение компании в России?

– Наша компания действительно является одним из лидеров в этой области, у нас есть специальное подразделение «Санофи-Пастер». Сейчас для нас одной из основных задач является организация производства вакцин на территории России. К сожалению, на сегодняшний день в России очень мало готовых производственных площадок, отвечающих нашим требованиям с точки зрения качества и новизны. Но мы прилагаем все усилия для решения этого вопроса в ближайшее время. 🌐

Эндокринология



Современные стратегии лечения эндокринных заболеваний

29 ноября 2013 г. в Москве состоялась II Ежегодная конференция «Актуальные вопросы клинической эндокринологии» под председательством директора Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, академика РАМН, д.м.н., профессора Галины Афанасьевны МЕЛЬНИЧЕНКО. На мероприятии, приуроченном к 25-летию кафедры эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, обсуждались вопросы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у беременных, синдрома поликистозных яичников на фоне инсулинорезистентности и метаболического синдрома, а также сахарного диабета 2 типа, опухолевых заболеваний гипофиза.

Те или иные изменения со стороны щитовидной железы, включая нарушения ее функции и аутоиммунные заболевания, выявляются примерно у каждой восьмой беременной. Заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Валентин Викторович ФАДЕЕВ сфокусировал свое выступление на спорных аспектах диагностики и лечения гипотиреоза у беременных. Основные проблемы в этой области обусловлены отсутствием исследовательских данных с высоким уровнем доказательности по патологии щитовидной железы у беременных. Прежде всего, это связано с этическими ограничениями по проведению клинических исследований с участием беременных, аутоиммунным генезом большинства нарушений щитовидной железы и методическими сложностями, в частности, несовершенством методик оценки

уровня тиреоидных гормонов во время беременности. Например, весьма сложной задачей считается стандартизация метода определения уровня свободного Т4, особенно учитывая его снижение по мере увеличения срока беременности. По мнению докладчика, в клинической практике для диагностики и лечения гипотиреоза у беременных вполне достаточно определения только уровня тиреотропного гормона (ТТГ), который более адекватно отражает функцию щитовидной железы. Лечение гипотиреоза подразумевает заместительную терапию препаратами левотироксина. При всей простоте этого метода лечения долгое время дискуссионным оставался вопрос о целевом диапазоне основного параметра адекватности терапии – уровня ТТГ. На сегодняшний день референсный интервал для уровня ТТГ у беременных сужен, для первого триместра беременности он составляет 0,1–2,5 мЕд/л.

При принятии решения о необходимости коррекции субклинического гипотиреоза у беременных профессор В.В. Фадеев порекомендовал следовать клиническим рекомендациям Эндокринологического общества США (Endocrine Society), опубликованным в 2012 г.*. Согласно этому документу, назначение заместительной терапии препаратами левотироксина рекомендовано беременным с субклиническим гипотиреозом (ТТГ \geq 2,5 мЕд/л) независимо от наличия/отсутствия аутоиммунного тиреоидита.

Современный взгляд на лечение синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) на фоне инсулинорезистентности и метаболического синдрома представила участникам конференции доцент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. Марина Федоровна КАЛАШНИКОВА. СПКЯ, встречающийся примерно у 7% женщин репродуктивного возраста, является наиболее

* De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 8. P. 2543–565.



II Ежегодная конференция «Актуальные вопросы клинической эндокринологии»

распространенной эндокринопатией и ведущей причиной бесплодия вследствие хронической ановуляции. Наряду с основными диагностическими критериями СПКЯ (клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении, овуляторная дисфункция и морфологические признаки поликистоза яичников по данным ультразвукового исследования, согласно Роттердамскому консенсусу (ESHRE/ASRM) 2003), у 60–80% женщин выявляется инсулинорезистентность, способствующая возникновению метаболических нарушений. Таким образом, у женщин с СПКЯ и инсулинорезистентностью имеется высокий риск развития абдоминального ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и артериальной гипертензии – основных составляющих метаболического синдрома (G. Reaven, 1988). Доказано, что данные состояния являются следствием полигенных мутаций в системе сигнальных систем инсулиновых рецепторов. Существующая научная концепция метаболического синдрома и современные представления о СПКЯ имеют ряд общих спорных аспектов, таких как отсутствие достоверных знаний о патогенетических механизмах развития нарушений при этих состояниях, наличие множества фенотипических вариантов и влияние на относительный риск развития поздних осложнений. Эти и многие другие нерешенные проблемы диагностики и лечения СПКЯ у женщин на фоне метаболических нарушений требуют дальнейшего изучения. Новые представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе СПКЯ, а также данные о его частом сочетании с нарушениями углеводного и жирового обмена определяют необходимость разработки персонализированного подхода к обследованию и лечению данной категории больных. Первым этапом обследования женщин при СПКЯ является проведение гормонально-

го исследования для исключения целого ряда заболеваний, ассоциированных с фенотипом СПКЯ (ряда эндокринных заболеваний – неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников, нарушения функции щитовидной железы, гиперкортицизма, гиперпролактинемии, акромегалии; вирилизирующих опухолей яичников и надпочечников; ятрогенной гиперандрогении). Помимо обязательного гинекологического обследования и ультразвукового исследования органов малого таза, пациенткам с СПКЯ на фоне избыточной массы тела или ожирения показано определение антропометрических параметров (вес, рост, индекс массы тела, окружность талии), показателей липидного и углеводного обмена (липидный спектр, измерение гликемии натощак) и измерение артериального давления. Считается, что повышение чувствительности к инсулину может благоприятно повлиять на эффективность лечения заболевания (снижение инсулина приводит к уменьшению продукции андрогенов и восстановлению овуляции). С этой целью, по мнению М.Ф. Калашниковой, пациенткам с СПКЯ и абдоминальным ожирением на фоне инсулинорезистентности в комплексной терапии ановуляторного бесплодия показаны изменение образа жизни (гипокалорийное питание и расширение режима физической активности) и терапия метформинем. При наличии тяжелой инсулинорезистентности у женщин с фенотипом СПКЯ, которая возникает в результате известных генетических мутаций (например, тотальная и парциальная липодистрофия), более эффективно применение тиазолидиндионов. Поскольку для СПКЯ характерен определенный спектр фенотипических различий, лечение должно быть строго индивидуальным. Доцент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. Алексей Вадимович

ЗИЛОВ обрисовал возможность реализации эффективного и безопасного глюкоцентрического подхода к лечению сахарного диабета (СД) 2 типа, подчеркнув, что в последние 10 лет эндокринологи всего мира сконцентрировали свои усилия на том, чтобы продлить жизнь больных СД. Докладчик констатировал, что в отношении снижения частоты и уменьшения тяжести макрососудистых осложнений СД наблюдается положительная динамика, чего нельзя сказать о микрососудистых осложнениях. Так, в 2012 г. в США каждый второй пациент с показанием на гемодиализ был болен СД 2 типа. В этой связи вопросы безопасности сахароснижающей терапии в отношении предупреждения развития осложнений СД выходят на первый план. Считается, что современные препараты характеризуются наиболее благоприятным профилем безопасности. Однако в России, в отличие, например, от США, лечение больных СД 2 типа по-прежнему в основном проводится традиционными классами лекарственных препаратов (метформин, гликлазид, глибенкламид, метформин + глибенкламид). А.В. Зилов рассмотрел результаты 4 метаанализов исследований по монотерапии метформином у пациентов с СД 2 типа, проведенных в последние годы. Они оказались весьма противоречивы. С точки зрения требования «сбалансированность по факторам риска, сочетанной патологии, принимаемым препаратам» ни одна из работ по метформину не представила убедительных доказательств его неоспоримого преимущества и может быть квалифицирована только как «формулировка гипотезы». Аналогичный результат был получен при изучении данных пяти метаанализов по сравнительной оценке эффективности и безопасности препаратов сульфонилмочевины и метформина. По мнению докладчика, с высокой степенью уверенности

Эндокринология



II Ежегодная конференция «Актуальные вопросы клинической эндокринологии»

можно утверждать лишь следующее: никогда не поздно компенсировать гликемию, но желательно это делать как можно раньше и максимально безопасно; если по какой-то причине у врача нет возможности назначить современные лекарственные средства, своевременное и рациональное применение традиционных классов препаратов даст достаточную эффективность в достижении оптимального уровня гликированного гемоглобина, предупреждая риск развития осложнений.

Профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Вячеслав Сергеевич ПРОНИН представил дифференцированный подход к лечению больных с аденомами гипофиза (занимают третье место среди всех интракраниальных опухолей, по распространенности уступая

лишь глиомам и менингиомам) с учетом существующего разнообразия патоморфологических и клинических вариантов течения заболевания. Так, соматотропиномы, состоящие из густогранулированных эозинофильных клеток, отличаются доброкачественным течением и манифестируют у лиц старше 50 лет. Для них показано оперативное лечение или фармакотерапия аналогами соматостатина, к которым данный вид соматотропином имеет хорошую чувствительность. Более агрессивное лечение показано при наличии у пациентов соматотропином, состоящих из слабогранулированных хромофобных клеток, и смешанных опухолей. Оно включает оперативное вмешательство с последующей терапией аналогами соматостатина и агонистами дофамина, а также

химиотерапию и лучевую терапию. Оперативное лечение в совокупности с лучевой и химиотерапией назначается больным с плюригормональными аденомами I и II степени, опухолями из ацидофильных стволовых клеток, с атипичными аденомами и гипофизарными карциномами. По мнению докладчика, подобный дифференцированный подход весьма практичен и обеспечивает хороший результат.

Конференция завершилась подведением итогов постерной сессии, в рамках которой были представлены научно-исследовательские работы молодых ученых из ряда крупнейших медицинских центров страны по оценке эффективности и безопасности ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в терапии больных СД 2 типа. ☼

Форстео® формирует НОВУЮ КОСТЬ

Во время V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета фармацевтическая компания «Эли Лилли» объявила о выходе на российский рынок препарата Форстео® (терипаратид) для лечения тяжелого остеопороза. Форстео® является первым и единственным препаратом, способствующим формированию новой костной ткани, а не торможению костной резорбции. На сегодняшний день терипаратид широко используется во всем мире, а в 2012 г. он был назначен миллионному пациенту.

Остеопороз и связанные с ним переломы во всем мире представляют собой серьезную проблему здравоохранения. В Российской Федерации в группу потенциального риска остеопоротических переломов входит 24% (34 млн) населения. Подсчитано, что каждую минуту в стране у людей старше 50 лет происходит 7 переломов позвонков, каждые 5 минут – перелом шейки бедра. Хотя наибольшую опасность остеопороз представляет для женщин в постменопаузе и по-

жилого возраста, нередко заболевание встречается и у мужчин.

«На сегодняшний день в нашей стране остеопорозом страдают 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет, – привел данные статистики президент Ассоциации ревматологов России, академик РАМН Евгений Львович НАСОНОВ (Москва). – Как правило, о своем диагнозе пациенты узнают только после перелома. До этого болезнь может долго “жить” тихо, никак себя не проявляя. Более



Медицинские новости

того, эпидемия остеопороза влечет за собой удручающие последствия: до 52% пациентов умирают в течение первого года после перелома шейки бедренной кости. Часто это происходит из-за осложнений, вызванных заболеванием».

«По своим клиническим проявлениям, влиянию на продолжительность и качество жизни, а также высокому риску последующих переломов наиболее тяжелыми проявлениями остеопороза являются переломы позвонков и проксимального отдела бедра, – комментирует президент Российской ассоциации по остеопорозу, профессор Ольга Михайловна ЛЕСНЯК (Санкт-Петербург). – Как правило, риск перелома позвонков в течение года после предшествующего перелома увеличивается в 6,1 раза независимо от минеральной плотности кости. При этом ситуации с множественными переломами требуют немедленного и эффективного вмешательства с целью улучшения качества костной ткани и быстрого снижения риска последующих переломов».

За последние несколько лет в терапии остеопороза был достигнут значительный прогресс благодаря появлению в арсенале врачей антирезорбтивных препаратов. Их действие заключается в подавлении остеокластов – клеток, разрушающих костную ткань, что способствует улучшению механической прочности и увеличивает минерализацию кости. Однако антирезорбтивная терапия только «консервирует», но не восстанавливает разрушенную микроархитектонику кости. Именно поэтому в тяжелых случаях остеопороза только прекращение потери костной ткани может быть недостаточно для предотвращения будущих переломов. Как отметила вице-президент Российской ассоциации по остеопорозу, профессор Ольга Борисовна ЕРШОВА (Ярославль), основными критериями ответа на лечение антирезорбтивными препаратами являются отсутствие новых переломов и увеличение минеральной плотности кости. Однако необходимо помнить, что эффективное медикаментозное вмешательство снижает, но не устраняет риск переломов. Кроме того, лечение может быть слишком поздно начато, что существенно снижает его эффективность даже при хорошей приверженности пациента режиму терапии. «Что же касается пациентов с выраженными изменениями микроархитектоники костной ткани, исследования показали, что им предпочтительнее назначать терапию анаболическими препаратами, которые повышают функцию остеобластов – клеток, отвечающих за формирование новой костной ткани», – уточнила профессор О.Б. Ершова.

Препарат анаболического действия Форстео® представляет собой рекомбинантный активный фрагмент эндогенного человеческого паратиреоидного гормона (ПТГ1-34), который способствует

формированию кости, влияя непосредственно на остеобласты, что по механизму действия принципиально отличает его от других средств, применяемых для лечения остеопороза. «Данные многочисленных клинических исследований показали, что терапия остеопороза прерывистыми дозами ПТГ1-34 не только способствует ремоделированию и образованию новой трабекулярной и кортикальной костной ткани, но и значительно стимулирует периостальное моделирование и повышает толщину кортикального слоя. Кроме того, терипаратид способствует улучшению архитектоники и прочности кости», – считает профессор Карлова университета Ян ШТЕПАН (Чехия, Прага).

Форстео® продемонстрировал убедительные результаты у пациенток с тяжелым постменопаузальным остеопорозом, которые в наибольшей степени подвержены риску развития повторных переломов. Как рассказала профессор Людмила Яковлевна РОЖИНСКАЯ (ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва), результаты клинического исследования, проведенного в России, показали, что лечение препаратом в виде ежедневных инъекций 20 мкг в течение 12 месяцев у женщин с постменопаузальным остеопорозом приводит к значительному увеличению минеральной плотности кости поясничного отдела позвоночника. При терапии Форстео® наблюдалось также улучшение качества жизни пациенток, снижалась интенсивность болей в спине, связанных с остеопоротическими переломами.

С 2013 г. терипаратид стал доступен и для российских пациентов. Форстео® выпускается в предзаполненных шприц-ручках, предназначенных для введения подкожных инъекций в область живота или бедра в течение 18 месяцев. Основными показаниями к применению препарата являются лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, а также терапия первичного остеопороза или остеопороза, обусловленного гипогонадизмом, у мужчин. Кроме того, экспертным советом, в состав которого вошли члены президиума Российской ассоциации по остеопорозу, назначение терипаратида было рекомендовано в рамках зарегистрированных показаний у следующих групп пациентов:

- у пациентов с тяжелым остеопорозом в качестве терапии первой линии;
- у пациентов с неэффективностью предшествующей антиостеопоротической терапии;
- у пациентов с непереносимостью препаратов для лечения остеопороза или при наличии противопоказаний для их назначения.

Источник: пресс-релиз компании АО «Эли Лилли Восток С.А.»

Эндокринология



Д.м.н. С.В. ЮРЕНЕВА: «Современная заместительная гормональная терапия позволяет женщине и в зрелом возрасте оставаться привлекательной, сохраняя здоровье и хорошее качество жизни»



Биологическое старение – непрерывный процесс, который с течением времени вызывает изменения в органах и системах организма, зачастую приводя к развитию тяжелых заболеваний. Какова роль эндокринного фактора в пусковом механизме старения? Как поддержать здоровье женщин в период гормонального старения и предупредить развитие метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза? Какие существуют показания, противопоказания и ограничения для назначения заместительной гормональной терапии? Эти и другие вопросы мы обсудили с ведущим сотрудником отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доктором медицинских наук Светланой Владимировной ЮРЕНЕВОЙ.



– Когда начинается старение женской репродуктивной системы?

– Как известно, у женщины могут не совпадать хронологический и биологический возраст. Последний определяется функциональным состоянием яичников. Возникновение сбоя в функционировании яичников ассоциировано с ускорением развития заболеваний, которые сопровождают естественный процесс старения. Нормальный возраст наступления менопаузы – 45–55 лет, однако у большинства женщин менопауза приходится на возраст 50–51 год. Ранней считается менопауза при выключении функции яичников в 40–45 лет. Преждевременное истощение функции яичников диагностируется при прекращении менструаций в возрасте моложе 40 лет.

Этапы старения женской репродуктивной системы с учетом таких общеизвестных маркеров, как фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и количество антральных фолликулов в яичниках, впервые были разработаны в 2001 г. в рамках системы критериев STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop). В 2011 г. в связи с открытием новых маркеров репродуктивного старения – антимюллерова гормона и ингибина В – критерии STRAW были пересмотрены и дополнены. Дело в том, что уровни антимюллерова гормона и ингибина В начинают снижаться на несколько лет раньше, чем повышается уровень ФСГ, благодаря чему мы можем на более раннем этапе предвидеть снижение резерва яичников и более точно определить стадию репродуктивного старения женщины.

Это особенно актуально, учитывая современную тенденцию к позднему рождению первого ребенка. Одна женщина в 35 лет может находиться в репродуктивном возрасте, а другая – в периоде менопаузального перехода, поскольку у нее уже снижен резерв

яичников, а значит, возможность реализации репродуктивной функции уменьшается. Новая классификация STRAW позволяет нам выделить несколько периодов в репродуктивном возрасте: ранний, зрелый, поздний и следующий за ними период менопаузального перехода, который начинается от первых нарушений ритма менструации и заканчивается последней менструацией. Период менопаузального перехода также характеризуется неуклонным снижением антимюллерова гормона, количества фолликулов в яичниках и постепенным повышением уровня ФСГ. После последней менструации наступает постменопауза, которую подразделяют на раннюю, занимающую в среднем 5–8 лет и имеющую свои подпериоды, и позднюю менопаузу. Все это необходимо знать для определения наиболее благоприятного периода для терапевтического воздействия.

– Как определить терапевтическое окно для заместительной гормональной терапии?

– Период менопаузального перехода зачастую сопровождается классическими климактерическими симптомами, что всегда свидетельствует о дезадаптации женского организма к нормальному, естественному ходу событий. Наиболее благоприятное терапевтическое окно воздействия – менопаузальный переход и ранняя постменопауза. Именно период менопаузального перехода при выраженном климактерическом синдроме является отправной точкой для начала заместительной гормональной терапии, позволяющей корректировать климактерические симптомы, предупреждать и лечить проявления урогенитальной атрофии, профилактировать развитие остеопороза.

– Насколько безопасно применение заместительной гормональной терапии?

– В свое время определенное замешательство в медицинских кругах вызвало американское исследование «Во имя здоровья женщины» (Women's Health Initiative – WHI), результаты которого показали увеличение риска развития тромбозов и рака молочной железы и эндометрия на фоне заместительной гормональной терапии. Как следствие, назначение пациенткам гормональной терапии резко сократилось. Последующий реанализ данных исследования WHI с учетом возраста, длительности менопаузы, а также появившиеся данные других рандомизированных клинических исследований убедительно свидетельствуют о том, что заместительная гормональная терапия является эффективным и безопасным методом лечения менопаузальных симптомов и профилактики долговременных дегенеративных заболеваний, в том числе остеопоротических переломов, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и, возможно, когнитивных нарушений у женщин в пери- и ранней постменопаузе. В частности, анализ данных исследования WHI в группе женщин в возрасте до 59 лет и с длительностью менопаузы до 10 лет показал: на фоне заместительной гормональной терапии, особенно при применении монотерапии эстрогенами, смертность от разных причин снизилась на 40%, а в крупном датском исследовании по профилактике остеопороза (Danish Osteoporosis Prevention Study) – на 50%. В ряде исследований было продемонстрировано отсутствие существенного риска развития рака молочной железы в этой категории пациенток, у которых применяли заместительную гормональную терапию.

При этом на основании данных исследований было установлено, что при назначении заместительной гормональной терапии женщинам в возрасте старше 60 лет

эндокринология



и с длительностью менопаузы более 10 лет риски превышают пользу.

Именно поэтому в отношении назначения заместительной гормональной терапии в настоящее время выработана четкая позиция: женщинам старше 60 лет и с длительностью менопаузы более 10 лет назначение гормональной терапии не следует даже рассматривать. У большинства женщин, которые вписываются в окно терапевтического воздействия и имеют показания для назначения гормональной терапии, польза от ее применения превышает риски. Но в каждом индивидуальном случае важно тщательно оценить возможные риски (венозных тромбозов, сердечно-сосудистые, остеопороза, рака молочной железы). Сегодня мы понимаем, что успех заместительной гормональной терапии зависит от тщательного отбора пациенток, которым показана эта терапия. Все это отражено в обновленных рекомендациях Международного общества по изучению менопаузы (International Menopause Society – IMS), Европейского общества по изучению менопаузы и андропаузы (European Menopause and Andropause Society – EMAS) и Североамериканского общества по изучению менопаузы (North American Menopause Society – NAMS).

Именно период менопаузального перехода при выраженном климактерическом синдроме является отправной точкой для начала заместительной гормональной терапии, позволяющей корректировать климактерические симптомы, предупредить и лечить проявления урогенитальной атрофии, профилактировать развитие остеопороза.

– На основании чего определяются показания и противопоказания к назначению заместительной гормональной терапии?

– Ключ успеха гормональной терапии – в тщательном отборе пациенток. Прежде всего, уже на первом приеме следует обратить внимание на характерные климактерические жалобы: приливы жара, потливость, учащенное сердцебиение в состоянии покоя, нарушение сна, сухость влагалища, нестабильность настроения, эмоциональную лабильность, плаксивость, боли в суставах. Как показали данные зарубежного опроса с участием 4 тысяч женщин в возрасте 55–65 лет, в наибольшей степени ухудшают качество жизни такие симптомы, как нарушение сна и сухость влагалища. К сожалению, не всегда женщина ассоциирует эти симптомы с менопаузой. Так, в том же исследовании было показано, что только 4% женщин связывали эти симптомы с наступлением климактерического периода.

Многие риски заместительной гормональной терапии мы можем определить без дополнительных обследований, при первой встрече с пациенткой. Тщательно собранный семейный анамнез позволяет оценить риск развития рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и переломов, поскольку эти риски на 80% генетически детерминированы. Кроме того, необходимо обратить внимание на ряд факторов, связанных с беременностью. Наличие в анамнезе преэклампсии, рождения плода с низкой массой тела при нормальном гестационном сроке, кровотечений в третьем триместре беременности позволяет предположить у женщины сердечно-сосудистые риски, а наличие гестационного диабета – высокий риск развития сахарного диабета 2 типа. При осмотре женщины с увеличенной массой тела нужно измерить окружность талии для выявления метаболического син-

дрома. Очень важно выяснить, курит ли пациентка, потому что у курящих женщин риск развития тромбозов значительно повышен.

После первичного осмотра и сбора анамнеза врач назначает обследование, которое всегда индивидуально и включает обязательные и дополнительные составляющие. Обязательно проведение ультразвукового исследования органов малого таза, онкоцитологического исследования шейки матки и маммографического исследования молочных желез в двух проекциях. Дополнительные исследования назначаются при наличии каких-либо подозрений. Например, при подозрении на нарушения углеводного и липидного обмена определяем уровень гликированного гемоглобина, С-пептида и уровень липидов, при помощи дополнительных методов обследования оцениваем состояние сосудистой стенки и наличие атеросклероза. Если есть риск остеопороза и переломов, назначаем оценку риска перелома при помощи специального опросника FRAX, денситометрическое исследование по оценке минеральной плотности костной ткани в наиболее важных отделах скелета – поясничном отделе позвоночника и шейке бедра. Поскольку вся территория нашей страны находится выше 33-го градуса северной широты, нам не хватает ионизирующей, и у довольно молодых женщин с ожирением снижение минеральной плотности костной ткани может быть обусловлено не остеопорозом, а дефицитом витамина D, клинически проявляющимся болями в костях. Таким образом, очень важно правильно опросить пациентку, чтобы выявить риски и назначить все необходимые дополнительные исследования.

– По каким показаниям назначают заместительную гормональную терапию?



Актуальное интервью

– Существуют четыре официальных показания для назначения заместительной гормональной терапии: климактерические симптомы, урогенитальная атрофия, профилактика остеопороза и переломов, преждевременная недостаточность яичников / хирургическая менопауза.

Снижение содержания эстрогенов – главная причина постменопаузального остеопороза. Дефицит гормонов вносит свой вклад в развитие абдоминального типа ожирения и метаболического синдрома, нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, оказывает неблагоприятное влияние на уродинамику, синтез коллагена и т.д. И здесь колоссальную услугу нам может оказать заместительная гормональная терапия. Она не только снижает риск переломов любой локализации – и позвонков, и шейки бедра, и лучевой кости, но и позволяет сохранить качество костной ткани и хряща. Заместительная гормональная терапия метаболитически нейтральными препаратами оказывает положительный эффект на перераспределение жировой ткани, что выражается в уменьшении абдоминального ожирения. Доказано, что у женщин, применяющих заместительную гормональную терапию в предменопаузальном периоде и в ранней менопаузе, значительно реже развивается сахарный диабет 2 типа.

После наступления менопаузы кожа очень быстро теряет коллаген, что приводит к ее увяданию. Использование заместительной гормональной терапии в период менопаузального перехода замедляет появление возрастных признаков старения кожи. А женщинам с преждевременной недостаточностью яичников для сохранения качества жизни и профилактики естественного старения лечение нужно назначать как можно раньше, уже при постановке диагноза. Заместительная гормональная терапия в сочетании с коррекцией пита-

ния и адекватной физической нагрузкой повышает геропротективные свойства организма и улучшает качество жизни женщин в зрелом возрасте.

Женщинам в период менопаузального перехода и в постменопаузе проводится так называемая менопаузальная гормональная терапия (термин предложен IMS). Очень важно, что заместительная гормональная терапия позволяет не только купировать проявления климактерического синдрома, но и обладает свойством тормозить процессы старения (англ. anti-age effect), а также способствует снижению смертности и заболеваемости, увеличению продолжительности и повышению качества жизни.

– Какова тактика ведения женщин с синдромом хирургической менопаузы?

– Хирургическая менопауза представляется значимой медико-социальной проблемой, поскольку очень большое количество женщин подвергаются оперативным вмешательствам на репродуктивных органах, в частности гистерэктомии. Данные статистики по России появятся только в следующем году, однако могу сказать, что в США к 60 годам матка удалена у каждой третьей женщины. Гистерэктомия даже при сохраненных яичниках может приводить к более раннему их выключению. А значит, такие пациентки имеют более высокий риск раннего старения и развития ассоциированных с менопаузой заболеваний. В этом случае при принятии решения о назначении лечения мы ориентируемся на клинические симптомы, на данные ультразвукового исследования, которое позволяет определить наличие фолликулов в яичниках, а также на данные исследования уровня ФСГ, которое проводят дважды – с перерывом в две недели. Если при ультразвуковом обследовании мы видим отсутствие или резкое обеднение фолликулярно-

Доказано, что у женщин, применяющих заместительную гормональную терапию в предменопаузальном периоде и в ранней менопаузе, значительно реже развивается сахарный диабет 2 типа.

го аппарата яичников, а уровень ФСГ в динамике остается высоким, к тому же появляются климактерические жалобы, следует рассмотреть вопрос о назначении заместительной гормональной терапии. В любом случае, если женщина подверглась кастрации в молодом возрасте, мы обязаны назначить ей гормональную терапию, которая замещает утраченную яичниками функцию. Таким женщинам назначается монотерапия эстрогенами (в связи с отсутствием матки).

– В заключение беседы не могли бы Вы резюмировать, какими принципами следует руководствоваться практикующему врачу при подборе гормональной терапии?

– Сегодня у нас есть четкие показания, противопоказания и ограничения к назначению заместительной гормональной терапии. Мы должны этим пользоваться и разумно назначать лечение. Заместительная гормональная терапия должна быть частью общей стратегии, включающей рекомендации по образу жизни, диете, адекватной физической активности. Следует всячески пропагандировать отказ от курения и злоупотребления алкоголем. Терапию следует подбирать индивидуально, с учетом предпочтений и ожиданий самой женщины, а также в зависимости от имеющихся симптомов и необходимости профилактики заболеваний, риск развития которых выявляется при анализе данных личного и семейного анамнеза, результатов обследования. 🌟



ФГБУ «Научный
центр акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова»
Минздрава
России, отделение
гинекологической
эндокринологии

Ассоциация
гинекологов-
эндокринологов,
Москва

Предикторы сердечно-сосудистого риска у женщин: роль половых гормонов и образа жизни

С.В. Юренева, Л.М. Ильина

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Юренева, syureneva@gmail.com

Повышение продолжительности жизни сопровождается увеличением распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Во многих случаях развития этих заболеваний можно избежать путем воздействия на модифицируемые факторы риска. Следует информировать женщин о преимуществах ведения здорового образа жизни. Своевременно назначенная и индивидуально подобранная заместительная гормональная терапия может явиться важным компонентом здорового старения.

Ключевые слова: старение, постменопауза, качество жизни, метаболические нарушения, заместительная гормональная терапия

Введение

За прошедшие 150 лет продолжительность жизни населения развитых стран мира прогрессивно повышалась примерно на 2,5 года каждое десятилетие; эта тенденция сохраняется и в наши дни [1]. Благодаря снижению уровня смертности среди лиц старшего возраста [2], за последние несколько десятилетий продолжительность жизни возросла примерно на 20%: у мужчин – на 11,1 года, у женщин – на 12,1 [3].

Однако параллельно увеличению продолжительности жизни растет и частота болезней, связанных с образом жизни, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение и сахарный диабет (СД) 2 типа [4]. В заболеваемости ими определены значительные ген-

дерные различия, наблюдающиеся в большинстве стран мира [5]. Например, женщины чаще страдают от остеопороза и скелетно-мышечных нарушений. У женщин ССЗ развиваются примерно на 10 лет позднее, чем у мужчин, что обусловлено защитным влиянием эстрогенов. Хотя продолжительность жизни женщин и выше, эти «дополнительные» годы сопровождаются потерей здоровья. Неизбежно встает вопрос, согласны ли женщины платить за более долгую жизнь столь высокую цену? Распространенность общеизвестных факторов сердечно-сосудистого риска повышается с возрастом. Показано, что между группами лиц 25–49 лет, 50–59 лет и 60–64 лет от одной трети до половины возрастных различий риска раз-

вития ишемической болезни сердца (ИБС) объясняются курением, снижением соотношения уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)/общего холестерина, уровнем систолического артериального давления (САД), повышенным индексом массы тела (ИМТ) и наличием СД 2 типа. На возрастные различия показателей сердечно-сосудистого риска также могут влиять недостаточная физическая активность и низкий социально-экономический статус [6].

Ключевые факторы сердечно-сосудистого риска

Артериальная гипертензия (АГ), являющаяся важнейшим фактором риска ССЗ, с возрастом повышается как у мужчин, так и у женщин. В отчете Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) [7] за период 2003–2010 гг. АГ была выявлена у 30,4% населения этой страны в возрасте ≥ 18 лет ($\approx 66,9$ млн человек), из них в 53,5% случаев АГ была неконтролируемой. У женщин повышение артериального давления (АД) с возрастом, особенно САД, отмечается гораздо чаще, чем у мужчин, и при этом прослеживается четкая взаимосвязь этих сдвигов с наступлением менопаузы: частота АГ у женщин



в возрасте 65–74 лет в три раза выше таковой у женщин в возрасте 45–54 лет [6]. Перед началом нашумевшего исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI) (n = 9870, возраст 50–79 лет) АГ (САД \geq 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) \geq 90 мм рт. ст.) была выявлена у 37,8% участниц [8]. Важно отметить, что на фоне антигипертензивной терапии, которую получили 64,3% женщин с АГ в этом исследовании, контроль уровня АД достигался только у трети из них.

Несмотря на то что механизмы, ответственные за повышение частоты АГ у женщин в постменопаузе, до конца не изучены, очевидно, что большое значение в патогенезе АГ имеет дефицит эстрогенов. Его развитие приводит к нарушению образования оксида азота – вещества, улучшающего вазодилатацию, увеличивающего кровоток и ингибирующего пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а значит, процессы ее ремоделирования, лежащие в основе ранних процессов атерогенеза. Доказано, что ключевую роль в развитии АГ в период постменопаузы играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [9]. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия почками, тем самым способствуя повышению объема циркулирующей крови и уровня АД, а стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, развитие эндотелиальной дисфункции и воспалительных изменений в стенке сосудов приводят к необратимым структурным изменениям и создают морфологическую базу для «закрепления» транзитной АГ.

Результаты многих исследований показывают, что АГ в постменопаузе сопровождается увеличением жесткости артериальной стенки [10]. Интересные данные по патофизиологии ранних процессов атерогенеза у женщин в постменопаузе представлены в работе Т. Montalcini и соавт. [11]. В частности, они обнаружили, что увеличение пульсового давления может

служить маркером начальных процессов ремоделирования сосудистой стенки. Повышение пульсового давления, обусловленное увеличением жесткости сосудистой стенки, коррелирует с существенным ростом ССЗ и смертности. Именно поэтому в 2007 г. Европейское общество по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension – ESH) и Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology – ESC), а в 2008 г. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) отнесли в своих рекомендациях по лечению АГ повышение пульсового давления к факторам риска ССЗ у лиц старшего возраста. Известно, что альдостерон играет ключевую роль в повреждении органов-мишеней, в том числе в увеличении жесткости стенки артерий, отражением чего являются изменения величины пульсового давления.

Особое внимание следует уделять своевременному выявлению повышения уровня АД у женщин в постменопаузе – уже на стадии предгипертензии (уровень САД – 120–139 мм рт. ст., ДАД – 80–89 мм рт. ст.). По данным исследования RECALL [12], отложения коронарного кальция, являющегося ключевым предиктором будущих сердечно-сосудистых событий, строго коррелировали с наличием предгипертензии, особенно у женщин. Получены данные, свидетельствующие о значимом повышении риска инсультов у женщин при наличии предгипертензии [13].

Огромное значение эстрогенов в поддержании «здоровья» сосудистой стенки подтверждено результатами исследования, проведенного среди жительниц г. Нью-Йорка. Установлено, что у женщин, прекративших заместительную гормональную терапию (ЗГТ) после опубликования предварительных данных исследования WHI о неблагоприятном балансе пользы/риска этой терапии, риск развития АГ был в 2 раза выше по сравнению с теми, кто продолжал получать ЗГТ [14]. Нельзя с уверенностью сказать, что именно здесь играет ключевую роль: ме-

нопауза или возраст [15], но эти данные позволяют предположить, что отказ от эстрогенной терапии может оказать существенное влияние на развитие АГ у склонных к таким нарушениям женщин.

Ожирение

В настоящее время жировую ткань относят к числу эндокринных органов. С возрастом мышечная масса уменьшается, центральное отложение жировой ткани увеличивается, нередко в отсутствие значительных изменений массы тела в целом. Большинство исследований, в которых изучалось увеличение массы тела и изменение его состава в переходный период во взаимосвязи с гормональными сдвигами, демонстрируют увеличение количества центрального (абдоминального) и/или висцерального жира, что сопровождается ослаблением процессов окисления в жировой ткани, снижением расхода энергии и предрасположенностью к развитию метаболического синдрома (МС).

Определение ИМТ (рассчитывается как отношение массы тела в кг к росту в м², в норме равняется 18,5–24,9 кг/м²) и измерение окружности талии (ОТ) (нормативная величина для женщины < 80 см) очень важны для выявления нарушений не только липидного, но и углеводного обмена. Следует помнить, что у женщин с нормальным ИМТ также могут отмечаться нарушения углеводного обмена, в том числе инсулинорезистентность. Работы последних лет свидетельствуют о том, что у женщин показатель ОТ, по сравнению с ИМТ, является более важным прогностическим маркером ССЗ, в том числе инсульта. Кроме того, независимо от влияния других компонентов МС, у женщин в постменопаузе существует корреляция между избыточным весом, ожирением и субклиническими поражениями артериальной стенки (по данным исследования толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии) [16].

Безусловно, наиболее опасным в отношении ССЗ является висцеральный тип ожирения. В ходе



крупного проспективного международного исследования SWAN (Study of Women's health Across the Nation – Исследование здоровья женщин в разных странах) [17] было показано, что уровень биодоступного тестостерона – более значимый прогностический фактор накопления висцерального жира, чем концентрация эстрадиола, и сопоставим по важности с содержанием глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Недавно было показано, что в когорте участников Фрамингемского исследования сердца (Framingham Heart Study) висцеральное ожирение, измеренное с помощью мультidetекторной компьютерной томографии, служило независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий у лиц, исходно не имевших этих заболеваний [18]. В исследовании приняли участие 3086 человек (49% женщин), представлявших две когорты: второе поколение (дети и супруги детей участников Фрамингемского исследования сердца – Framingham Heart Offspring Study) и третье поколение (внуки и супруги внуков участников Фрамингемского исследования сердца – Third-Generation cohorts), у которых проводилась компьютерная томография абдоминальной области с целью измерения количества жировых отложений (подкожных и висцеральных) в период с 2002 по 2005 г.; средний возраст на момент начала исследования составлял 50,2 года, а продолжительность наблюдения – 7,4 года. После корректировки полученных данных с другими факторами риска относительный риск ССЗ при наличии только висцерального ожирения составил 1,44 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,92; $p=0,01$). Таким образом, своевременное выявление висцерального ожирения у женщин в переходный период и в постменопаузе позволяет выделить лиц с повышенным риском ССЗ, поскольку наличие висцерального ожирения служит независимым прогностическим фактором этих заболеваний, наряду с повышенным ИМТ, повышен-

ным уровнем АД, повышенным уровнем холестерина, курением и наличием СД.

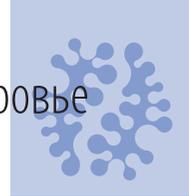
Сахарный диабет

В большинстве стран мира в последние десятилетия значительно повысилась частота СД 2 типа. В 2000 г. этим заболеванием страдали примерно 171 млн человек во всем мире. Как полагают эксперты, к 2030 г. это число возрастет до 366 млн человек. Согласно отчету CDC, в период с 1995 по 2010 г. прирост диагностированных случаев диабета в 42 штатах США составил 50%, а в 18 штатах – $\geq 100\%$ [19]. Основная причина столь неутешительных статистических данных по регистрации новых случаев диабета – ожирение (увеличение ОТ американцев). Особую драматичность этой ситуации придает понимание того, что СД 2 типа, составляющий 90–95% от числа всех случаев диабета в США, в большинстве случаев можно было предотвратить путем изменения образа жизни. В настоящее время в США разработана и активно действует Национальная программа профилактики диабета.

Наличие СД 2 типа крайне негативно сказывается на здоровье женщин – СД 2 типа не только одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, особенно в постменопаузе, но и основной фактор риска ССЗ. Количество исследований, в которых анализируется взаимосвязь между СД 2 типа и менопаузой, немногочисленно, так как довольно сложно разграничить влияние множества дополнительных факторов на оба эти состояния. По данным крупных эпидемиологических исследований, СД 2 типа встречается чаще у женщин, чем у мужчин, оказывает большее отрицательное влияние на смертность от ССЗ. Фактически наличие СД 2 типа полностью нивелирует защитный эффект женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему. Так, по разным данным, полученным, например, в ходе Исследования здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study – NHS) [20], у женщин,

страдающих СД, риск развития ССЗ возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста. В ходе крупного европейского эпидемиологического исследования DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe – Европейское исследование по эпидемиологии сахарного диабета: анализ диагностических критериев) проводилась оценка причин сердечно-сосудистой смертности у женщин и мужчин с нормальным уровнем АД и с АГ, без и с СД. Было убедительно продемонстрировано, что при сочетании АГ и СД риск смерти у женщин был в 2 раза выше, чем у мужчин [21]. Подчеркнем: примерно половина женщин с СД 2 типа не знают о том, что у них диабет, и заболевание нередко впервые диагностируется только после перенесенного инфаркта миокарда.

Для женщин с ранней менопаузой характерно повышение риска развития СД 2 типа. Роль половых гормонов в увеличении риска возникновения СД 2 типа у этой категории пациенток изучали в ходе InterAct study – проспективного исследования «случай – контроль», проведенного в рамках крупного исследования EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition – Европейское проспективное исследование взаимосвязи раковых заболеваний и питания) [22]. Всего в анализ были включены данные 3691 женщины в постменопаузе (случай) с диагностированным СД 2 типа и 4408 женщин (контроль), средний возраст которых составил $59,2 \pm 5,8$ лет. Наблюдение за участницами осуществлялось в течение 11 лет. После соотнесения полученных данных с общеизвестными модифицируемыми факторами риска, такими как ИМТ, ОТ и курение, относительный риск (ОР) для СД 2 типа составил 1,32 (95% ДИ 1,04–1,69), 1,09 (0,90–1,31), 0,97 (0,86–1,10) и 0,85 (0,70–1,03) для женщин с возрастом наступления менопаузы < 40 , 40–44, 45–49 и ≥ 55 лет соответственно, по сравнению с теми женщинами, у которых менопауза



наступила своевременно – в возрасте 50–54 лет. Авторы пришли к заключению: ранняя менопауза ассоциируется с увеличением риска СД 2 типа и может служить фактором, свидетельствующим о необходимости профилактики СД 2 типа у этой категории пациенток. Это тем более важно, учитывая, что в многоцентровом исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – Мультиэтническое исследование атеросклероза) было убедительно показано, что у женщин с ранней менопаузой риск ИБС и инсульта повышается в 2 раза (ОР 2,08; 95% ДИ 1,17–3,7; ОР 2,19; 95% ДИ 1,11–4,32 соответственно) по сравнению с женщинами со своевременной менопаузой [23]. Положительное влияние эстрогенов доказано в рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании, в котором прием ЗГТ сопровождался снижением риска СД на 35% [24].

Половые различия сердечно-сосудистого риска

Несмотря на то что смертность, связанная с ССЗ, неуклонно снижается, в развитых странах мира от ССЗ умирает каждый третий [25]. Сегодня это основная причина смерти среди лиц обоего пола. Так, в странах Европы в возрасте моложе 75 лет от ССЗ умирают 42% женщин и 38% мужчин [26]; в возрастной группе женщин 56–65 лет около 25% смертей связано с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, более того, в этой возрастной группе женщин наблюдается тенденция к увеличению смертности от ИБС. Общеизвестно, что у женщин ССЗ развиваются в среднем на 10 лет позднее, чем у сверстников-мужчин, и прогноз, как правило, хуже из-за потери трудоспособности и инвалидности. Независимо от хронологического возраста женщины, частота ССЗ в период постменопаузы выше, чем в пременопаузе. Безусловно, наряду с закономерными процессами старения эстрогенный дефицит оказывает дополнительное негативное воздействие, способствующее

увеличению риска ССЗ, что особенно актуально для женщин с преждевременной и хирургической менопаузой. В отличие от мужчин у женщин, как правило, определяются множественные факторы риска ССЗ. К ним относятся: абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия (низкий уровень холестерина ЛПВП, повышение содержания триглицеридов и преобладание мелких плотных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)), АГ, инсулинорезистентность или нарушение толерантности к глюкозе, характеризующие МС. Повышенное содержание холестерина ЛПНП является неблагоприятным прогностическим фактором ССЗ у лиц обоего пола, а низкое соотношение уровня холестерина ЛПВП и уровня холестерина ЛПНП является более важным для женщин, как и повышенное содержание триглицеридов.

Половые гормоны играют огромную роль в биологических различиях развития ССЗ у мужчин и у женщин, в том числе в эпидемиологии, лечении и прогнозе [27]. У женщин с меньшей вероятностью, чем у мужчин, встречаются типичные симптомы стенокардии [28], но чаще отмечается нераспознанный инфаркт миокарда [29]. Женщины реже получают своевременную адекватную терапию по поводу инфаркта миокарда, чем мужчины [30]. Профиль факторов риска также имеет гендерные различия: мужчины более физически активны, тогда как женщины в большей степени склонны поддерживать «здоровый» вес [25]. Поскольку большинство ССЗ, включая ИБС и инсульт, при своевременном вмешательстве можно предотвратить, очень важно иметь четкое представление о сердечно-сосудистых детерминантах.

Повышение уровня свободного тестостерона и снижение содержания ГСПС прямо коррелируют с увеличением частоты кальцификации аорты и коронарных сосудов [31]. Дизайн поперечного исследования здоровья женщин (Women's Health Study – WHS) не

позволяет определить причинную связь, однако большинство авторов полагают, что развивающаяся в переходный период и в ранней постменопаузе относительная гиперандрогения связана с нарушениями, обусловленными ключевыми факторами риска. Результаты исследования WHS показали, что у женщин с наиболее высоким уровнем андрогенов наблюдалась наибольшая распространенность МС и был в 2 раза увеличен риск сердечно-сосудистых событий [32]. АГ нередко является запоздалым проявлением комплекса метаболических расстройств. В этой связи первичная профилактика всей совокупности вышеуказанных нарушений приобретает огромное значение.

Подсчет сердечно-сосудистого риска

Фрамингемская шкала риска (Framingham Risk Score – FRS), применяемая в США, основана на данных крупного проспективного когортного исследования (Framingham Heart Study) [33] и учитывает возраст, пол, уровень холестерина, курение и уровень АД. С помощью шкалы FRS можно подсчитать риск ССЗ в ближайшие 10 лет, но, как полагают, она не позволяет достоверно оценить риск ССЗ у женщин [34].

Недавно опубликованы разработанные под эгидой Национального института по изучению сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI), Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) и Американского общества кардиологов (American College of Cardiology – ACC) рекомендации (АНА/ACC рекомендации) по оценке сердечно-сосудистого риска, дислипидемии и ожирения, а также по изменению образа жизни. Разработан новый инструмент Pooled Cohort Equations для подсчета десятилетнего риска атеросклеротических ССЗ у пациентов в возрасте от 40 до 79 лет, не имеющих на данный момент каких-либо ССЗ [35]. Повышение риска констатируется при значении

эндокринология



яx Pooled Cohort Equations $\geq 7,5\%$, после чего рекомендуется активное вмешательство, однако многие кардиологи считают, что этот показатель завышен, и если им руководствоваться, то лечение может быть назначено пациентам, которые в нем не нуждаются.

Альтернативу FRS в Европе представляет шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), основанная на данных проведенных в Европе крупномасштабных исследований и рекомендуемая Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) [6]. Шкала SCORE позволяет подсчитать риск смерти от ССЗ в следующие 10 лет как у женщин, так и у мужчин, у которых в настоящий момент отсутствуют симптомы ССЗ, на основе возраста, статуса курения, уровня общего холестерина и уровня АД. Если сердечно-сосудистый риск $\geq 5\%$ или достижение такого показателя прогнозируется у пациентки к 60 годам (повышение риска), следует оценить дополнительные, важные факторы риска и разработать план профилактических мероприятий [36].

В младших возрастных группах женщины, в сравнении с мужчинами аналогичного возраста, как правило, имеют более низкий абсолютный риск ССЗ, но могут характеризоваться более высокими уровнями специфических факторов риска. Именно поэтому при принятии клинического решения о возможном вмешательстве надо руководствоваться здравым смыслом и не опираться только на показатели вышеприведенных шкал для подсчета сердечно-сосудистого риска в будущем.

В опубликованном в 2011 г. специальном руководстве АНА [37] подчеркивается, что за редким исключением рекомендации по профилактике сердечно-сосудистого риска одинаковы для лиц обоего пола. В этом документе эксперты АНА предложили новую категорию – «идеальное» сердечно-сосудистое здоровье», которая включает следующие критерии: отсутствие повышенных факторов риска, ИМТ 25 кг/м^2 , регулярные физи-

ческие нагрузки умеренной/значительной интенсивности и здоровая диета. Если эти критерии взять за основу, то в исследовании WHI только 4% женщин можно назвать обладающими идеальным здоровьем (хотя еще 13% женщин и не имели никаких факторов риска, они не следовали здоровому образу жизни) [38].

Ведение женщин в постменопаузе

Образ жизни

Влияние привычной физической нагрузки на сердечно-сосудистые риски было оценено в когортном исследовании с участием женщин в пре-, пери- и постменопаузе ($n=292$), средний возраст которых составил 57,1 года (среднее стандартное отклонение 5,4) [39]. Авторы измеряли наиболее важные антропометрические и метаболические параметры. Обычная физическая активность оценивалась с помощью цифрового шагомера в течение 7 дней, в зависимости от полученных результатов участницы были разделены на две группы: на активных или ведущих сидячий образ жизни (≥ 6000 и < 6000 шагов в день соответственно).

Неактивные женщины характеризовались более высоким риском избыточной массы тела/ожирения (ОР 2,1; 95% ДИ 1,2–3,6; $p=0,006$) и ОТ > 88 см (ОР 1,7; 95% ДИ 1,1–2,9; $p=0,03$) даже после корректировки с учетом возраста, менопаузального статуса, курения и приема ЗГТ. У неактивных женщин выявлен также повышенный риск СД 2 типа (ОР 2,7; 95% ДИ 1,2–6,3; $p=0,014$) и МС (ОР 2,5; 95% ДИ 1,4–4,3; $p=0,001$).

В вышеупомянутых рекомендациях АНА/ACC [40] содержатся три главных совета в отношении ведения здорового образа жизни:

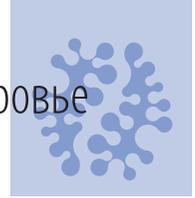
- следование средиземноморской или так называемой DASH-диете (Dietary Approaches to Stop Hypertension – Диетотерапевтические подходы к профилактике артериальной гипертензии), что предполагает включение в рацион питания фруктов, овощей, цельных зерен, орехов, бобовых,

рыбы, обезжиренных молочных продуктов, а также отказ от красного мяса и злоупотребления алкоголем;

- ограничение потребления насыщенных жиров, трансжирных кислот, конфет, подслащенных напитков и двууглекислого натрия;
- аэробная физическая активность от умеренной до интенсивной в течение 40 минут три-четыре раза в неделю.

Изучение взаимосвязи между особенностями диеты в среднем возрасте и распространенностью здорового старения в будущем [41] показало, что женщины с более «здоровыми» характеристиками диеты в середине жизни с большей вероятностью (на 40%) доживут до возраста ≥ 70 лет без главных возраст-ассоциированных хронических заболеваний и без значительного ущерба для физического состояния, познавательной функции или психического здоровья. Результаты этого нового исследования предоставили дополнительные аргументы в пользу средиземноморской диеты. Ранее многие работы показали, что такая диета может способствовать снижению уровня глюкозы натощак и содержания липидов у лиц с повышенным риском развития СД 2 типа, что, в свою очередь, приведет к уменьшению риска сердечно-сосудистых событий и инсульта, а также может улучшить познавательную функцию в пожилом возрасте.

Полагают, что для определения состояния здоровья у лиц старшего возраста суммарное воздействие факторов окружающей среды в течение всей жизни важнее, чем их влияние в более позднем возрасте. Многие из патогенетических механизмов возрастных хронических заболеваний, например, атеросклероза и заболеваний сердца, поражение головного мозга при деменции, «запускаются» в среднем возрасте. Таким образом, именно средний возраст, по всей видимости, является самым подходящим периодом для профилактики хро-



нических заболеваний старения, которые развиваются постепенно, в течение многих лет.

Медикаментозная профилактика и коррекция сердечно-сосудистых рисков

Раньше полагали, что полученные в результате интервенционных исследований с участием мужчин данные можно полностью экстраполировать на женщин. Как следствие, вопросы первичной профилактики ИБС у женщин рассматривались в том же ключе, что и у мужчин. Однако за прошлое десятилетие накопилось много данных, опровергающих эту гипотезу. Полученные доказательства касаются гендерных различий, в том числе эффективности отдельных методов вмешательств, направленных на первичную профилактику ИБС.

Лечение статинами эффективно для снижения риска сердечно-сосудистых событий, характеризуется высоким профилем безопасности и хорошо переносится [42]. Однако применение статинов может быть связано с небольшим повышением заболеваемости СД 2 типа [43]. Поскольку эти данные были получены в работах с участием в основном мужчин и учитывая общепризнанные половые различия в патогенезе СД 2 типа, можно предположить, что частота новых случаев СД 2 типа, ассоциированных с применением статинов, может быть выше среди женщин, чем среди мужчин. Эта гипотеза была подтверждена результатами трехлетнего исследования A.L. Culver и соавт. (n = 153 840), проведенного в рамках наблюдательной части WHI. Была установлена четкая взаимосвязь между исходным применением статинов и частотой новых случаев СД 2 типа [44]. Откорректированное отношение риска развития СД 2 типа для пациентов, получающих терапию статинами, в целом составило 1,48 (95% ДИ 1,38–1,59). Терапия статинами ассоциировалась с увеличением риска СД 2 типа в наибольшей степени у женщин в ранней постменопаузе и у худо-

щавых женщин. Эти данные имеют важное клиническое значение для определения баланса риска и пользы применения статинов у женщин при проведении первичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Это тем более важно в свете данных недавно проведенного метаанализа, показавшего отсутствие благоприятного влияния статинов у женщин в отношении общей смертности [45].

Заместительная гормональная терапия

Гормоны – это обычные лекарственные препараты, имеющие показания и противопоказания. ЗГТ является всего лишь одним из компонентов среди многих других лекарственных средств, которые могут потребоваться женщине среднего возраста. Опубликованные в 2002 г. предварительные результаты исследования WHI не показали выгоды от применения ЗГТ в отношении сердечно-сосудистой системы, что шло вразрез с результатами проведенных ранее многочисленных наблюдательных исследований. Наоборот, предварительные данные WHI выявили некоторые негативные влияния ЗГТ. Это исследование нанесло непоправимый ущерб женщинам во всем мире, отказавшимся от необходимого им лечения. Последующий углубленный реанализ полученных в ходе WHI данных, как и результаты многих рандомизированных клинических и наблюдательных исследований с продуманным дизайном, опровергли большинство скоропалительных утверждений о неблагоприятном профиле безопасности ЗГТ, способствовали лучшему пониманию воздействия ЗГТ у женщин в постменопаузе. Было показано, что время начала ЗГТ в пери- и в ранней постменопаузе может иметь ключевое значение.

В этой связи наибольший интерес представляют три исследования с различным дизайном, выполненные у женщин в постменопаузе, в двух из которых использовался циклический, а в одном – непрерывный режим ЗГТ, а также раз-

личные прогестагены и пути введения гормонов.

Целью четырехлетнего рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) явилось изучение влияния пероральных конъюгированных эквинных эстрогенов в низкой дозе (0,45 мг/день) и парентерального эстрогена (пластырь Климара® 50 мкг/день), которые назначались в комбинации с микронизированным прогестероном в дозе 200 мг в течение 12 дней каждого месяца у здоровых женщин (n = 727) в возрасте 42–58 (средний возраст 52 года); продолжительность постменопаузы на момент рандомизации составляла не более 3 лет [46].

В отличие от трансдермального эстрогена, применение перорального конъюгированного эквинного эстрогена было связано не только с увеличением уровня ЛПВП, но и со снижением уровня ЛПНП, а также увеличением уровня триглицеридов. На фоне применения трансдермального E2 несколько улучшалась чувствительность к инсулину, что выражалось в уменьшении уровней глюкозы и инсулина, а также снижении индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину, HOMA-IR). В течение 48 месяцев лечения любым из вышеуказанных типов гормональной терапии не было выявлено никаких значимых воздействий на атерогенез (по данным ультразвукового исследования толщины комплекса интима-медиа сонной артерии) по сравнению с плацебо-контролем, обнаружена статистически незначимая тенденция к снижению накопления кальция в коронарных артериях.

Таким образом, на основании данных визуализации артерий и оценки уровня биомаркеров и других факторов риска ССЗ исследования KEEPS показало, что комбинированная низкодозированная гормональная терапия у женщин в ранней постменопаузе не оказывает

эндокринология



отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему.

В открытом рандомизированном контролируемом исследовании, выполненном в рамках Датского исследования по профилактике остеопороза (Danish Osteoporosis Prevention Study) [47], изучали влияние ЗГТ на сердечно-сосудистые исходы у женщин в ранней постменопаузе. Участницами исследования стали 1006 здоровых женщин в возрасте 45–58 лет (средний возраст 50 лет) в ранней постменопаузе (в среднем 7 месяцев) с менопаузальными симптомами, которые были случайным образом разделены на две группы: первая группа (n=502) получала трехфазный препарат, содержащий эстрадиол в комбинации с норэтистерона ацетатом, или 2 мг эстрадиола в случае гистерэктомии в анамнезе, а вторая – контрольная – группа (n=504) не получала никакого лечения. Запланированная продолжительность исследования составляла 20 лет, но примерно через 11 лет после его начала, после опубликования в 2002 г. предварительных данных WHI, исследование было остановлено. Однако участницы продолжали наблюдаться, в ходе наблюдения (общая продолжительность этого периода составила не менее 16 лет) регистрировались все сердечно-сосудистые события, заболеваемость раком и показатели смертности.

Через 10 лет лечения в группе женщин, получавших ЗГТ, отмечено снижение общей смертности (ОР 0,57; 95% ДИ 0,30–1,08; p=0,084) и частоты сердечно-сосудистых событий (ОР 0,48; 95% ДИ 0,26–0,87; p=0,015).

Авторы пришли к заключению, что у женщин применение ЗГТ в течение 10 лет в ранней постменопаузе сопровождалось значимым снижением риска смерти от любых причин, риска развития сердечной недостаточности или инфаркта миокарда, отсутствием увеличения риска рака, венозной тромбоэмболии и инсульта. Важно отметить, что после 16 лет наблюдения эти преимущества, в том

числе снижение общей смертности и частоты других важных сердечно-сосудистых исходов, сохранялись.

Крупномасштабное контролируемое проспективное исследование с активным наблюдением EURAS-HRT (EURopean Active Surveillance study of women taking Hormone Replacement Therapy) было проведено в 7 европейских странах (> 30 000 участниц и > 100 000 женщин-лет наблюдения) с целью сравнения безопасности комбинированного препарата, содержащего 1 мг E2 и 2 мг дроспиренона, с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима ЗГТ (нкЗГТ) и продолжалось более 6 лет [48]. На фоне комбинации «E2/дроспиренон» обнаружена статистически значимо более низкая частота неблагоприятных артериальных событий (скорректированный ОР для артериальной тромбоэмболии составил 0,5 (95% ДИ 0,3–0,8), для острого инфаркта миокарда – 0,5 (95% ДИ 0,2–1,2), для ишемического инсульта – 0,5 (95% ДИ 0,2–1,0); p < 0,05 по сравнению с другими препаратами для нкЗГТ), и при этом не было выявлено никаких различий в показателях венозной тромбоэмболии.

Комбинация «E2/дроспиренон»: преимущества в отношении сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе

Ключевым преимуществом комбинации «E2 1 мг / дроспиренон 2 мг» является уникальное сочетание антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффектов прогестатена, благодаря чему препарат благоприятно влияет на уровень АД, липидный профиль, углеводный/инсулиновый обмен и композиционный состав тела (профилактика развития висцерального ожирения).

Как уже говорилось выше, характерное для переходного периода и ранней постменопаузы увеличение уровня свободного тестостерона и снижение содержания ГСПС прямо коррелирует с увеличением частоты кальцификации аорты и коронарных сосудов [31]. В этой

связи значимость мощного антиандрогенного влияния препарата в отношении профилактики атерогенеза существенно возрастает.

В последнее время широко обсуждается потенциальная роль прогестерона и прогестинов с антиминералокортикоидными свойствами в контроле массы тела и пролиферации жировой ткани, что обусловлено выявлением большого значения минералокортикоидных рецепторов в дифференциации жировой ткани [49]. Подчеркнем: увеличение частоты и распространенности ожирения приобрело характер эпидемии, опасность ситуации усугубляется тем, что ожирение часто связано с АГ, особенно с резистентными к традиционному лечению формами. Существует гипотеза о ключевой роли минералокортикоидов в патогенезе АГ, связанной с ожирением [50]. Правомерность этой гипотезы подтверждается клиническими данными, полученными S. Engeli и соавт. [51]. Они изучали влияние РААС по данным уровня ангиотензиногена, ренина, альдостерона, ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина II в крови и ряда этих параметров в биоптатах жировой ткани на связанную с ожирением АГ. Авторы подсчитали, что уменьшение массы тела на 5% коррелирует со значимым снижением показателей активности РААС в крови и жировой ткани и вносит свой вклад в уменьшение уровня АД. Результаты этого исследования подтверждают четкую взаимосвязь между ожирением, уровнем АД и активностью РААС. В исследовании EURAS-HRT пациентки реже нуждались в гипотензивной терапии на фоне комбинации «E2 1 мг / дроспиренон 2 мг» по сравнению с другими режимами нкЗГТ. Наряду с эндотелиальной дисфункцией МС играет существенную роль в повышении сердечно-сосудистого риска в постменопаузе. В двух работах оценивалось влияние комбинации «E2 1 мг / дроспиренон 2 мг» на важнейшие кардиометаболические параметры у женщин с МС по сравнению

АНЖЕЛИК® – низкодозированная згт с дроспиреноном.
1 мг эстрадиола + 2 мг дроспиренона

Пусть легкими будут годы!



КУПИРОВАНИЕ
МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ
СИМПТОМОВ¹



СТАБИЛЬНЫЙ ВЕС²



БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ
НА АРТЕРИАЛЬНОЕ
ДАВЛЕНИЕ³



СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА
МИМИЧЕСКИХ
И СТАТИЧЕСКИХ МОРЩИН⁴



АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг
Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе. Профилактика постменопаузального остеопороза.
Противопоказания: Беременность и лактация; кровотечения из влагалища неясного происхождения; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту, тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; тромбоэмболия легочной артерии; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
Применение с осторожностью: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эдметриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, predisposing к развитию гиперкальциемии, прием ЛС, вызывающих гиперкальциемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.
Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе, эмоциональная лабильность, мигрень, полипы шейки матки.
Схема приема: По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками.
Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, заливая небольшим количеством жидкости. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.
Регистрационный номер: П N016029/01. Актуальная версия инструкции: от 01.11.2012
Производитель: Байер Фарма АГ, Германия
Отпускается по рецепту врача.
Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата

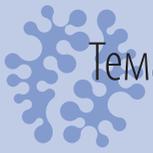
¹ Регистрационный номер: П N016029/01. Актуальная версия инструкции: от 01.11.2012

² Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β-estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. J Intern Med 2005;258:544-553.

³ Archer D.J. Reprod. Med 2007;52(Suppl 2):159-64, Preston Ret al Ann Hypertens. 2005; 18:797-804.

⁴ Ю.В. Моргунов и соавт. Русский Медицинский журнал. 2008; 19: 1257–1261.





с женщинами без нарушений, ассоциирующихся с МС. В одном из них [52] после 6 месяцев лечения отмечено улучшение метаболических параметров в обеих группах, однако только у пациенток с МС снижение уровня триглицеридов, общего холестерина и САД было статистически значимым. В другом исследовании сравнивались эффекты использования двух комбинаций: «Е2 1 мг / дроспиренон 2 мг» и «Е2 1 мг / дидрогестерон 5 мг» в течение 6 месяцев у женщин в постменопаузе с МС (n = 160) [53]. Исходно и спустя 6 месяцев лечения измерялись важнейшие антропометрические параметры, маркеры воспаления и метаболические показатели, включая колебания уровня глюкозы в крови в течение 48 часов (mean amplitude of glycaemic excursions – MAGE). К концу лечения в обеих группах отмечено снижение уровня глюкозы натощак ($p < 0,05$), однако только на фоне комбинации «Е2 1 мг / дроспиренон 2 мг» выявлено статистически значимое уменьшение ОТ, уровня глюкозы после приема пищи, концентрации триглицеридов, показателя MAGE, индекса НОМА-IR и содержания в плазме провоспалительного маркера интерлейкина 6 ($p < 0,05$). В ближайшее время ожидается поступление на российский рынок комбинации «Е2 0,5 мг / дроспиренон 0,25 мг» (Анжелик® МИКРО). Новые ультранизкодозированные препараты полностью отвечают современным стратегиям применения ЗГТ в минимальной эффективной дозе, поскольку демон-

стрируют сходную эффективность для лечения менопаузальных симптомов, профилактики остеопороза и сохранения качества жизни, при минимизации побочных эффектов и рисков. Микродозированные препараты расширяют арсенал врача для оказания помощи тем женщинам, которые начали терапию еще в ранней постменопаузе и на данном этапе нуждаются в снижении дозы гормонов, прежде чем полностью прекратить лечение.

Заключение

В большинстве случаев гинекологи не наблюдают женщин с установленной ИБС, но, учитывая данные статистики, согласно которым более половины из них умрут от ССЗ, следует повысить информированность пациенток о важности сердечно-сосудистого здоровья в среднем возрасте и дать необходимые рекомендации по изменению образа жизни (прекращение курения, следование «здоровой» диете, физические занятия и сохранение нормальной массы тела). Приверженность здоровому образу жизни в исследовании NHS прямо коррелировала со значимым снижением риска внезапной сердечной смерти [54]. В случае недостаточного эффекта модификации образа жизни при необходимости могут назначаться средства для снижения уровня АД, глюкозы крови и холестерина. Следует ознакомить пациенток с особенностями клинических проявлений заболеваний сердца у женщин, вни-

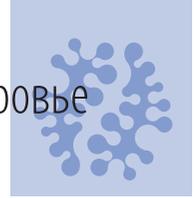
мательно выслушать их жалобы. При выявлении подозрительных на наличие ССЗ жалоб необходимо посоветовать женщине обратиться к кардиологу.

Регулярная и адекватная физическая нагрузка способствует не только поддержанию нормальной массы тела, но и снижению АД, нормализации липидного обмена и снижению инсулинорезистентности. Представляется важным уже в перименопаузе, если это не было сделано ранее, выработать на долговременную перспективу индивидуальную «программу здоровья» для каждой женщины с учетом семейного и личного риска основных болезней старения.

Правильно подобранная и своевременная ЗГТ, назначаемая по четко установленным показаниям, может дополнительно оказать значительное профилактическое влияние на кардиометаболические факторы риска ССЗ. В обновленных рекомендациях Международного общества по изучению менопаузы (International Menopause Society – IMS) 2013 г. говорится: «Данные рандомизированных клинических и наблюдательных исследований представляют убедительные доказательства того, что терапия эстрогенами в стандартной дозе снижает риск ИБС и общую смертность у женщин моложе 60 лет и в течение 10 лет постменопаузы. Данные в отношении эстроген-прогестагенной терапии в этой популяции женщин, хотя и являются менее четкими, демонстрируют сходную тенденцию» [55].

Литература

1. Oeppen J., Vaupel J.W. Demography. Broken limits to life expectancy // Science. 2002. Vol. 296. № 5570. P. 1029–1031.
2. Vaupel J.W. The remarkable improvements in survival at older ages // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1997. Vol. 352. № 1363. P. 1799–1804.
3. Wang H., Dwyer-Lindgren L., Lofgren K.T. et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9859. P. 2071–2094.
4. Uijen A.A., van de Lisdonk E.H. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years // Eur. J. Gen. Pract. 2008. Vol. 14. Suppl. 1. P. 28–32.
5. Engelaer F.M., van Bodegom D., Westendorp R.G.J. Sex differences in healthy life expectancy in the Netherlands // Annu. Rev. Gerontol. Geriatrics. 2013. Vol. 33. P. 361–371.
6. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 13. P. 1635–1701.



7. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. Vital signs: awareness and treatment of uncontrolled hypertension among adults – United States, 2003–2010 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2012. Vol. 61. P. 703–709.
8. *Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M. et al.* Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative // *Hypertension.* 2000. Vol. 36. № 5. P. 780–789.
9. *Reckelhoff J.F.* Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2004. № 139. P. 13–19.
10. *Takahashi K., Miura S., Mori-Abe A. et al.* Impact of menopause on the augmentation of arterial stiffness with aging // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2005. Vol. 60. № 3. P. 162–166.
11. *Montalcini T., Gorgone G., Fava A. et al.* Carotid and brachial arterial enlargement in postmenopausal women with hypertension // *Menopause.* 2012. Vol. 19. № 2. P. 145–149.
12. *Erbel R., Lehmann N., Möhlenkamp S. et al.* Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the Heinz Nixdorf Recall Study // *Hypertension.* 2012. Vol. 59. № 1. P. 44–53.
13. *Lee M., Saver J.L., Chang B. et al.* Presence of baseline pre-hypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis // *Neurology.* 2011. Vol. 77. № 14. P. 1330–1337.
14. *Warren M.P., Richardson O., Chaundry S. et al.* The effect of estrogen and hormone therapy withdrawal on health and quality of life after publication of the Women's Health Initiative in New York City // *Menopause.* 2011. Vol. 18. P. 1342.
15. *Lobo R.A.* What is the effect of estrogen on blood pressure after menopause? // *Menopause.* 2006. Vol. 13. № 3. P. 331–333.
16. *Gentile M., Iannuzzi A., Iannuzzo G. et al.* Relation of body mass index with carotid intima-media thickness and diameter is independent of metabolic syndrome in postmenopausal Mediterranean women // *Menopause.* 2012. Vol. 19. № 10. P. 1104–1108.
17. *Janssen I., Powell L.H., Kazlauskaitė R., Dugan S.A.* Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study // *Obesity (Silver Spring).* 2010. Vol. 18. № 3. P. 604–610.
18. *Britton K.A., Massaro J.M., Murabito J.M. et al.* Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. № 10. P. 921–925.
19. *Centers for Disease Control and Prevention.* Press Release. Increasing Prevalence of Diagnosed Diabetes – United States and Puerto Rico, 1995–2010 // *MMWR.* 2012. Vol. 61. № 45. P. 918–921.
20. *Wenger N.K.* Hypertension and other cardiovascular risk factors in women // *Am. J. Hypertens.* 1995. Vol. 8. № 12. Pt 2. P. 94s–99s.
21. *Hu G.; DECODE Study Group.* Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes // *Diabetologia.* 2003. Vol. 46. № 5. P. 608–617.
22. *Brand J.S., van der Schouw Y.T., Onland-Moret N.C. et al.* Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 4. P. 1012–1019.
23. *Wellons M., Ouyang P., Schreiner P.J. et al.* Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Menopause.* 2012. Vol. 19. № 10. P. 1081–1087.
24. *Kanaya A.M., Herrington D., Vittinghoff E. et al.* Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 138. № 1. P. 1–9.
25. *Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al.* Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2013. Vol. 127. № 1. P. e6–e245.
26. *European Heart Network.* European Cardiovascular Disease Statistics. 2008 edition // http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European_cardiovascular_disease_statistics_2008.pdf.
27. *Luczak E.D., Leinwand L.A.* Sex-based cardiac physiology // *Annu. Rev. Physiol.* 2009. Vol. 71. P. 1–18.
28. *Lerner D.J., Kannel W.B.* Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population // *Am. Heart J.* 1986. Vol. 111. № 2. P. 383–390.
29. *Shlipak M.G., Elmouchi D.A., Herrington D.M. et al.* The incidence of unrecognized myocardial infarction in women with coronary heart disease // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. № 11. P. 1043–1047.
30. *Rathore S.S., Chen J., Wang Y. et al.* Sex differences in cardiac catheterization: the role of physician gender // *JAMA.* 2001. Vol. 286. № 22. P. 2849–2856.
31. *Sutton-Tyrrell K., Wildman R.P., Matthews K.A. et al.* Sex-hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN) // *Circulation.* 2005. Vol. 111. № 10. P. 1242–1249.
32. *Weinberg M.E., Manson J.E., Buring J.E. et al.* Low sex hormone-binding globulin is associated with the metabolic syndrome in postmenopausal women // *Metabolism.* 2006. Vol. 55. № 11. P. 1473–1480.
33. *D'Agostino R.B. Sr., Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P.; CHD Risk Prediction Group.* Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation // *JAMA.* 2001. Vol. 286. № 2. P. 180–187.
34. *Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R.* Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score // *JAMA.* 2007. Vol. 297. № 6. P. 611–619.
35. *Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. pii: S0735-1097(13)06031-2.
36. *Collins P., Birkhäuser M., Pines A. et al.* Assessment and management of cardiovascular risks in women: a short guide for menopausal physicians. Worthing, UK: Cambridge Medical Publications, 2008.



37. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 11. P. 1243–1262.
38. Hsia J., Rodabough R.J., Manson J.E. et al. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2010. Vol. 3. № 2. P. 128–134.
39. Colpani V., Oppermann K., Spritzer P.M. Association between habitual physical activity and lower cardiovascular risk in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women: a population-based study // *Menopause*. 2013. Vol. 20. № 5. P. 525–531.
40. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D. et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. pii: S0735-1097(13)06029-4.
41. Samieri C., Sun Q., Townsend M.K. et al. The association between dietary patterns at midlife and health in aging: an observational study // *Ann. Intern. Med*. 2013. Vol. 159. № 9. P. 584–591.
42. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9753. P. 1670–1681.
43. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9716. P. 735–742.
44. Culver A.L., Ockene I.S., Balasubramanian R. et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative // *Arch. Intern. Med*. 2012. Vol. 172. № 2. P. 144–152.
45. Ray K.K., Seshasai S.R., Erqou S. et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants // *Arch. Intern. Med*. 2010. Vol. 170. № 12. P. 1024–1031.
46. Kronos Longevity Research Institute. Hormone therapy has many favorable effects in newly menopausal women: initial findings of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). Press release. October 3, 2012 // www.menopause.org/docs/agm/general-release.pdf?sfvrsn=0.
47. Schierbeck L.L., Rejnmark L., Tofteng C.L. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial // *BMJ*. 2012. Vol. 345. P. e6409.
48. Heinemann K., Assmann A., Dinger J. The safety of oral hormone replacement therapy: final results from the EURAS-HRT Study // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2012. Vol. 21. Suppl. 3. P. 365.
49. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152. № 1. P. 113–125.
50. Byrd J.B., Brook R.D. A critical review of the evidence supporting aldosterone in the etiology and its blockade in the treatment of obesity-associated hypertension // *J. Hum. Hypertens*. 2014. Vol. 28. № 1. P. 3–9.
51. Engeli S., Böhnke J., Gorzelniak K. et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system // *Hypertension*. 2005. Vol. 45. № 3. P. 356–362.
52. De Franciscis P., Mainini G., Labriola D. et al. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2013. Vol. 40. № 2. P. 233–235.
53. Rizzo M.R., Leo S., De Franciscis P. et al. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome // *Age (Dordr.)*. 2013. Jul 7. [Epub ahead of print].
54. Chiuve S.E., Fung T.T., Rexrode K.M. et al. Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women // *JAMA*. 2011. Vol. 306. № 1. P. 62–69.
55. De Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric*. 2013. Vol. 16. № 3. P. 316–337.

Predictors of cardio-vascular risk in women: a role for sexual hormones and lifestyle

S.V. Yureneva, L.M. Ilina

*Federal State Budgetary Institution 'Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology' of the Ministry of Health of Russia, Gynecologic Endocrinology Department
Association of Gynecologists and Endocrinologists, Moscow*

Contact person: Svetlana Vladimirovna Yureneva, syureneva@gmail.com

Increased life span is accompanied by an elevated incidence of cardiovascular diseases and type II diabetes mellitus. In many cases development of such diseases may be prevented by acting on modifiable risk factors. Women must be familiarized with benefits of maintaining a healthy lifestyle. Timely prescribed personalized hormonal replacement therapy may be an important component for a process of healthy aging.

Key words: aging, post menopause, quality of life, metabolic disturbances, hormonal replacement therapy



Уважаемые господа!

Приглашаем вас принять участие в работе XI Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим 2014», который пройдет с 27 февраля по 1 марта 2014 г.

Место проведения конгресса:

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14, гостиница Park Inn by Radisson «Прибалтийская».

Получить информацию о конгрессе, зарегистрироваться для участия и подать научные тезисы вы можете на сайте www.cardiostim.ru. Прием тезисов осуществляется только в электронном виде через сайт конгресса.

В рамках конгресса состоятся сателлитные симпозиумы компаний-производителей и мастер-классы, будет работать выставка производителей медицинской техники, оборудования и лекарственных препаратов.

Если ваша компания заинтересована в представлении своей продукции на выставке, просим вас связаться с официальным сервис-агентом конгресса и выставки ООО «МедЭкспо» по телефонам:

+7 495 722 9685 / +7 985 774 4929 / assistant@cardiostim.ru / Контактное лицо: **Мажарова Анастасия**

Научная тематика конгресса:

- Нарушения ритма сердца (общие вопросы)
- Методы функциональной диагностики
- Чреспищеводные и эндокардиальные электрофизиологические исследования
- Имплантируемые устройства (электрокардиостимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия, кардиовертеры-дефибрилляторы)
- Катетерная абляция
- Нейрокардиология, вариабельность сердечного ритма
- Медикаментозное лечение аритмий
- Аритмии сердца у детей
- Хирургия сердца
- Диспластическое сердце
- Нейрокардиогенные обмороки
- Сердце при стрессовых воздействиях
- Эндоваскулярная хирургия
- Организация аритмологической службы
- Социально-экономические вопросы, экспертиза и реабилитация
- Экспериментальные исследования
- Электроника в медицине
- Сестринское дело в аритмологии, кардиологии

Адрес организационного комитета: 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГКБ № 31, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС. +7 812 235 2416 / cardiostim@cardiostim.ru

27.02. - 01.03.2014

«КАРДИОСТИМ» XI Международный конгресс по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца

Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Северо-Западное отделение РАМН / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга



ФГБУ «Научный
центр акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова»
Минздрава
России, отделение
гинекологической
эндокринологии

Возможности использования моноклональных человеческих антител к RANKL (деносумаб) в терапии постменопаузального остеопороза

С.В. Юренева

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Юренева, syureneva@gmail.com

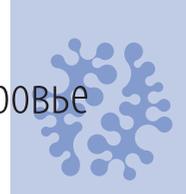
Постменопаузальный остеопороз особенно опасен высоким риском переломов. В этой связи большое клиническое значение имеет патогенетическая терапия, обеспечивающая положительный баланс костного ремоделирования. В обзорной статье проанализированы основные свойства, антирезорбтивные эффекты, возможности клинического применения, а также доказательная база по эффективности и безопасности деносумаба – препарата, представляющего собой полностью человеческие моноклональные антитела против лиганда рецептора-активатора фактора транскрипции каппа В (RANKL) – ключевого регулятора костной резорбции остеокластами.

Ключевые слова: *постменопаузальный остеопороз, деносумаб, минеральная плотность костной ткани, перелом, бисфосфонаты*

В основе патогенеза постменопаузального остеопороза лежит усиленное костное разрушение в сочетании с неполноценным костеобразованием, что не позволяет полностью восполнить дефект костной ткани в отдельной единице костного ремоделирования. Таким образом, патогенетически обоснованной является терапия, направленная на подавление избыточной резорбции кости или на стимуляцию процессов костеобразования. Рецептор-активатор ядерного фактора каппа В (RANK), его лиганд

RANKL, член семейства фактора некроза опухолей (ФНО), и остеопротегерин (OPG), функционирующий как рецептор-ловушка для RANKL, являются ключевыми молекулами, контролирующими дифференцировку, активацию и выживание остеокластов. RANKL связывается с рецептором RANK, находящимся на клетках-предшественниках остеокластов, что запускает процесс созревания остеокластов и их активного функционирования. По мере созревания остеобласт начинает синтезировать еще один гликопроте-

ин – OPG, который действует как ловушка для RANKL, препятствуя связыванию лиганда со своим рецептором, что ведет к торможению дифференцировки и созревания остеокластов. Характер костного ремоделирования во многом определяется балансом между продукцией RANKL и OPG. После наступления менопаузы этот баланс нарушается за счет снижения экспрессии OPG. Как следствие, процессы резорбции начинают преобладать над костеобразованием. Деносумаб (Пролиа) – первый генно-инженерный препарат для лечения постменопаузального остеопороза, который представляет собой полностью человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (NF каппа-В). Данное антитело обладает высоким сродством к RANKL, с высокой специфичностью предотвращая его связывание с рецептором RANK. Связывая RANKL подобно OPG, деносумаб предотвращает взаимодействие RANK с RANKL, снижает скорость дифференцировки, активность и жизнеспособность остеокластов, подавляя таким образом костную резорбцию. В результате на фоне лечения деносумабом происходит увеличение массы и повышение



прочности кортикального и трабекулярного слоев кости.

Эффективность в отношении низкоэнергетических переломов и безопасность деносумаба (в дозе 60 мг подкожно каждые 6 месяцев) были оценены у 7868 женщин в постменопаузе в рамках исследования FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months – Оценка уменьшения риска переломов у пациенток с остеопорозом при применении деносумаба один раз в шесть месяцев) [1]. Через 3 года терапии было получено достоверное снижение риска переломов во всех ключевых участках скелета (позвонках, проксимальном отделе бедренной кости, периферических костях). Так, относительный риск новых морфометрических переломов позвонков снизился на 68% (отношение рисков (ОР) 0,32, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,41), новых клинических вертебральных переломов – на 69%. Отмечено также уменьшение частоты экстравертебральных переломов на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,95), переломов бедра – на 40% (ОР 0,60, 95% ДИ 0,37–0,97) [1]. Биопсия костной ткани через 24 и 36 месяцев лечения показала, что эрозивных поверхностей было на 80% меньше у пациенток, получавших деносумаб, в сравнении с группой плацебо. Кроме того, более чем в 50% биопсийных образцов, взятых у пациенток, получавших деносумаб, не удалось обнаружить остеокласты.

В клиническом исследовании II фазы у пациенток с постменопаузальным остеопорозом было показано, что терапия деносумабом способствует существенно снижению костеобразования (на 97%) [2]. Несмотря на сильное подавление костного обмена, на протяжении всех трех лет исследования FREEDOM сохранялся стойкий антипереломный эффект препарата. В группе пациенток, получавших деносумаб, отмечено быстрое и устойчивое снижение уровней биохимических маркеров костного ремоделирования с достоверной корреляционной за-

висимостью между подавлением 1С-телопептида (СТХ) и прибавкой минеральной плотности кости (МПК) ($r = -0,24$ – $-0,44$).

В ходе данного исследования был обнаружен дополнительный положительный эффект препарата – профилактика падений (частота падений в группе терапии деносумабом была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо-контроля, – 4,7% против 5,7% ($p = 0,02$)). Уменьшением частоты падений на фоне терапии деносумабом можно объяснить сокращение числа случаев ушибов ($< 0,1\%$ в группе приема деносумаба и $0,3\%$ в группе плацебо-контроля) [1].

В проведенном недавно субанализе исследования FREEDOM оценивали частоту переломов запястья, а также МПК на всех участках лучевой кости (в области нижней трети, дистальной части и для лучевой кости в целом). В совокупной популяции частота переломов костей запястья составила 2,9 в группе приема плацебо и 2,5 в группе лечения деносумабом (ОР 0,84, $p = 0,21$). Однако в подгруппе пациенток высокого риска (Т-критерий менее $-2,5$ SD (standard deviation – стандартное отклонение) для шейки бедренной кости) различие было более существенным и показало абсолютное снижение риска переломов 1,6 ($p = 0,03$), что соответствует снижению относительного риска на 40% и аналогично показателям для пациенток из подгруппы низкого риска, получавших плацебо. Кроме того, деносумаб значимо повышал МПК и расчетную плотность костной ткани по сравнению с исходными уровнями, а также показателями группы плацебо [3]. В другом субанализе базового исследования FREEDOM был показан более выраженный эффект деносумаба в сравнении с плацебо в отношении снижения риска новых переломов бедра (на 62%) у пациенток с высоким риском переломов, особенно в возрастной группе 75 лет и старше [4].

По завершении трехлетнего периода исследования FREEDOM пациентки из группы приема де-

носумаба продолжили терапию препаратом еще в течение 2 лет (группа длительного лечения). Было показано, что применение деносумаба способствовало дальнейшему повышению МПК, которая через 5 лет лечения увеличилась на 13,7% в поясничном отделе позвоночника и на 7% для бедренной кости в целом. Пациентки из группы плацебо также в течение 2 лет получали терапию деносумабом (группа переключения). И в этой группе наблюдалось повышение МПК в поясничном отделе позвоночника на 7,7% и на 4,0% для бедренной кости в целом. Был также отмечен выраженный антирезорбтивный эффект деносумаба в виде снижения уровней маркеров костной резорбции. Ежегодное количество случаев переломов было ниже в обеих группах лечения в сравнении с показателем в группе пациенток, получавших плацебо в течение первых 3 лет исследования. Антипереломный эффект деносумаба был особенно выражен в группе пациенток с высоким риском переломов. Среди женщин в возрасте 75 лет и старше из группы длительного лечения (6 лет) отмечено стабильное ежегодное повышение МПК, снижение риска новых переломов позвонков, бедра и экстравертебральных переломов на фоне хорошей переносимости терапии [5]. При назначении деносумаба в течение 7 лет риск возникновения внепозвоночных переломов оставался значимо более низким в сравнении с первыми тремя годами терапии [6]. Результаты восьмилетнего применения деносумаба продемонстрировали дальнейшее повышение МПК в поясничном отделе позвоночника на 16,5% и в бедре на 6,8%, а также стойкое торможение показателей костного ремоделирования [7].

В ходе трехлетнего периода базового исследования FREEDOM препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности. Из нежелательных явлений, зарегистрировавшихся у пациенток, получавших деносумаб, значимо чаще по сравнению с группой плацебо-контроля встречались экзе-

эндокринология



ма (3% против 1,7%), метеоризм (2,2% против 1,4%), воспаление подкожно-жировой клетчатки, в том числе рожистое воспаление (0,3% против < 0,2%).

В метаанализе 4 клинических исследований относительный риск серьезных нежелательных явлений для пациенток, получавших деносуаб, в сравнении с группой приема плацебо составил 1,33; относительный риск серьезных нежелательных явлений, связанных с инфекцией, – 2,1; относительный риск развития новообразований – 1,11; относительный риск выхода из исследования в связи с побочными эффектами – 1,1; относительный риск смерти – 0,78. Однако все эти риски не были статистически значимыми [8]. Роста частоты гипокальциемии или отсроченного сращения переломов не выявлено. Наблюдение за пациентами в течение 8 лет непрерывного приема деносуаба продемонстрировало хорошую переносимость терапии и благоприятный профиль безопасности препарата.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании DECIDE (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab vs alEndronate – Оценка эффективности: сравнение стартовой терапии деносуабом и алендронатом) с участием 1189 женщин в постменопаузе с низкой минеральной плотностью кости в поясничном отделе позвоночника или проксимальном отделе бедра сравнивали эффективность деносуаба и алендроната. Костный обмен, оцененный по уровням биохимических маркеров костного ремоделирования, статистически значимо был в большей степени подавлен у пациентов, получавших терапию деносуабом, чем в группе, получавшей алендронат. Кроме того, на фоне терапии деносуабом быстрее наступал антирезорбтивный эффект [9]. У пациенток, принимавших деносуаб, МПК была выше во всех участках скелета, особенно в шейке бедра и дистальном отделе предплечья [10]. По данным опроса пациенток относительно удобства режима те-

рапии, большинство респондентов предпочли инъекцию 1 раз в 6 месяцев таблетке 1 раз в неделю.

Последствия смены препаратов у пациенток, получающих антирезорбтивную терапию, в особенности принимая во внимание длительное сохранение бисфосфонатов в костной ткани, представляют большой клинический интерес. В исследовании III фазы STAND (Study of Transitioning from AleNdrionate to Denosumab – Исследование перехода с терапии алендронатом на деносуаб) было убедительно показано, что переход с долгосрочной терапии алендронатом на деносуаб привел к значительному и динамичному снижению уровня маркеров костного ремоделирования, характеризующемуся стремительным падением вначале и переходящему в постепенное ослабление эффекта к концу дозового интервала. Через 12 месяцев терапии деносуабом у пациенток, ранее леченных алендронатом, отмечено значимое увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника, бедренной кости в целом и в дистальном отделе лучевой кости, а также снижение уровня маркеров костного ремоделирования в большей степени, чем у пациенток, продолживших терапию алендронатом [11].

В сравнительном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании, включившем пациенток с постменопаузальным остеопорозом и низкой приверженностью к терапии алендронатом, пациенток распределили в параллельные группы – получения деносуаба (n = 435) или приема ризедроната (n = 435). Результаты исследования показали значимое преимущество деносуаба в отношении прибавки МПК во всех отделах скелета. У пациенток, получавших деносуаб, через 12 месяцев лечения отмечено более выраженное снижение показателей резорбции в сравнении с группой терапии ризедронатом. Следует отметить сходный профиль нежелательных явлений в обеих группах лечения. В этом исследовании не было отмечено каких-либо

новых рисков в отношении безопасности терапии деносуабом. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших ранее терапию алендронатом и имевших низкую приверженность режиму терапии, переключение на деносуаб было безопасным и более эффективным, чем переход на ризедронат [12].

Таким образом, деносуаб является антирезорбтивным препаратом, оказывающим сильное влияние на снижение риска переломов позвонков, бедра, экстравертебральных переломов и увеличение МПК. Деносуаб продемонстрировал более мощное и быстрое снижение показателей костной резорбции по сравнению с алендронатом, что сопровождалось более выраженной прибавкой МПК во всех участках скелета, и продолжал повышать ее у пациентов, ранее применявших алендронат. У пациенток, применявших ранее алендронат, тактика перехода на деносуаб выявила преимущества в отношении влияния на МПК и оказалась более предпочтительной в сравнении с тактикой перехода на ризедронат. Деносуаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности при долгосрочном использовании и большую приверженность лечению у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в сравнении с алендронатом.

Было показано, что у женщин в постменопаузе, предварительно получавших терапию алендронатом ежедневно или еженедельно, с недостаточной приверженностью к лечению, переключение на терапию деносуабом в течение 12 месяцев в сравнении с ибандронатом приводило как к более значимому приросту МПК во всех оцениваемых отделах скелета, так и к более выраженному снижению уровня сывороточного бета-СТХ. Количество нежелательных явлений было одинаково в группах лечения. В течение открытого приема препаратов новых нежелательных явлений зарегистрировано не было [13]. В заключение подчеркнем: длительное применение деносуаба

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА
У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ
ПЕРИОДЕ И СЕНИЛЬНОГО
ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН**

**КАК ВЫ МОЖЕТЕ
ЗАЩИТИТЬ ВАШИХ
ПАЦИЕНТОВ ОТ
ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ
ПЕРЕЛОМОВ?**

 **ПРОЛИА**
деносумаб

МОЩНАЯ ЗАЩИТА ОТ ПЕРЕЛОМОВ

Краткая информация о препарате Пролия (деносумаб)

Раствор для подкожного введения

Регистрационный номер: ЛП-000850 от 14 октября 2011 г.

Фармакологические свойства

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Показания к применению

Лечение постменопаузального остеопороза. Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию.
Лечение сенильного остеопороза у мужчин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Гипокальциемия.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Пролия не рекомендуется для применения у беременных женщин. Поскольку известно, что потенциально деносумаб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

Способ применения и дозы

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендации по введению препарата, приведенные в одобренной инструкции по применению препарата.

Побочное действие

Часто (≥ 1 из 10): инфекции мочевыводящих путей, респираторные инфекции, ишиалгия, катаракта (у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы), запор, сыпь, боль в конечностях; **нечасто (≥ 1 из 1000 и < 1 из 100):** дивертикулит, воспаление подкожной клетчатки; инфекции уха, экзема (включая дерматиты, аллергические дерматиты, атопический дерматит, контактный дерматит); **редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$):** реакции гиперчувствительности, гипокальциемия (при применении в рутинной клинической практике сообщалось о редких случаях тяжелой симптоматической гипокальциемии у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получающих препарат Пролия), остеонекроз челюсти; **очень редко ($< 1/10\ 000$):** атипичный перелом бедренной кости.

Особые указания

Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата Пролия. Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносумабом. Рекомендуется контроль концентрации кальция у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии.

У пациентов, получающих препарат Пролия, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. Пациентов следует проинструктировать незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки. Атипичные переломы бедренной кости отмечались у пациентов в группе препарата Пролия. Атипичные переломы бедренной кости – подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости – могут появляться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. Следует проинструктировать пациентов, получающих препарат Пролия, о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие трещины бедренной кости, и также должно быть исследовано контралатеральное бедро. Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового колпачка иглы (производное латекса). Пролия содержит такое же активное вещество (деносумаб), как и Эксджива. Пациенты, получающие Пролия, не должны принимать препарат Эксджива.

За дополнительной информацией по препарату Пролия обращайтесь:
ООО «Амджен»,
123317, Москва, Пресненская набережная,
д. 8, блок 1, 7-й этаж
Тел.: +7 (495) 745 04 78
Факс: +7 (499) 995 19 65

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.



ООО «Амджен»:
123317, Москва,
Пресненская набережная, д. 8/1, эт. 7
Тел.: +7 (495) 745 04 78
Факс: +7 (499) 995 19 65

 GlaxoSmithKline

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»:
121614, Москва, Крылатская ул., д. 17/3, эт. 5
Тел.: +7 (495) 777 89 00
Факс: +7 (495) 777 89 01
www.glaxosmithkline.ru

RUS-PR-AMG-024-2013

Реклама



приводит к нарастающему снижению риска возникновения переломов, несмотря на то что с возрастом риск переломов увеличивается. Этот эффект обеспечивается за счет постоянного подавления процессов резорбции в костной ткани, неуклонного прироста МПК, снижения кортикальной порозности и увеличения

прочности кости, как кортикальной, так и трабекулярной. Деносумаб более выражено увеличивает МПК в сравнении с алендронатом и продолжает повышать ее у пациентов, ранее его применявших. Препарат можно назначать при нарушении функции почек. Такие преимущества деносу-маба, как применение препарата

дважды в год и возможность самостоятельного использования, повышают приверженность пациентов с постменопаузальным остеопорозом к лечению, что вкпе с быстрым и обратимым антирезорбтивным действием препарата является основным условием обеспечения стойкого антипереломного эффекта. ❁

Литература

1. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 8. P. 756–765.
2. Miller P.D., Bolognese M.A., Lewiecki E.M. et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial // *Bone*. 2008. Vol. 43. № 2. P. 222–229.
3. Simon J., Recknor C., Moffet A. et al. Effects of denosumab on radius BMD, strength, and wrist fractures: results from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Study // *J. Bone Mineral. Res.* 2011. Vol. 26. Suppl. 1. P. S20–S21. Abstr. 1062.
4. Boonen S., Adachi J.D., Man Z. et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 6. P. 1727–1736.
5. Papapoulos S., McClung M.R., Franchimont N., Adachi J.R. Long-term denosumab treatment maintains low incidence of fracture in postmenopausal women ≥ 75 years with osteoporosis. The American Society for bone and mineral research, Minneapolis, Minnesota, Sept. 2012.
6. Ferrari S. Further reduction in nonvertebral fracture rate is observed following 3 years of denosumab treatment: results with up to 7 years in the FREEDOM extension // ASMBR Baltimore, MD, USA. October 4–7, 2013.
7. McClung M.R., Lewieski E.M., Bolognese M.A. et al. Denosumab continues to affect bone mineral density and bio-
8. Von Keyserlingk C., Hopkins R., Anastasilakis A. et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis // *Semin. Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 41. № 2. P. 178–186.
9. Beck T.J., Lewiecki E.M., Miller P.D. et al. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate // *J. Clin. Densitom.* 2008. Vol. 11. № 3. P. 351–359.
10. Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial // *J. Bone Miner. Res.* 2009. Vol. 24. № 1. P. 153–161.
11. Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. № 1. P. 72–81.
12. Roux C., Fahrleitner-Pammer A., Ho P.R., Hawkins F. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent with alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study // ASMBR. Minneapolis, MN, October 12–15, 2012. P. 1228.
13. Recknore C. et al. A randomized open-label study to evaluate the safety and efficacy of denosumab and ibandronate in postmenopausal women suboptimally treated with daily or weekly bisphosphonates // ASBMR. Minneapolis, MN, October 12–15, 2012.

Human anti-RANKL monoclonal antibody (denosumab) in the treatment of postmenopausal osteoporosis

S.V. Yureneva

Federal State Budgetary Institution 'Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology' of the Ministry of Health of Russia, Gynecologic Endocrinology Department

Contact person: Svetlana Vladimirovna Yureneva, syureneva@gmail.com

Postmenopausal osteoporosis is associated with very high fracture risk. Pathogenetic therapies influencing bone remodeling balance and promoting bone formation may be useful in reducing fractures. The article reviews key properties, antiresorptive effects, clinical use and body of evidence that supports efficacy and safety of denosumab – fully human monoclonal antibody against receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) which is regarded as key modulator of bone resorption by osteoclasts.

Key words: postmenopausal osteoporosis, denosumab, bone mineral density, fracture, bisphosphonates

ПЛАН научно-практических мероприятий на 2014 г.

24–26 февраля 2014 г.

г. Москва

Всероссийская научно-практическая конференция
«Общество, государство и медицина для пожилых» и
Специализированная школа повышения квалификации
врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»



24–25 марта 2014 г.

г. Москва

Первый университетский фестиваль терапевтической науки



7–8 апреля 2014 г.

г. Москва

Всероссийская конференция с международным участием
«Медицина для спорта – 2014»



9 апреля 2014 г.

г. Москва

IV Научно-практическая конференция «Реабилитация
при патологии опорно-двигательного аппарата»

22 мая 2014 г.

г. Бонн, Германия

Третий Российско-Германский медицинский форум



25–26 сентября 2014 г.

г. Москва

XII Международный конгресс
«Реабилитация и санаторно-курортное лечение – 2014»



24–25 ноября 2014 г.

г. Москва

II Международный конгресс
«Профилактика и лечение метаболических нарушений и
сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход»

Ноябрь 2014 г.

г. Москва

Специализированная школа повышения квалификации
врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»



Декабрь 2014 г.

г. Москва

Международный медико-технический форум
«Медицинские изделия – 2014»

Декабрь 2014 г.

г. Москва

Третий Российский медицинский инвестиционный форум





ФГБУ «Научный
центр акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова»
Минздрава
России, отделение
гинекологической
эндокринологии

Влияние золедроновой кислоты на минеральную плотность костной ткани и биохимические маркеры костного ремоделирования (результаты трехлетнего наблюдения)

С.В. Юренева, О.В. Якушевская

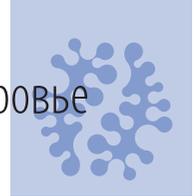
Адрес для переписки: Светлана Владимировна Юренева, syureneva@gmail.com

Проведено открытое проспективное исследование в течение 36 месяцев по изучению влияния золедроновой кислоты на костный метаболизм у женщин с постменопаузальным остеопорозом ($n = 225$), оценена динамика биохимических маркеров костного ремоделирования (БМКР). Препарат золедроновой кислоты вводился внутривенно в дозе 5 мг 1 раз в год. На фоне терапии золедроновой кислотой получено достоверное снижение как маркеров резорбции (бета-Crosslaps), так и формирования (остеокальцин) костной ткани. Показатель резорбции костной ткани снижался раньше (уже через 1 месяц) и в большей степени, чем показатель формирования. Полученный характер изменения БМКР на фоне антирезорбтивной терапии обеспечил положительный баланс костного обмена и увеличение минеральной плотности костной ткани (МПК). Наиболее выраженная положительная динамика по МПК отмечена в поясничном отделе позвоночника, где исходно регистрировали наибольшую, в сравнении с шейкой бедра, степень снижения МПК. Полученные результаты соответствуют данным литературы и свидетельствуют об эффективности антирезорбтивной терапии золедроновой кислотой.

Ключевые слова: *постменопаузальный остеопороз, золедроновая кислота, бета-Crosslaps, остеокальцин, минеральная плотность костной ткани*

Введение

Остеопороз – заболевание, при котором кости теряют свою прочность, становятся более хрупкими и могут легко ломаться. Потеря костной массы происходит незаметно и часто диагностируется только после уже случившегося низкотравматичного перелома. Лечение постменопаузального остеопороза направлено на снижение риска остеопоротических переломов, улучшение качества кости и уменьшение потерь минеральной плотности кости. С точки зрения медицины, основанной на доказательствах, наиболее эффективными средствами воздействия на костную ткань являются азотсодержащие бисфосфонаты. Терапия остеопороза сопряжена с некоторыми трудностями, обусловленными необходимостью длительного и регулярного приема противостолепоротических препаратов. Для повышения приверженности пациентов терапии разработаны пролонгированные формы бис-



фосфонатов с наименьшей кратностью приема [1].

Цель исследования

В открытом проспективном исследовании изучить влияние золедроновой кислоты на минеральную плотность кости (МПК) и биохимические маркеры костного ремоделирования (БМКР) у женщин с постменопаузальным остеопорозом в течение 36 месяцев.

Материалы и методы

Обследовано 225 женщин с постменопаузальным остеопорозом. Все пациентки получили антирезорбтивную терапию золедроновой кислотой в дозе 5 мг внутривенно 1 раз в год. Из основной группы исследования сформированы дополнительные: 93 пациенткам терапия золедроновой кислотой проводилась повторно и 30 – в третий раз.

В рамках исследования исходно и на фоне противоостеопоротической терапии всем пациенткам с помощью тест-системы “Elesys N-MID osteocalcin test”/B-Crosslaps/serum (ROCHE Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim) определяли БМКР в сыворотке крови (маркер резорбции – бета-Crosslaps, маркер формирования костной ткани – остеокальцин). Измерение МПК проводили с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Lunar Prodigy Advance™, GE Healthcare) позвонков поясничной области (L1–L4) и шейки бедренной кости (шейка бедра (слева), общий показатель для шейки бедра (слева)).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 17.0. При статистической обработке данных в качестве меры центральной тенденции количественных признаков выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки – верхний (L) и нижний квартили (H), так как исследуемые данные не подчиняются закону нормального распределения. Результаты представлены в виде Me (L–H).

Применялись следующие критерии включения в исследование: женщины в постменопаузе в возрасте 50–65 лет (включая индуцированную менопаузу); МПК поясничного отдела позвоночника и/или шейки бедра $\leq -2,5$ SD (standard deviation – стандартное отклонение) по Т-критерию.

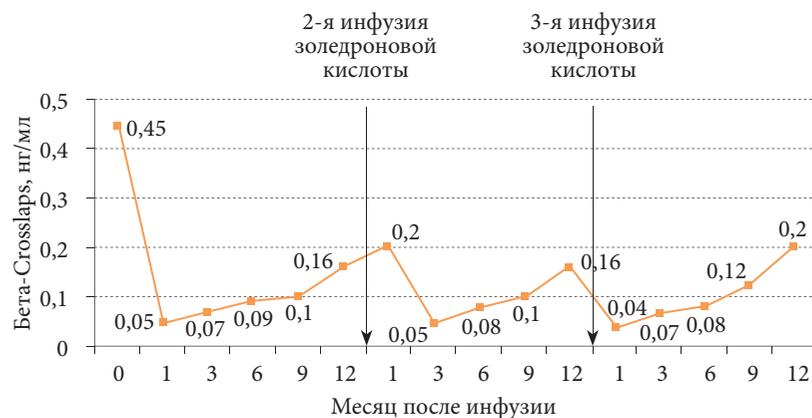
Критерии исключения: текущая медикаментозная терапия по поводу остеопороза, кроме препаратов кальция и витамина D в течение последних 6 месяцев; злокачественные заболевания в анамнезе в течение 5 предшествующих лет, болезнь Педжета, почечная остеодистрофия, любая из вторичных причин остеопороза, кишечная мальабсорб-

ция в анамнезе; заместительная гормональная терапия в течение последних 6 месяцев.

Результаты исследования

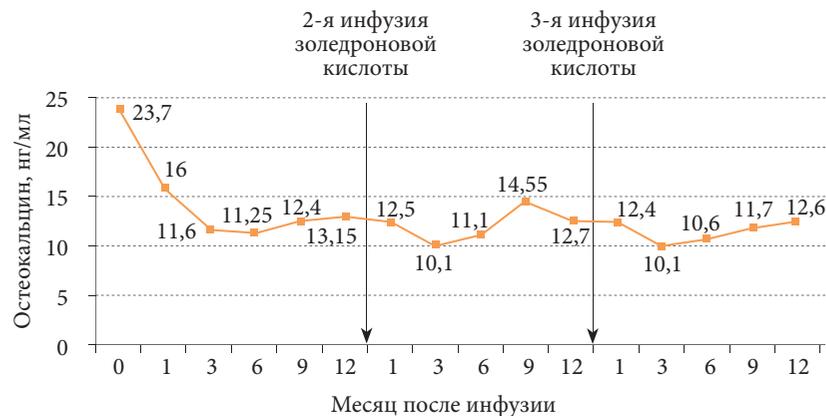
Медиана возраста составила 60 (55–64) лет, медиана продолжительности постменопаузы – 7 (2–13) лет.

При первичном опросе пациентки с постменопаузальным остеопорозом в 63,5% (n = 143) случаев предьявляли жалобы на боли в различных отделах скелета. У 37% (n = 107) пациенток с постменопаузальным остеопорозом в анамнезе после 45 лет отмечались низкотравматичные переломы. Согласно полученным данным, преобладали перело-



$p < 0,05$.

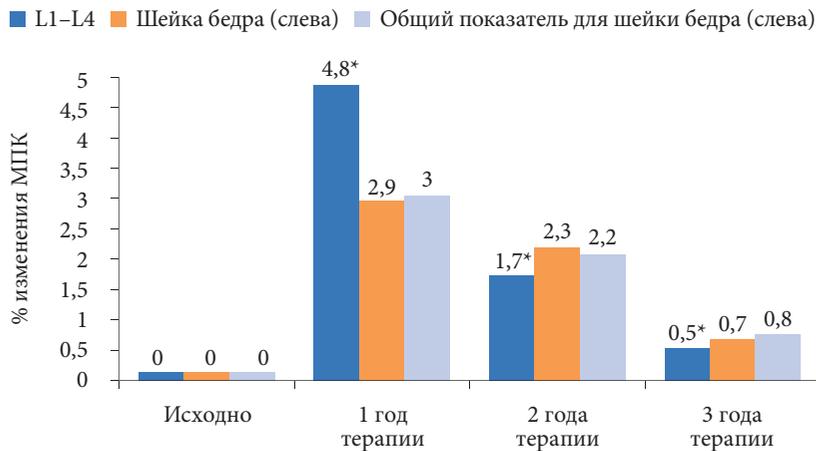
Рис. 1. Динамика уровня маркера резорбции на фоне 3 лет терапии золедроновой кислотой



$p < 0,05$.

Рис. 2. Динамика уровня маркера образования кости на фоне 3 лет терапии золедроновой кислотой

эндокринология



* - $p < 0,05$.

Рис. 3. Динамика МПК на фоне 3 лет терапии золедроновой кислотой

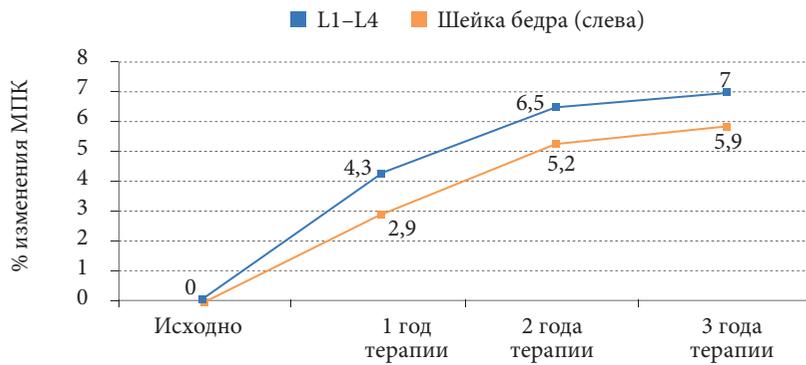


Рис. 4. Суммарная динамика МПК на фоне 3 лет терапии золедроновой кислотой

мы дистального отдела лучевой кости – у 37,3% женщин ($n = 84$) ($p < 0,05$). У 40% ($n = 90$) пациенток наследственность была отягощена по остеопоротическим переломам. На рис. 1 и 2 продемонстрирована суммарная динамика БМКР на фоне трех лет терапии золедроновой кислотой.

Динамика маркера резорбции костной ткани представлена в виде периодов максимального снижения (через 1 месяц) и периодов постепенного восстановления к 12-му месяцу терапии золедроновой кислотой. После каждой последующей инфузии отмечалась аналогичная динамика бета-Crosslaps. Через 36 месяцев терапии показатели резорбции костной ткани в сравнении с исходными (без терапии) оставались сниженными.

Динамика остеокальцина характеризовалась более плавным и менее выраженным изменением показателей в течение всего периода наблюдения. Максимальное снижение уровня остеокальцина регистрировалось через 6 месяцев после каждой инфузии золедроновой кислоты. Через 12 месяцев показатели формирования костной ткани оставались также сниженными в сравнении с исходными. После каждой последующей инфузии отмечалась аналогичная динамика остеокальцина.

Как представлено на рис. 3, величина прироста МПК после каждой последующей инфузии золедроновой кислоты постепенно уменьшалась, что характеризовалось стабилизацией процессов костного ремоделирования.

Суммарная динамика МПК за 3 года терапии золедроновой кислотой составила: в L1-L4 – +7% ($p < 0,05$), в шейке бедра (слева) – +5,9% и по общему показателю для шейки бедра (слева) – +6% ($p > 0,05$) (рис. 4).

Обсуждение результатов

Нами было установлено, что антирезорбтивный эффект золедроновой кислоты достоверно отмечался уже через 1 месяц после инфузии. Максимальное снижение бета-Crosslaps зарегистрировано через 1 месяц, остеокальцина – через 6 месяцев ($p < 0,05$). Затем, от момента максимального снижения уровней БМКР (бета-Crosslaps, остеокальцин), происходило их плавное повышение. В целом через 12 месяцев после каждой инфузии золедроновой кислоты отмечено снижение показателей костного ремоделирования в сравнении с исходными значениями. Это свидетельствует о сохраняющемся антирезорбтивном эффекте препарата и подтверждает выраженный терапевтический эффект золедроновой кислоты. При общем торможении костного ремоделирования на фоне терапии золедроновой кислотой суммарно преобладают процессы формирования костной ткани, что способствует сохранению положительного баланса костного ремоделирования. Прекращается потеря МПК и происходит ее прирост за счет повышения минерализации. Наиболее выраженная положительная динамика по МПК отмечена в поясничном отделе позвоночника, где изначально регистрировали наибольшую степень снижения МПК в сравнении с шейкой бедра. Полученные результаты объясняются избирательностью действия бисфосфонатов в зависимости от исходного состояния МПК.

Мы попытались сравнить результаты нашего исследования и данные наиболее представительных многоцентровых рандомизированных клинических исследований. В исследовании HORIZON

АКЛАСТА – ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА ОДНОЙ ИНФУЗИЕЙ В ГОД^{1,5,7}



70% снижение риска* переломов позвонков¹

41% снижение риска* переломов шейки бедра¹

25% снижение риска* внепозвоночных переломов¹

* По сравнению с плацебо в течение трех лет терапии постменопаузального остеопороза¹

АКЛАСТА — бисфосфонат, обладающий доказанной эффективностью¹⁻⁶:

- в профилактике переломов трех локализаций у женщин с постменопаузальным остеопорозом^{1,2}
- в профилактике новых остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости^{1,3}
- в снижении числа летальных исходов независимо от их причины после перелома проксимального отдела бедренной кости^{1,3}
- в профилактике и лечении глюкокортикоидного остеопороза^{1,4}
- в лечении остеопороза у мужчин^{1,5}
- в профилактике постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией)^{1,6}

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА АКЛАСТА ПОДТВЕРЖДЕНЫ В 6-ЛЕТНЕМ ИССЛЕДОВАНИИ⁸

АКЛАСТА (ACLASTA®) КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Золедроновая кислота. Раствор для инфузий 100 мл в полиэтиленовом флаконе. 1 флакон содержит 5,330 мг золедроновой кислоты моногидрата, что соответствует 5,0 мг золедроновой кислоты безводной. **Показания.** постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости); профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости; остеопороз у мужчин; профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикоидов; профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией); костная болезнь Педжета. **Дозы и способ применения.** ведение препарата следует проводить с помощью отдельной канюльчатой инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии, в течение не менее 15 мин. Акласту не следует смешивать или вводить внутривенно вместе с какими-либо другими препаратами. Нельзя допускать контакта Акласты с какими-либо растворами, содержащими кальций или любые другие двухвалентные катионы. У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин или с нарушениями функции печени не требуется коррекции дозы препарата. Для лечения остеопороза, профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости рекомендуемая доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. Пациентам с недавним (до 90 дней) переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется за 2 недели до первой инфузии Акласты однократно принять витамин D в высоких дозах (от 50 000 до 125 000 МЕ перорально или внутримышечно). После однократного применения витамина D в высоких дозах больным рекомендуется в течение 14 дней до инфузии Акласты ежедневно принимать препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ в сутки). После инфузии Акласты в течение года пациентам также следует принимать препараты кальция и витамина D. Для профилактики новых переломов у больных с переломами проксимального отдела бедренной кости инфузию Акласты следует проводить через 2 и более недель после операции. Применение целил профилактики постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией) – внутривенно 1 раз в два года. Для лечения болезни Педжета рекомендуется доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона – 100 мл раствора) однократно. Повторное лечение болезни Педжета препаратом Акласта состоит из внутривенного его введения в дозе 5 мг как минимум через один год от начала лечения. При отсутствии клинических признаков ухудшения состояния, и/или рентгенологических признаков прогрессирования заболевания, следующая инфузия препарата Акласта может быть проведена не ранее, чем через 12 месяцев после первой. Также рекомендуется принимать адекватную дозу кальция и витамина D как минимум в течение первых 10 дней после введения препарата Акласта. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или к любому другому компоненту препарата или к любым бисфосфонатам. Тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию. Беременность, период кормления грудью. Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 35 мл/мин) Дети и подростки до 18 лет (из-за отсутствия и эффективности применения Акласты у данной категории больных не изучались). **Меры предосторожности.** При лечении Акластой необходимо дополнительное прием кальция и витамина D. Перед применением Акласты следует определить клиренс креатинина (например, по формуле Кокрофта-Голта). Перед введением, а также после инфузии препарата следует обеспечить адекватную гидратацию организма больного. Это особенно важно для больных, получающих терапию диуретиками, а также для пациентов в возрасте старше 65 лет. При наличии гипокальциемии перед началом терапии Акластой необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся нарушений минерального обмена (например, связанных с нарушением функции паращитовидных желез, снижением всасывания кальция в кишечнике). Врачу следует обеспечить регулярное наблюдение за данной категорией больных. Пациентам с болезнью Педжета следует принимать адекватную норму кальция (как минимум – по 500 мг элементарного кальция 2 раза в день) и витамина D в течение первых 10 дней после введения Акласты. Врачу следует профилировать пациентов по основным проявлениям гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение за пациентами, входящими в группу риска. Случаи развития остеонекроза верхней и нижней челюсти отмечались в основном у онкологических пациентов на фоне проводимой терапии, включающей бисфосфонаты. Большинство случаев развития остеонекроза челюсти на фоне терапии бисфосфонатами были связаны с проведением стоматологических операций. Пациенты перед применением Акласты, а также пациенты, получающие лечение Акластой, должны предупреждать врачей перед проведением любых стоматологических вмешательств. Имеются сообщения о случаях атипичных подвздошных и диафизарных переломов бедренной кости у пациентов на фоне получения терапии бисфосфонатами, особенно у пациентов длительно получающих антиостеопоротическую терапию. Решение об отмене терапии бисфосфонатами у пациентов с подозрением на атипичные переломы должно быть основано на индивидуальной оценке соотношения риска и пользы. Все пациенты, получающие терапию бисфосфонатами, включая Акласту, должны быть информированы о необходимости сообщать о любой боли в области бедра или паха. В одном клиническом исследовании Акласты у пациенток с постменопаузальным остеопорозом отмечено небольшое повышение частоты развития фибрилляции предсердий по сравнению с плацебо. При применении бисфосфонатов, включая Акласту, иногда отмечались выраженные боли в костях, суставах и мышцах, в ряде случаев сопровождавшиеся ограничением подвижности. На фоне терапии препаратом у пациентов, имеющих в анамнезе нарушения функции почек, транзиторное повышение содержания креатинина в плазме крови может быть выше, чем у больных с нормальной почечной функцией. При применении Акласты у больных, имеющих факторы риска возникновения почечных нарушений, определение содержания креатинина в плазме крови должно проводиться регулярно. У пациенток с постменопаузальным остеопорозом, получающих Акласту, несколько чаще наблюдалось повышение уровня креатинина крови в течение 10 дней после инфузии по сравнению с плацебо (1,8% и 0,8% соответственно). Золедроновая кислота является действующим веществом как Акласты, так и Зомеры

(препарата для лечения онкологических пациентов), однако данные лекарственные средства не являются взаимозаменяемыми и не должны применяться одновременно. **Взаимодействие.** Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Акласты с препаратами, которые способны оказывать влияние на функцию почек (например, аминогликозидами или диуретиками, вызывающими дегидратацию). **Побочное действие.** Лечение постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин, профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, профилактики и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикоидов, костная болезнь Педжета. *Очень часто:* повышение температуры тела. *Часто:* головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, миалгия, артралгия, боль в костях, боль в спине и конечностях, гриппоподобный синдром, озноб, повышенная утомляемость, астения, боль, общее недомогание. *Нечасто:* грипп, назофарингит, анемия, анорексия, снижение аппетита, бессонница, заторможенность, парестезия, сонливость, тремор, обмороки, конъюнктивит, боль в глазах, вертиго, повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу, кашель, одышка, диспепсия, боль в верхней половине живота, боль в животе, запоры, ощущение сухости во рту, эзофагит, гастрозоофагингеальный рефлюкс, сыпь, гипергидроз, зуд, эритема, боль в области шеи, костно-мышечная скованность, отеки в области суставов, мышечные спазмы, боль в верхнем плечевом поясе, костно-мышечная боль в области грудной клетки, скованность в суставах, артрит, слабость в мышцах, костно-мышечная боль, повышение концентрации креатинина в плазме крови, полиауририя, протенинурия, периферические отеки, жажда, острофазовая воспалительная реакция и некардиогенная боль в области грудной клетки. *Редко:* уевит, энцефалит и ирит. В ходе отдельных исследований были зарегистрированы следующие НН, частота развития которых в группе Акласты была ниже, чем у больных, не получающих препарат: гипемия глаз, повышение показателя С-реактивного белка, гипокальциемия, вкусовые нарушения, зубная боль, гастрит, сильное сердцебиение, реакции в месте введения препарата. Профилактика постменопаузального остеопороза (нежелательные явления, не отмечавшиеся при других показаниях, или встречающиеся чаще при данном показании): *очень часто* – головная боль, тошнота, миалгия, боль, озноб; *часто* – анорексия, тремор, заторможенность, конъюнктивит, боль в глазах, ирит, боль в животе, боль в верхней части живота, запор, повышенное потоотделение в ночные часы, мышечный спазм, костно-мышечная боль в грудной клетке, боль в челюсти, боль в области шеи, периферические отеки, реакции в месте введения, боль в грудной клетке некардиогенного характера; *нечасто* – тревожность, гипестезия, вкусовые нарушения, нечеткое зрение, боль в боку. На фоне терапии Акласты в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления без указания на причинно-следственную связь с применением препарата: *редко* – реакции гиперчувствительности, включая в редких случаях бронхоспастическую, крапивницу, ангионевротический отек, нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, требующую проведения гемодиализа, или со случаями летального исхода, особенно у больных с наличием либо почечной патологии в анамнезе, либо дополнительных факторов риска (например, пожилого возраста, при сопутствующей терапии нефротоксическими препаратами, диуретиками или при тяжелой дегидратации в физиологический период) *очень редко* – анафилактические реакции/шок, выраженное снижение артериального давления у пациентов с факторами риска, дегидратация, вследствие, лихорадки, рвоты и диареи, возникших в течение 3-х дней после инфузии, остеонекроз челюсти, склерит и воспаление в области орбиты. **Форма выпуска.** Раствор для инфузий 5 мг/100 мл по 100 мл в полиэтиленовом флаконе. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. **НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.**

Регистрационное удостоверение №П/С-002514 от 21.10.2011

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Акласта. 2. Black D.M. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007; 356:1709-1718. 3. Lykes K.W. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med. 2007; 356:1709-1718. 4. Reid M.D. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. Lancet. 2009; 373:1253-63. 5. Orwoll E. et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70 mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. J Bone Miner Res. 2010; vol 25: 2239-2250. 6. McClung M. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. Obstetrics & Gynecology, Nov. 2009; vol 114, №5, 999-1007. 7. Johann D.R. Development of clinical utility of zoledronic acid and patient considerations in the treatment of osteoporosis. Patient Preference and Adherence 2010; 4, 2310245. 8. Black D.M., Reid I.R., Boonen S., Bucci-Rechtberg S. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2011 Dec 8. doi: 10.1002/jbmr.1494.

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

ООО «Новartis Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
тел. (495) 967 1270, факс: (495) 967 1268
www.novartis.ru

Акласта
Золедроновая кислота 5 мг/100 мл,
раствор для инфузий



Pivotal Fracture Trial (Базовое исследование переломов) оценивали изменения уровней маркеров резорбции костной ткани (С-телопептид коллагена 1-го типа в сыворотке крови) и костеобразования (костно-специфической щелочной фосфатазы и N-концевого пропептида коллагена 1-го типа). На 12-м месяце исследования снижение уровней маркеров резорбции в сыворотке крови составило 59% (95% доверительный интервал (ДИ) 55–63%). Показатели формирования костной ткани (костно-специфическая щелочная фосфатаза и N-концевой пропептид коллагена I типа) к 12-му месяцу терапии снижались на 30% (95% ДИ 24–32%) и 58% (95% ДИ 55–60%) соответственно ($p < 0,005$) [2, 3]. В нашей работе пациентки были значи-

тельно моложе – медиана возраста составила 60 лет. Кроме того, в нашем исследовании определяли другой маркер костеобразования – остеокальцин. Но, тем не менее, характер изменений БМКР – торможение костной резорбции в большей степени в сравнении с формированием костной ткани на фоне терапии золедроновой кислотой – оказался аналогичным в двух исследованиях. В группе женщин, получавших золедроновую кислоту, было отмечено достоверное повышение минеральной плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости (6,02%, 95% ДИ 5,77–6,28%), поясничного отдела позвоночника (6,71%, 95% ДИ 5–6,9–7,74%) и шейки бедра (5,06%, 95% ДИ 4,76–5,36%) ($p < 0,001$ для всех сравнений).

В нашем исследовании регистрировалась аналогичная динамика МПК во всех исследуемых областях скелета.

Определение МПК с целью мониторинга лечения, как правило, проводят не ранее, чем через 12–24 месяца после начала лечения, а мониторинг биохимических маркеров костной резорбции позволяет уже через 1–3 месяца после инфузии золедроновой кислоты оценить индивидуальный ответ пациента на лечение [4, 5]. Это важно не только для врача, но и для пациента. Приверженность терапии золедроновой кислотой составляет 100%, что очень важно для снижения риска переломов и повышения мотивации пациенток к дальнейшему лечению постменопаузального остеопороза. ☼

Литература

1. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 18. P. 1809–1822.
3. Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P. et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 9. P. 653–661.
4. Bonnick S.L., Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? // Am. J. Med. 2006. Vol. 119. № 4. Suppl. 1. P. S25–S31.
5. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation // Osteoporos. Int. 2000. Vol. 11. Suppl. 6. P. S2–S17.

Effect of zoledronic acid on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover (the results of three-year follow-up)

S.V. Yureneva, O.V. Yakushevskaya

Federal State Budgetary Institution 'Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology' of the Ministry of Health of Russia, Gynecologic Endocrinology Department

Contact person: Svetlana Vladimirovna Yureneva, syureneva@gmail.com

Effects of zoledronic acid on bone metabolism and biochemical markers of bone turnover (BMBT) were evaluated in an open-label prospective study in 225 postmenopausal women during 36-months. Zoledronic acid 5 mg was administrated intravenously once a year. Therapy with zoledronic acid was associated with significant reduction of markers of bone resorption (beta-Crosslaps) and formation (osteocalcin). Compared to osteocalcin, decrease of beta-Crosslaps level was faster (after one month) and more prominent. Antiresorptive therapy-induced changes of BMBT were associated with positive balance in bone turnover and increase of bone mineral density (BMD). Maximal BMD increase was seen in lumbar spine (compared to femoral neck) where the lowest BMD had been found before the treatment. The results of the study are consistent with literature data and confirm efficacy of antiresorptive therapy with zoledronic acid.

Key words: postmenopausal osteoporosis, zoledronic acid, beta-Crosslaps, osteocalcin, bone mineral density



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ■ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ■ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ■ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ■ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ■ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ■ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ■ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ■ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ■ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ■ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

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

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (аритмии)
- Кардиология (актуальные вопросы)
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Дерматовенерология
- Инфекционные болезни
- Провизор
- Клиническая фармакология
- Психиатрия
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догопитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

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

К конгрессу готовится *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XV выпуск)*

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и проч.	01.09.13	27.12.13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01.09.13	16.12.13
Конкурсные работы	01.09.13	19.01.14
Регистрационные карты	01.09.13	01.04.14
Заявки на участие в выставке	01.09.13	07.03.14

КОНТАКТЫ:

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

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

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

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

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



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России,
кафедра акушерства
и гинекологии
лечебного факультета

Супрессивная терапия в лечении пациенток с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом

М.А. Геворкян, Е.И. Манухина, М.В. Прохорова, Н.Р. Каракашян

Адрес для переписки: Марианна Арамовна Геворкян, marianagevorkyan@mail.ru

Обследовано 92 пациентки с диагнозом «рецидив эндометриoidных кист яичников», обратившихся в клинику по поводу бесплодия. Диагноз был установлен при лапароскопии и подтвержден гистологическим исследованием. Диагностированы II–IV стадии распространенности наружного генитального эндометриоза по классификации Американского общества репродуктивной медицины (ASRM). Проведен сравнительный анализ результатов лечения бесплодия у пациенток с эндометриoidными кистами после хирургического ($n = 40$, II группа) и комбинированного лечения (хирургическое вмешательство в сочетании с послеоперационной терапией агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), $n = 52$, I группа). В течение 1 года после лечения успешная беременность наступила у 41 (78,8%) пациентки I группы (комбинированное лечение) и у 18 (45%) пациенток II группы (только оперативное лечение). По данным лапароскопии рецидив эндометриoidных кист достоверно чаще наблюдался после изолированного хирургического лечения по сравнению с комбинированным лечением. После повторного хирургического и медикаментозного лечения аГнРГ препаратом Бусерелин-депо (6 инъекций) частота наступления беременности у пациенток I группы (ранее получали комбинированное лечение) независимо от стадии заболевания была достоверно выше, чем во II группе (ранее получали только хирургическое лечение): в течение 12 месяцев беременность наступила у 55,8% в I группе и у 30,1% во II группе.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, лапароскопия, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Несмотря на более чем вековую историю изучения разных аспектов медико-социальной проблемы эндометриоза, она продолжает оставаться в центре внимания. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает третье место. Это заболевание поражает до 50% женщин детородного возраста, приводя к функциональным расстройствам и структурным изменениям в репродуктивной системе. В общей популяции частота генитального эндометриоза составляет 10–15% [1], а при бесплодии варьирует от 12 до 80% [1, 2]. Этиология и патогенез эндометриоза и в наше время являются предметом изучения. Существует множество разнообразных теорий, пытающихся объяснить возникновение эндометриоза. Многочисленные исследования показали, что в патогенезе развития заболевания значительную роль играют нейроэндокринные нарушения, изменения иммунного статуса и наследственные факторы [3]. Доказано, что эндометриоз – эстрогензависимое заболевание [4]. Тем не менее, как считают многие ученые, истинные причины заболевания до сих пор не выявлены.



Наиболее значимым в проблеме эндометриоза является его сочетание с бесплодием и хронической тазовой болью, диагностируемым у 46% и 80% больных соответственно [2]. В структуре причин женского бесплодия эндометриоз занимает второе место (после воспалительных заболеваний матки и ее придатков). К этиологическим факторам возникновения бесплодия у больных с эндометриозом относятся изменения в перитонеальной жидкости, нарушение процессов овуляции, развитие иммуносупрессии, трубно-перитонеальные нарушения. Важная роль отводится ретроградной менструации.

Учитывая, что простагландин E2 является не только главным медиатором боли, связанной с эндометриозом, но и веществом, которое способствует экспрессии ароматазы в гетеротопическом эндометрии, супрессивная терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) способна блокировать синтез простагландинов и таким образом снижать экспрессию ароматазы [5].

Терапия, направленная на создание медикаментозной менопаузы, способствует подавлению пролиферативной активности эндометриоидных гетеротопий, то есть их способности к имплантации.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в настоящее время наиболее эффективны в лечении тяжелых форм заболевания, в частности при эндометриоидных кистах яичников. Уровень эстрогенов в крови на фоне терапии аГнРГ становится менее 100 пмоль/л, то есть соответствует содержанию этих гормонов на фоне медикаментозной менопаузы. Соответственно снижается синтез эстрадиола, прогестерона и тестостерона яичниками [6]. Кроме того, аГнРГ способствуют снижению интра- и постоперационных осложнений, особенно спайкообразования.

При создании выраженной гипоэстрогении происходят атрофические изменения эндометриоидных очагов, что подтверждает

гистологическое исследование биоптатов, взятых до и после лечения.

К сожалению, лечение аГнРГ, как и другими средствами (в том числе хирургическими), не обеспечивает предотвращения персистенции или рецидивов заболевания, особенно если оно с самого начала протекает в инфильтративной форме. Частота рецидивов заболевания через 5 лет составляет 53%, а при тяжелых, инфильтративных формах персистенция заболевания и возобновление симптомов достигает 73% [7].

Гипоэстрогения, вызванная препаратами аГнРГ, сопровождается у большинства пациенток симптомами различной степени выраженности в зависимости от применяемых доз и длительности лечения: приливы жара (до 20–30 раз в день у 90% пациенток), сухость слизистой оболочки влагалища, нарушение сна, эмоциональная лабильность, раздражительность, головные боли и головокружения. Механизмы развития этих явлений связаны с эстрогенным дефицитом и успешно купируются «терапией прикрытия» низкими дозами препаратов для заместительной гормональной терапии (например, Фемостон 1/5).

Сегодня общепринята следующая тактика лечения больных с эндометриоидными кистами яичников: на первом этапе – обязательное проведение хирургического лечения, на втором – в зависимости от степени распространенности процесса, в частности при эндометриомах яичников, показано проведение супрессивной терапии аГнРГ, что было показано в наших предыдущих исследованиях [8, 9]. Однако практикующие врачи до настоящего времени предпочитают проведение только хирургического лечения, что, на наш взгляд, неоправданно.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ результатов лечения бесплодия у пациенток с эндометриоидными кистами после хирургическо-

го и комбинированного лечения с применением аГнРГ в послеоперационном периоде (по данным динамической лапароскопии).

Материал и методы исследования

Обследовано 92 пациентки с диагнозом «рецидив эндометриоидных кист яичников», обратившихся в клинику по поводу бесплодия.

У всех больных диагностированы II–IV стадии распространенности заболевания по классификации Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine – ASRM). Диагноз был установлен при лапароскопии и подтвержден гистологическим исследованием. Согласно критериям включения, в исследование вошли женщины репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием (рецидив эндометриоидных кист).

Применялись следующие критерии невключения: предраковые заболевания и рак любой локализации, подростковый возраст, климактерий, хронические заболевания других органов и систем, мужской фактор бесплодия.

Пациентки были разделены на две группы. Первую группу составили 52 пациентки репродуктивного возраста (56,5% от общего числа больных), средний возраст – $32,6 \pm 2,3$ года, которым ранее было проведено комбинированное лечение (хирургическое и медикаментозное – аГнРГ – препаратом Бусерелин-депо 3,75 мг 1 раз в 28 дней в/м 4–6 инъекций) в нашей клинике по поводу эндометриом яичников и бесплодия.

Вторую группу составили 40 пациенток репродуктивного возраста, средний возраст – $30,8 \pm 2,1$ лет (43,5% от общего числа больных), с бесплодием, ранее оперированных в других клиниках лапароскопически по поводу эндометриом яичников без последующей медикаментозной терапии аГнРГ.

В ходе исследования пациентки I и II группы были разделены на две подгруппы по стадии



распространенности наружно-генитального эндометриоза (НГЭ). Подгруппа IA включила 20, подгруппа IIA – 26 пациенток (III и IV стадия НГЭ), подгруппа IB – 32 и IIB – 14 (II стадия заболевания) пациенток.

В работе использовали общеклинические и лабораторно-инструментальные исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), лапароскопию, гистологическое исследование удаленных во время операции тканей. Биохимические исследования проводились в сети лабораторий INVITRO г. Москвы.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе общеклинических данных выявлено достоверное различие ($p < 0,05$) по возрасту менархе. У пациенток подгрупп А (III и IV стадии НГЭ) возраст менархе был достоверно более ранним по сравнению с пациентками подгрупп Б (II стадия НГЭ): $10,9 \pm 0,4$ и $11,4 \pm 0,5$ года соответственно. Та же закономерность прослеживается по длительности менструального цикла. У обследованных пациенток с эндометриодными кистами больших размеров (III и IV стадии НГЭ) из подгрупп IA и IIA достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдали короткий менструальный цикл (средняя длительность $25 \pm 1,6$ дня). У пациенток подгруппы Б (II стадия НГЭ) длительность цикла составила в среднем $29 \pm 1,2$ дня. Несомненно, при ран-

нем возрасте менархе и коротком менструальном цикле ретроградная менструация возникает чаще, что является риском возникновения НГЭ, и отмечено в работах других исследователей [10].

Дисменорея одинаково часто встречалась у подавляющего большинства всех пациенток и достоверно не различалась по подгруппам I и II группы ($p > 0,05$), то есть не зависела от стадии НГЭ.

Наши данные согласуются с результатами международного исследования Global Study of Women's Health (GSWH) [11]. Известно, что дисменорея сопровождается гиперпрогестероидемией, являющейся ключевым механизмом локальной гиперэстрогении в эндометриодных гетеротопиях. Семейный анамнез больных показал достоверно большую ($p < 0,05$) по сравнению с популяционными данными частоту гинекологических заболеваний, в том числе генитального эндометриоза, у обследованных пациенток независимо от стадии заболевания. Так, по данным J.M. Wheeler, результаты генетических исследований показали, что вероятность развития эндометриоза в 3–10 раз выше среди родственниц первой степени родства женщин с этим заболеванием по сравнению с женщинами контрольной группы без эндометриоза [3, 12]. По мнению Л.В. Адамян, Е.Н. Андреевой [3], наследственная предрасположенность к эндометриозам определяется сложными генетическими дефектами, которые могут затрагивать несколько генов.

В анамнезе у 78,8% ($n = 41$) пациенток I группы в течение года после комбинированного лечения (хирургического и медикаментозного препаратом Бусерелин-депо 3,75 мг в количестве 4–6 инъекций) наступила беременность, закончившаяся своевременными родами (рис. 1). Все 52 пациентки не выполняли рекомендации по применению комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или прогестагенов с целью профилактики рецидива наружного генитального эндометри-

оза и в дальнейшем обратились по поводу рецидива эндометриозом яичников. В предыдущих исследованиях нами показана протективная роль диеногестосодержащих КОК в профилактике рецидива эндометриодных кист яичников [13].

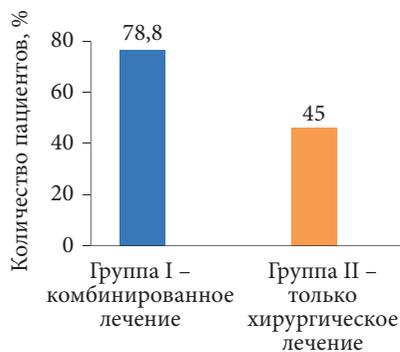
Во II группе в анамнезе частота наступления беременности, закончившейся родами, составила 45% ($n = 18$). Это на 33,8% ниже, чем в I группе ($p < 0,05$), что можно объяснить проведением только хирургического лечения.

В клинических рекомендациях по лечению эндометриоза Европейского общества репродуктологов и эмбриологов (European Society for Human Reproduction and Embryology – ESHRE, 2008) показано, что послеоперационное лечение аГнРГ способствует уменьшению интенсивности болей, а применение аГнРГ в течение 6 месяцев приводит к отсрочке рецидива болевого синдрома более чем на 12 месяцев.

По нашим данным, частота рецидивов заболевания положительно коррелировала со стадией распространенности эндометриоза. У 21 пациентки в IA подгруппе (III и IV стадии НЭГ) рецидив эндометриозом яичников наблюдали в более поздние сроки – $3,2 \pm 0,5$ лет. У 26 пациенток из IIA подгруппы (III и IV стадии НЭГ) рецидив заболевания отмечен через $1,5 \pm 0,4$ года. У пациенток со II стадией наружного эндометриоза (26 пациенток из подгруппы IB и 14 пациенток из подгруппы IIB) рецидив заболевания отмечался в более поздние сроки. Более того, у большинства пациенток I группы, ранее получавших комбинированную терапию, стадия НГЭ при повторной лапароскопии была достоверно меньше по сравнению с обследованными пациентками II группы.

Результаты гормональных исследований у обследованных пациенток не выявили каких-либо отклонений от нормы и не различались по группам ($p > 0,05$).

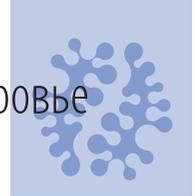
Подобные результаты получены в работах других авторов [11];



$p \leq 0,05$.

Рис. 1. Частота наступления беременности по данным анамнеза

эндометриоз



рецидив эндометриоза после лапароскопии наблюдается даже у опытных врачей, общий уровень рецидивов через 5 лет составляет почти 20%.

Известно, что механизмом формирования эндометриоза является инвагинация первичного очага в толщу яичника (то есть ложе кисты – это кора яичника с примордиальными фолликулами), вследствие чего происходит снижение овариального резерва. Количественное значение антимюллера гормона (АМГ) отражает фолликулярный (овариальный) резерв яичников. Отметим: уровень АМГ у пациенток с рецидивом эндометриоза в подгруппах IA и IIA (III и IV стадии НГЭ) был достоверно ниже по сравнению с пациентками подгрупп IB и IIB (II стадия) – $1,6 \pm 0,1$ нг/мл и $2,2 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$), что согласуется с данными как зарубежной [6], так и отечественной литературы [14]. В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется максимально «бережному» удалению эндометриозных кист яичников с использованием биполярной коагуляции [15, 16].

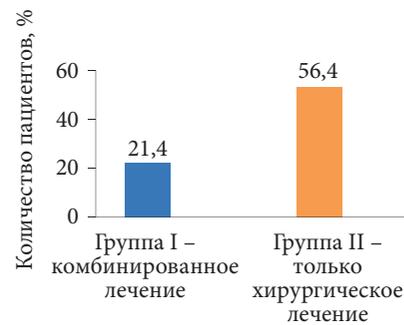
Напомним, что первым этапом терапии у обследованных нами пациенток с рецидивами эндометриозных кист яичников было хирургическое лечение эндоскопическим доступом: удаление эндометриозных кист яичников с максимальным сохранением здоровой ткани во избежание снижения овариального резерва [15, 16]. Вторым этапом комбинированного лечения являлось назначение супрессивной гормональной терапии. Препаратами, обладающими такими свойствами, являются аГнРГ (в частности Бусерелин-депо), длительно используемые в лечении эндометриоза. Учитывая наши предыдущие исследования [8, 9], которые показали высокую эффективность комбинированной терапии (хирургическое лечение в сочетании с применением аГнРГ), пациенткам с бесплодием назначали аГнРГ (Бусерелин-депо

3,75 мг 1 раз в 28 дней в/м в количестве 6 инъекций) с «терапией прикрытия». В качестве «терапии прикрытия» использовали 1 мг 17-бета-эстрадиола в комбинации с 5 мг дидрогестерона, что соответствует рекомендациям Американского общества акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG).

В дальнейшем, после восстановления менструального цикла, все пациентки получали гестагены во вторую фазу, в качестве предимплантационной подготовки (дидрогестерон по 20 мг/сут с 16-го по 25-й день цикла). При наступлении беременности продолжали прием препарата до 14–16 недель с целью профилактики иммуноконфликтных ранних потерь беременности. Положительный эффект предимплантационной подготовки гестагенами показан в многочисленных исследованиях [17].

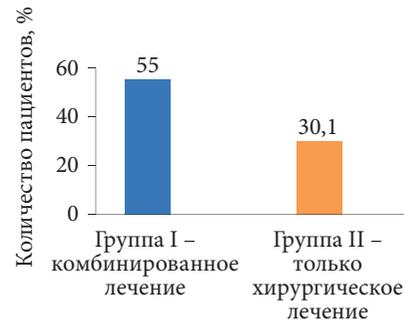
Важнейшим критерием эффективности терапии наружного генитального эндометриоза является наступление беременности. Частота наступления беременности после комбинированного лечения у пациенток I группы независимо от стадии заболевания была достоверно выше, чем во II группе, ранее получавшей только хирургическое лечение ($p < 0,05$) (рис. 1). Эти результаты можно объяснить достоверно большей частотой спаечного процесса у пациенток II группы ($p < 0,05$), чем у пациенток I группы, которые получали комбинированную терапию, – у 21,5% и 56,4% пациенток соответственно (рис. 2).

После повторного хирургического и медикаментозного лечения аГнРГ Бусерелин-депо (6 инъекций) в течение 12 месяцев беременность наступила в I группе у 55,8% ($n = 29$), во II группе – у 30,1% ($n = 12$) (межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости) (рис. 3). При этом частота наступления беременности достоверно не различалась по подгруппам, то есть наступление беременности не зависело от стадии НГЭ.



$p \leq 0,05$.

Рис. 2. Частота спаечного процесса по результатам настоящего исследования



$p \leq 0,05$.

Рис. 3. Частота наступления беременности после повторной лапароскопической операции по результатам настоящего исследования

По результатам предыдущих исследований, проводившихся в нашей клинике, наибольшая частота беременностей наступает в первые 6–12 месяцев после окончания комбинированного лечения, что подтверждено данными настоящего исследования [8, 9]. Учитывая возраст пациенток и повторную лапароскопическую операцию по поводу рецидива заболевания, соответственно снижения овариальных резервов, в случае ненаступления беременности в течение года пациенткам рекомендовали экстракорпоральное оплодотворение.

Таким образом, суммарная эффективность бесплодия (хирургическое и медикаментозное аГнРГ) у пациенток с рецидивами эндометриозных кист составила 44,6%.

эндокринология



Заключение

Супрессивная терапия эндометриоза кист яичников с использованием аГнРГ, направленная на подавление овуляции и сниже-

ние уровня эстрогенов, является патогенетически обоснованной. Комбинированное (хирургическое и медикаментозное) лечение повышает частоту наступления бере-

менности у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, снижает частоту спайкообразования и является действенной профилактикой рецидива эндометриоза. ❁

Литература

1. Адамян Л.В., Сухих Г.Т. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.: Медицина, 2007. С. 5–19.
2. Leyland N., Casper R., Laberge P., Singh S.S.; SOGC. Endometriosis: diagnosis and management // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2010. Vol. 32. № 7. Suppl. 2. P. S1–S32.
3. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2006. 416 с.
4. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Молодая гвардия, 2009. 171 с.
5. Shimizu Y., Mita S., Takeuchi T. et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system // Steroids. 2011. Vol. 76. № 1–2. P. 60–67.
6. Lee D.Y., Young Kim N., Jae Kim M. et al. Effects of laparoscopic surgery on serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma // Gynecol. Endocrinol. 2011. Vol. 27. № 10. P. 733–736.
7. Lemos N.A., Arbo E., Scalco R. et al. Decreased anti-Müllerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis // Fertil. Steril. 2008. Vol. 89. № 5. P. 1064–1068.
8. Горбунова Е.М. Повышение эффективности лечения бесплодия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 27 с.
9. Григорова Л.В. Восстановление репродуктивного здоровья у больных с наружным генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 26 с.
10. Nothnick W.B. Treating endometriosis as an autoimmune disease // Fertil. Steril. 2001. Vol. 76. № 2. P. 223–231.
11. Johnson N.P., Hummelshoj L.; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis // Hum. Reprod. 2013. Vol. 28. № 6. P. 1552–1568.
12. Wheeler J.M. Epidemiology of endometriosis-associated infertility // J. Reprod. Med. 1989. Vol. 34. № 1. P. 41–46.
13. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Манухина Е.И. и др. Профилактика рецидива наружного генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. 2008. № 1. С. 78–80.
14. Александрова Н.В., Марченко Л.А., Гус А.И. и др. Новые возможности верификации диагноза при преждевременном снижении овариального резерва // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., 2006. С. 45–46.
15. El-Sahwi K., El-Faham M., El-Sahwi S. Laparoscopic management of ovarian endometriomas: incision peeling versus coagulation // Proceedings of XIX World Congress on Fertility & Sterility. Durban, South Africa, 2007. FC1502. P. 78.
16. Exacoustos C., Zupi E., Amadio A. et al. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 191. № 1. P. 68–72.
17. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 528 с.

Suppressive therapy in the treatment of patients with infertility and external genital endometriosis

M.A. Gevorkyan, Ye.I. Manukhina, M.V. Prokhorova, N.R. Karakashyan

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov'

Contact person: Marianna Aramovna Gevorkyan, marianagevorkyan@mail.ru

Our study involved 92 infertile women with recurrent ovarian endometriomas confirmed by laparoscopy and histology. The patients had external genital endometriosis stages II–IV (ASRM, American Society for Reproductive Medicine). The results of infertility treatment in patients with ovarian endometrioid cysts were assessed after combination intervention (group I, surgery + postoperative gonadotrophin-releasing hormone agonists (aGnRH), n=52) and isolated surgical operation (group II, n=40). Within one year following the intervention, successful pregnancies were more frequent in the combination treatment group – in 41 (78.8%) of patients compared to 18 (45%) of patients in isolated surgery group. Laparoscopy-confirmed recurrence of endometrioid cysts was significantly more frequent in the isolated surgical treatment group. After second surgical operations followed by aGnRH (Buserelin-depo) in both groups, significantly more pregnancies were achieved in the group I (in 55.8%) compared to the group II (30.1%); the results were independent of the disease stage.

Key words: endometriosis, infertility, laparoscopy, gonadotrophin-releasing hormone agonists (aGnRH)

№1*

Бусерелин•депо

* Первый российский аналог
гонадотропин-рилизинг гормона

Когда мечты сбываются



РУ №002378/01-2003

Бусерелин•депо

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ, БЕЗОПАСНАЯ,
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ
ТЕРАПИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- эндометриоза
- миомы матки
- гиперпластических процессов эндометрия
- бесплодия (ЭКО)

Реклама



1 инъекция в 28 дней



ФАРМ
СИНТЕЗ

Настоящая забота о Вашем будущем

115419, г. Москва, 2-ой Рошинский пр-д, 8

Тел.: +7(495)796-94-33

Факс: +7(495)796-94-34

www.pharm-sintez.ru



ГБОУ ВПО «Первый
Московский
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»,
Научно-
образовательный
клинический центр
женского здоровья

Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе

И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская

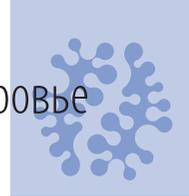
Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

В обзорной статье обсуждается проблема эффективности фитоэстрогенов в отношении коррекции ранних климактерических расстройств и профилактики поздних метаболических нарушений. На основании данных литературных источников показано, что изофлавоны сои отличаются наилучшим лечебным профилем среди всех фитоэстрогенов и могут применяться в качестве альтернативы менопаузальной гормональной терапии для уменьшения выраженности вазомоторных и депрессивно-тревожных расстройств, риска развития остеопороза, ишемической болезни сердца и других заболеваний, связанных со старением женской репродуктивной системы.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, фитоэстрогены, изофлавоны сои, заместительная гормональная терапия

С 37 лет в женском организме инициируется процесс старения репродуктивной системы – прогрессирующее, необратимое угнетение биологических функций, сопровождающееся снижением фертильности. В общем контексте старения организма инволюционные процессы в репродуктивной системе доминируют и клинически манифестируют в период менопаузального перехода, когда появляются первые признаки нарушения менструального цикла – так называемые пропущенные менструации. Именно в это время истощение фолликулярного аппарата яичников и снижение в них гормонального биосинтеза у значительной

части (~50–70%) женщин становятся причиной приливов жара и ночной потливости – симптомов, которые снижают качество жизни и вынуждают обращаться за медицинской помощью [1–4]. Помимо типичных вазомоторных проявлений климактерического синдрома, женщин беспокоят разнообразные психосоматические симптомы: раздражительность, вялость, утомляемость, депрессия, головные боли, нарушение памяти, прибавка в весе, бессонница, суставные боли, сердцебиение, истерические припадки, дизурия, снижение либидо. Симптомы климактерического синдрома могут сохраняться более 15 лет после наступления менопаузы, а по мере старения женщины к ним присоединяются и поздние менопаузальные расстройства. Проблемы с кожей и ее придатками (сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос), урогенитальные расстройства (сухость влагалища, диспареуния, зуд и жжение, уретральный синдром,



цисталгия, недержание мочи), повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и болезни Альцгеймера [5] отражают как нарастающее снижение качества жизни, так и угрозу ее продолжительности.

Современная стратегия ведения женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе предусматривает эффективную коррекцию ранних климактерических расстройств (эмоционально-психических и вазомоторных), развивающихся в течение менопаузального перехода и первых лет менопаузы, и одновременно предотвращение метаболических нарушений, ведущих к поздним осложнениям климактерического периода – остеопорозу и атеросклерозу. Оптимальным методом терапии, оказывающей воздействие на симптомы и заболевания, ассоциированные с дефицитом эстрогенов, признана менопаузальная гормональная терапия. Применение менопаузальной гормональной терапии уменьшает выраженность вазомоторных и депрессивно-тревожных расстройств, снижает риск развития остеопороза, ишемической болезни сердца и других болезней, связанных со старением. Однако существует ряд противопоказаний и ограничений в отношении ее назначения и продолжительности применения [6–8]. Кроме того, многие женщины отказываются от приема препаратов менопаузальной гормональной терапии и ищут альтернативные способы облегчения приливов жара [9, 10], что определяет необходимость оценки негормональных средств купирования менопаузальных симптомов.

Наиболее часто выбор женщины склоняется в пользу приема средств растительного происхождения и биологически активных добавок (БАД), оказывающих положительный, хотя и значительно уступающий гормональному, терапевтический эффект, при отсутствии свойственных гормональной терапии рисков. Растительные экстракты с древ-

ности используются для лечения женских заболеваний, в том числе уменьшения жалоб, ассоциированных с менструальным циклом, обеспечения нормального течения беременности и рождения здорового ребенка, облегчения симптомов климакса.

Действующие вещества растительных препаратов и БАД, применяемых в климактерическом периоде, – фитоэстрогены – по структуре близки к эндогенным эстрогенам и представляют собой нестероидные вещества класса полифенольных соединений. Согласно эпидемиологическим данным, наблюдается значительная разница по распространенности климактерических симптомов в популяциях с высоким (20–150 мг/сут) и низким (менее 5 мг/сут) потреблением фитоэстрогенов, то есть жительницы Японии и Юго-Восточной Азии реже (5–10%) страдают от приливов жара, чем коренные представительницы Европы (70–80%) и их потомки в Северной Америке. Более того, количество и выраженность приливов у японок обратно зависят от количества потребляемой сои и концентрации изофлавонов, циркулирующих в крови [12, 13]. Наконец, в Японии значительно меньше распространены сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз, реже встречаются переломы шейки бедра.

Эти данные положили начало многочисленным работам по изучению соединений, способных благодаря специфическому взаимодействию с эстрогеновыми рецепторами уменьшить выраженность симптомов, связанных с менопаузой. Несмотря на отсутствие однозначных доказательств эффективности фитоэстрогенов, международные эксперты полагают, что «у женщин, в рационе которых содержатся фитоэстрогены в больших количествах, особенно в соевых продуктах, меньше частота заболеваний сердечно-сосудистой системы, рака молочной железы и матки, а также выраженность климактерических симптомов по сравнению с жен-

щинами, находящимися на стандартной диете» [14].

К фитоэстрогенам относятся две группы химических соединений: изофлавоны, соответствующие по структуре гетероциклическим фенолам, и лигнаны, структурно относящиеся к классу дифенолов. Наиболее изучены к настоящему времени изофлавоны. В большом количестве они содержатся в соевых бобах, горохе, других бобовых культурах, гранатах, фениках, семенах подсолнечника, капусте, клевере. По структуре и оказываемому действию изофлавоны, особенно генистеин и дайдзеин, близки к основным эстрогенам – эстрадиолу и эстрону [15]. Генистеин (4',5,7-тригидрокси-изофлавоны) и дайдзеин (4',7-дигидрокси-изофлавоны) присутствуют в сое, главным образом, в форме Р-гликозидов (генистин, дайдзин), составляя соответственно 50 и 40% от общего содержания изофлавонов в соевых бобах. В кишечнике Р-гликозиды подвергаются гидролизу и дальнейшему метаболизму, в результате чего образуются агликоны, обладающие эстрогеноподобной активностью [16].

Изофлавоны способны вызывать проэстрогенный ответ или антиэстрогенный эффект, в зависимости от рецепторной характеристики ткани и уровня насыщенности организма эндогенными эстрогенами [17]. Аффинность генистеина к рецепторам эстрогенов (РЭ) типа альфа составляет только 5% от аффинности эстрадиола, но связывание генистеина с РЭ типа бета (36%) близко к таковому у эстрона [18]. В то же время, в отличие от эстрона, изофлавоны не способны превращаться в эстрадиол или 16-альфа-гидроксиэстрон, поэтому их низкий пролиферативный потенциал хорошо предсказуем. Исходя из этого становится понятным, почему фитоэстрогены безопасны с точки зрения гиперплазии гормонозависимых тканей и не требуют прогестагенного прикрытия: низкое сродство к РЭ типа альфа не позволяет фи-

Эндокринология



Фитоэстрогены по структуре близки к эндогенным эстрогенам и представляют собой нестероидные вещества класса полифенольных соединений. Наиболее изучены к настоящему времени изофлавоны. По структуре и оказываемому действию изофлавоны, особенно генистеин и дайдзеин, близки к основным эстрогенам — эстрадиолу и эстрону.

тоэстрогенам осуществить ростовые функции. Обсуждается даже протективный эффект фитоэстрогенов в отношении эстрогензависимой, в том числе злокачественной, клеточной пролиферации тканей эндометрия и молочной железы.

Более слабое, по сравнению с эндогенными гормонами, действие изофлавонов не мешает им конкурировать с эстрадиолом за рецепторы и таким образом снижать его эффекты при избыточной эстрогенной насыщенности. Антиэстрогенное действие изофлавонов в условиях высокой эстрогенной насыщенности подтверждается в эксперименте: экстракты соевых бобов влияют на внутриутробное развитие самок крыс, уменьшая массу матки и яичников. В условиях эстрогенного дефицита изофлавоны реализуют свою гормональную активность, не препятствуя связыванию с рецепторами незначительных количеств эндогенного эстрадиола. Следовательно, фитоэстрогены действуют как селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, обеспечивая в зависимости от эстрогенной насыщенности слабое антиэстрогенное или эстрогенное воздействие [18, 19].

Механизм действия фитоэстрогенов на вазомоторную симптоматику климактерического синдрома до конца не ясен, наиболее вероятным объяснением является их воздействие на структуры головного мозга, где преобладают

РЭ типа бета. Связываясь с широко представленными в лимбико-ретикулярном комплексе и гипоталамусе РЭ типа бета, фитоэстрогены нормализуют синтез и обмен катехоламинов мозга (серотонин, дофамин, норадреналин), повышают уровень бета-эндорфина, нейротензина, нормализуют активность центра терморегуляции и тонус вегетативной нервной системы. Одновременно достигаются незначительное гипотензивное действие, стабилизация сердечного ритма, легкий седативный эффект и улучшение качества сна. Субъективное улучшение, связанное с уменьшением частоты и выраженности вазомоторных симптомов, достигается при использовании суточной дозы изофлавонов 50–60 мг.

За последние 20 лет были проведены десятки клинических исследований по оценке эффективности изофлавоносодержащих продуктов в облегчении симптомов менопаузы, опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов, но результаты их неоднозначны и противоречивы [20–29]. Большинство авторов сообщают об облегчении приливов жара при использовании продуктов, содержащих фитоэстрогены, но статистическая разница по сравнению с плацебо достигается редко. Другие данные свидетельствуют о способности фитоэстрогенов в виде БАД снижать выраженность и количество проявлений климактерического синдрома, в том числе приливы жара, нарушения сна, головные боли, ночную потливость [30], причем существует сильная отрицательная корреляция уровня экскреции изофлавонов с мочой и частоты приливов жара. Однако метаанализ исследований эффективности изофлавонов красного клевера не выявил достоверного снижения частоты приливов жара на фоне лечения. Аналогичный анализ эффективности изофлавонов сои дал противоречивые результаты. Неоднозначность результатов исследований клинической эффек-

тивности фитоэстрогенов обусловлена несколькими факторами. Один из них – различия между выборками пациентов. Некоторые авторы [20, 31] указывают на прямую зависимость эффективности терапии от исходной частоты приливов у наблюдаемой когорты, но эту точку зрения разделяют не все исследователи [22]. Обращает на себя внимание то, что значимое уменьшение частоты приливов на фоне приема изофлавонов наблюдалось в выборках пациентов, имевших умеренно выраженный климактерический синдром (7–10 приливов жара в сутки). Предположительно, достоверная оценка уменьшения частоты и выраженности симптомов климактерического синдрома затруднена по причине как отсутствия существенных жалоб, так и высокой степени тяжести проявлений, что не дает возможности почувствовать существенного облегчения, несмотря на уменьшение числа приливов.

Еще одна причина противоречивых результатов – разное содержание изофлавонов в препаратах и биодобавках, изучавшихся в различных исследованиях [22]. Так, в работах, где применялись пищевые соевые продукты, испытуемые обычно употребляли их в количестве, не обеспечивающем суточное поступление 50 мг изофлавонов, то есть не достаточном для облегчения приливов [32].

Необходимо принимать во внимание и возможные отличия в действии самих фитоэстрогенов, по поводу чего неоднократно проводились исследования, сравнивающие различные варианты фитоэстрогенов между собой, а также фитоэстрогены с плацебо или с традиционными лекарственными средствами для менопаузальной гормональной терапии. В одном из таких исследований, включавшем многочисленные растительные препараты, ни клопогон кистевидный, ни красный клевер не продемонстрировали эффективность, превышающую действие плацебо [33]. Схожий результат был полу-



чен в другом плацебоконтролируемом исследовании эффективности клопогона кистевидного [34]. В сравнительном исследовании, направленном на оценку действия препаратов клопогона кистевидного и диетотерапии с повышенным содержанием соевых продуктов в рационе питания, ни один из вариантов терапевтических вмешательств не сопровождался облегчением приливов [32]. Вместе с тем применение экстракта сои сокращает число приливов, возникающих в течение суток, более эффективно, чем прием экстракта красного клевера [35]. Данные ряда сравнительных исследований позволяют предположить, что изофлавоны сои отличаются наилучшим лечебным профилем среди всех фитоэстрогенов. Это подтверждает недавний систематический обзор и метаанализ, продемонстрировавший достоверно большую эффективность экстрактов сои и синтетических изофлавонов по сравнению с плацебо [21], при этом различия по уменьшению частоты приливов составили 20,6%, а тяжести приливов – 26,2%.

Не менее важным эффектом фитоэстрогенов является их воздействие на метаболизм. При изучении молекулярных механизмов влияния изофлавонов на обмен липидов был обнаружен эффект значительного роста уровня мРНК-ферментов, принимающих участие в биосинтезе и деградации холестерина (Akr1d1, Hmgsc1 и Sc4mol). Генистеин и дайдзеин влияют на экспрессию в печени генов, участвующих в липогенезе и углеводном обмене. Генистеин и дайдзеин увеличивают экспрессию аполипопротеина А-I [36]. Доклинические и клинические исследования продемонстрировали улучшение липидного профиля плазмы крови на фоне приема фитоэстрогенов, а также подавление процесса окисления липопротеинов низкой плотности. Снижение уровня холестерина происходило при использовании 30–40 мг изофлавонов в сутки.

Было также показано, что изофлавоны нормализуют реактивность сосудистой ткани у приматов с дефицитом эстрогенов. В экспериментальных исследованиях активность фитоэстрогенов в отношении РЭ типа бета позволила подавить пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов сопоставимо с эффектом 17-бета-эстрадиола. Продемонстрировано уменьшение ригидности артериальной стенки при лечении изофлавонами женщин в постменопаузальном периоде. В экспериментальных работах на коронарных артериях генистеин и дайдзеин проявили свойства антагонистов кальция. Данные о положительном влиянии фитоэстрогенов на уровень липопротеинов, функцию эндотелия и артериальное давление [37] предполагают возможность использования этих соединений в качестве средств первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В США Агентство по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) одобрило применение пищевых продуктов и пищевых субстанций с высоким содержанием соевого белка для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из имеющихся на сегодняшний день сведений можно заключить, что одним из наиболее привлекательных методов негормональной терапии климактерических расстройств с точки зрения изученности положительных и отсутствия негативных эффектов является фитотерапия, основанная на применении растительных экстрактов или синтетических препаратов, содержащих изофлавоны (генистеин, дайдзеин).

К таким фитотерапевтическим методам относится применение БАД Иноклим®, содержащей генистеин и дайдзеин в дозе 40 мг (суточная доза – 80 мг). Использование Иноклима в течение 3 месяцев сопровождалось уменьшением выраженности вазомоторных

симптомов у 80,4–93,3% пациентов [38, 39]. Даже кратковременное назначение средства сопровождалось улучшением со стороны кожи [40] и тенденцией к улучшению профиля кардиометаболического риска [39]. Вместе с тем Иноклим® не оказывал влияния на состояние молочных желез [41] и матки [42] даже у больных с наличием миомазных узлов. Рекомендательный трехмесячный курс приема, разумеется, не может рассматриваться с позиций долговременной безопасности препарата, и исследования оценки соотношения пользы и риска должны быть продолжены, тем более что в Европе накоплено немало данных о пользе длительного приема изофлавонов сои при отсутствии рисков осложнений такой терапии.

Несмотря на то что исследования по долговременному отслеживанию вероятных побочных реакций приема растительных препаратов проводятся редко [43], серьезных нежелательных явлений не наблюдалось, и фитотерапия считается относительно безопасным методом лечения. Изофлавоны сои в большей мере, чем другие фитоэстрогены, проверены на возможное наличие побочных эффектов и осложнений [44–48]. Единственное пятилетнее исследование использования изофлавонов сои в суточной дозе 90 мг продемонстрировало достоверное увеличение частоты гиперплазии эндометрия по сравнению с плацебо [49]. Отметим, что суточная доза 90 мг является чрезмерной и обычно не рекомендуется к использованию (к примеру, Иноклим® содержит изофлавоны сои в расчете на суточную дозу 80 мг). Кроме того, корректность данного исследования вызвала сомнение у некоторых экспертов [50]. В частности, удивляло абсолютное отсутствие случаев гиперплазии в группе плацебо, и это обстоятельство, хотя и не было признано погрешностью дизайна исследования, все же указывало на то, что результаты могли носить случайный характер.

эндокринология



Одним из наиболее привлекательных методов негормональной терапии климактерических расстройств с точки зрения изученности положительных и отсутствия негативных эффектов является фитотерапия, основанная на применении растительных экстрактов или синтетических препаратов, содержащих изофлавоны (генистеин, дайдзеин).

Обычно сравнительные и плацебоконтролируемые исследования выявляют случаи спонтанной гиперплазии эндометрия в группах, использовавших плацебо. Сопоставляя процент гиперплазии на фоне применения фитоэстрогенов в работе V. Unfer и соавт. [49] с показателями развития гиперплазии на фоне плацебо в других исследованиях, равно как и в плацебоконтролируемых исследованиях комбинаций половых гормонов, можно сделать вывод о том, что различия между плацебо и изофлавонами не имеют статистической значимости. Это подтвердили более поздние работы [51], продемонстрировавшие отсутствие стимулирующего влияния на ткань эндометрия изофлавонов сои в течение первых трех лет использования. В других публикациях [52] отмечалось, что потребление соевых продуктов или смеси соевых изофлавонов связано со снижением риска рака эндометрия у женщин в постменопаузе.

Спорным моментом остается влияние фитоэстрогенов на печень. Причиной внимания к этой проблеме стали публикации о возможном гепатотоксическом эффекте димицифуги (клопогон кистевидный). И хотя по результатам метаанализа пяти рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований применение димицифуги в течение 3–6 месяцев не сопровождалось изменениями маркеров повреждения печени (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) [53], в системном обзоре эффектов лекарственных растений димицифуга была отнесена к группе препаратов с тяжелыми неблагоприятными побочными явлениями со стороны печени и других органов [54]. В заключении Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health – NIH), несмотря на минимальное побочное число эффектов димицифуги, рекомендовано мониторингирование функции печени при ее применении [55].

Какой именно из компонентов экстракта димицифуги ответственен за вероятное повреждение печени, не ясно. Но механизм действия димицифуги не связан с эстрогенной активностью. Димицифуга воздействует на дофаминовые и серотониновые рецепторы и не оказывает эстрогеноподобных влияний [56]. Следовательно, экстраполировать ее эффекты на изофлавоны сои нельзя.

Напротив, в эксперименте у животных с фиброзом печени генистеин существенно снижал содержание коллагена в ткани печени

(на 73%) и оказывал положительное влияние на функцию гепатоцитов [57]. В другом экспериментальном исследовании у мышей генистеин ингибировал развитие фиброза и холестаза на фоне длительной билиарной обструкции. На фоне лечения генистеином отмечалась нормализация структуры печеночной ткани, содержания коллагена и биохимических маркеров повреждения печени [58]. Пищевые изофлавоны снижали уровень холестерина в печени и крови крыс на фоне высокохолестериновой диеты за счет повышения активности холестерин-7-гидроксилазы, ключевого фермента превращения холестерина в желчные кислоты [59].

Следовательно, применение изофлавонов сои не только не несет в себе гепатотоксического риска, но и может рассматриваться как потенциально защитная или лечебная стратегия, позволяющая улучшить показатели метаболизма и предотвратить фибротические процессы в печени.

Разнонаправленное благоприятное действие фитоэстрогенов продолжает изучаться. Коррекция приливов жара, по-видимому, является далеко не единственной целью применения фитоэстрогенов. Учитывая все накопленные на сегодняшний день данные, можно смело рекомендовать в качестве альтернативы менопаузальной гормональной терапии использование изофлавонов сои, в том числе БАД Иноклим®, для профилактики и лечения расстройств, ассоциированных со старением женской репродуктивной системы. ☼

Литература

1. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Выпуск 2 / под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 560 с.
2. Genazzani A.R., Gambacciani M., Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality // *Climacteric*. 2007. Vol. 10. № 2. P. 88–96.
3. Nelson H.D., Haney E., Humphrey L. et al. Management of menopause-related symptoms // *Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ.)*. 2005. № 120. P. 1–6.
4. MacLennan A.H., Broadbent J.L., Lester S., Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. № 4. CD002978.
5. Сметник В.П., Ильина Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе // *Климактерий*. 2009. № 1. С. 8–13.
6. Beral V.; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study // *Lancet*. 2003. Vol. 362. № 9382. P. 419–427.

ИНОКЛИМ



ФИТОЭСТРОГЕНЫ

- УМЕНЬШАЮТ ВЕГЕТАТИВНЫЕ СИМПТОМЫ КЛИМАКСА
- СНИЖАЮТ РИСК ОСТЕОПОРОЗА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
- ПРЕПЯТСТВУЮТ ВОЗРАСТНЫМ ИЗМЕНЕНИЯМ КОЖИ
- НЕ ВЫЗЫВАЮТ ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛЩИНЫ ЭНДОМЕТРИЯ



Реклама



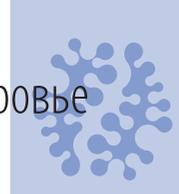
LABORATOIRE
innotech
INTERNATIONAL

БАД. Не является лекарством.
Рег. уд. № RU.77.99.11.003.E.051933.12.11
Представительство АО "ЛАБОРАТОРИЯ ИННОТЕК
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ" (Франция)
тел.: +7 (495) 775 41 12 www.innotech.ru

Жизнь
ТОЛЬКО
начинается



7. Gompel A., Rozenberg S., Barlow D.H.; EMAS board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy // *Maturitas*. 2008. Vol. 61. № 3. P. 227–232.
8. Hill D.A., Hill S.R. Counseling patients about hormone therapy and alternatives for menopausal symptoms // *Am. Fam. Physician*. 2010. Vol. 82. № 7. P. 801–807.
9. Naftolin F., Schneider H.P., Sturdee D.W. et al. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond // *Climacteric*. 2004. Vol. 7. № 4. P. 333–337.
10. Tsai S.A., Stefanick M.L., Stafford R.S. Trends in menopausal hormone therapy use of US office-based physicians, 2000–2009 // *Menopause*. 2011. Vol. 18. № 4. P. 385–392.
11. Kronenberg F., Cushman L.F., Wade C.M. et al. Race/ethnicity and women's use of complementary and alternative medicine in the United States: results of a national survey // *Am. J. Public Health*. 2006. Vol. 96. № 7. P. 1236–1242.
12. Melby M.K. Chilliness: a vasomotor symptom in Japan // *Menopause*. 2007. Vol. 14. № 4. P. 752–759.
13. Melby M.K., Watanabe S., Whitten P.L., Worthman C.M. Sensitive high-performance liquid chromatographic method using coulometric electrode array detection for measurement of phytoestrogens in dried blood spots // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 2005. Vol. 826. № 1–2. P. 81–90.
14. Здоровье женщин и менопауза. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 528 с.
15. Carratù B., Sanzini E. Biologically-active phytochemicals in vegetable food // *Ann. Ist Super. Sanita*. 2005. Vol. 41. № 1. P. 7–16.
16. Munro I.C., Harwood M., Hlywka J.J. et al. Soy isoflavones: a safety review // *Nutr. Rev.* 2003. Vol. 61. № 1. P. 1–33.
17. Rimbach G., Boesch-Saadatmandi C., Frank J. et al. Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease – a molecular perspective // *Food Chem. Toxicol.* 2008. Vol. 46. № 4. P. 1308–1319.
18. Oseni T., Patel R., Pyle J., Jordan V.C. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens // *Planta Med.* 2008. Vol. 74. № 13. P. 1656–1665.
19. Ohmichi M., Tasaka K., Kurachi H., Murata Y. Molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulator in target tissues // *Endocr. J.* 2005. Vol. 52. № 21. P. 61–67.
20. Howes L.G., Howes J.B., Knight D.C. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis // *Maturitas*. 2006. Vol. 55. № 3. P. 203–211.
21. Taku K., Melby M.K., Kronenberg F. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Menopause*. 2012. Vol. 19. № 7. P. 776–790.
22. Williamson-Hughes P.S., Flickinger B.D., Messina M.J., Empie M.W. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies // *Menopause*. 2006. Vol. 13. № 5. P. 831–839.
23. Jacobs A., Wegewitz U., Sommerfeld C. et al. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms – A systematic review // *Mol. Nutr. Food Res.* 2009. Vol. 53. № 9. P. 1084–1097.
24. Lethaby A.E., Brown J., Marjoribanks J. et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. № 4. CD001395.
25. Nelson H.D., Vesco K.K., Haney E. et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2006. Vol. 295. № 17. P. 2057–2071.
26. Krebs E.E., Ensrud K.E., MacDonald R., Wilt T.J. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104. № 4. P. 824–836.
27. Nedrow A., Miller J., Walker M. et al. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. № 14. P. 1453–1465.
28. Tempfer C.B., Bentz E.K., Leodolter S. et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 87. № 6. P. 1243–1249.
29. Bolaños R., Del Castillo A., Francia J. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis // *Menopause*. 2010. Vol. 17. № 3. P. 660–666.
30. Philp H.A. Hot flashes – a review of the literature on alternative and complementary treatment approaches // *Altern. Med. Rev.* 2003. Vol. 8. № 3. P. 284–302.
31. Messina M., Hughes C. Efficacy of soyfoods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency // *J. Med. Food*. 2003. Spring. Vol. 6. № 1. P. 1–11.
32. Newton K.M., Reed S.D., LaCroix A.Z. et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 145. № 12. P. 869–879.
33. Geller S.E., Shulman L.P., van Breemen R.B. et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial // *Menopause*. 2009. Vol. 16. № 6. P. 1156–1166.
34. Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 22. P. 2338–2247.
35. Nelson H.D. Menopause // *Lancet*. 2008. Vol. 371. № 9614. P. 760–770.
36. Chan M.Y., Wai Man G., Chen Z.Y. et al. Oestrogen receptor alpha is required for biochanin A-induced apolipoprotein A-1 mRNA expression in HepG2 cells // *Br. J. Nutr.* 2007. Vol. 98. № 3. P. 534–539.
37. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs / Ed. by M. Blumenthal, A. Goldberg, J. Brinckmann. Newton, MA: Integrative Medicine Communications, 2003.
38. Мальцева Л.И. Фитоэстрогены сои в лечении климактерического синдрома // *Практическая медицина*. 2009. № 2. С. 119–121.



39. Тихомиров А.Л. Изофлавоны сои в лечении климактерического синдрома // Гинекология. 2008. № 2. С. 44–46.
40. Турова Е.А., Королевская Л.И. Изофлавоны в коррекции возрастных изменений кожи // Гинекология. 2008. № 5. С. 80–83.
41. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Фитоэстрогены и изофлавоноиды сои в лечении климактерического синдрома // Фарматека. 2012. № 12. С. 14–18.
42. Ярмолинская М.И., Тарасова М.А. Эффективность фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома у женщин с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. Т. 58. № 1. С. 71–77.
43. Roemheld-Hamm B. Chasteberry // Am. Fam. Physician. 2005. Vol. 72. № 5. P. 821–824.
44. Marini H., Minutoli L., Polito F. et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. № 12. P. 839–847.
45. Marini H., Minutoli L., Polito F. et al. OPG and sRANKL serum concentrations in osteopenic, postmenopausal women after 2-year genistein administration // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. № 5. P. 715–720.
46. Marini H., Bitto A., Altavilla D. et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. № 12. P. 4787–4796.
47. Hooper L., Ryder J.J., Kurzer M.S. et al. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2009. Vol. 15. № 4. P. 423–440.
48. Tempfer C.B., Froese G., Heinze G. et al. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials // Am. J. Med. 2009. Vol. 122. № 10. P. 939–946.
49. Unfer V., Casini M.L., Costabile L. et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Fertil. Steril. 2004. Vol. 82. № 1. P. 145–148.
50. Foth D., Nawroth F. Effect of phytoestrogens on the endometrium? // Fertil. Steril. 2005. Vol. 83. № 1. P. 256–257.
51. Alekel D.L., van Loan M.D., Koehler K.J. et al. The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women // Am. J. Clin. Nutr. 2010. Vol. 91. № 1. P. 218–230.
52. Horn-Ross P.L., John E.M., Canchola A.J. et al. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk // J. Natl. Cancer Inst. 2003. Vol. 95. № 15. P. 1158–1164.
53. Naser B., Schnitker J., Minkin M.J. et al. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract // Menopause. 2011. Vol. 18. № 4. P. 366–375.
54. Posadzki P., Watson L.K., Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews // Clin. Med. 2013. Vol. 13. № 1. P. 7–12.
55. National Institutes of Health. Workshop on the safety of black cohosh in clinical studies. Washington, DC: National Center for Complementary and Alternative Medicine. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. 2004.
56. Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice // Climacteric. 2012. Vol. 15. № 2. P. 115–124.
57. Salas A.L., Montezuma T.D., Fariña G.G. et al. Genistein modifies liver fibrosis and improves liver function by inducing uPA expression and proteolytic activity in CCl4-treated rats // Pharmacology. 2008. Vol. 81. № 1. P. 41–49.
58. Salas A.L., Ocampo G., Fariña G.G. et al. Genistein decreases liver fibrosis and cholestasis induced by prolonged biliary obstruction in the rat // Ann. Hepatol. 2007. Vol. 6. № 1. P. 41–47.
59. Kawakami Y., Tsurugasaki W., Nakamura S., Osada K. Comparison of regulative functions between dietary soy isoflavones aglycone and glucoside on lipid metabolism in rats fed cholesterol // J. Nutr. Biochem. 2005. Vol. 16. № 4. P. 205–212.

Phytoestrogens during the menopausal transition and postmenopause

I.V. Kuznetsova, Yu.B. Uspenskaya

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University', Research Educational Clinical Center for Women's Health

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

The article discusses phytoestrogens impact on early menopausal symptomatology and late menopausal metabolic disturbances. According to the literature data, soy isoflavones are characterized by optimal therapeutic profile among phytoestrogens and may be used as an alternative to hormone replacement therapy during menopause in order to reduce symptoms of vasomotor and depressive/anxiety disorders, risk of osteoporosis, ischemic heart disease and other ageing-related health problems.

Key words: menopause, menopausal syndrome, phytoestrogens, soy isoflavones, hormone replacement therapy

Эндокринология

Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения

М.Ф. Калашникова

Адрес для переписки: Марина Федоровна Калашникова, marina_kalash@mail.ru

Проблема метаболического синдрома (МС) уже более полувека привлекает внимание клиницистов, поскольку ассоциированные с МС состояния лежат в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, болезней печени и почек, синдрома поликистозных яичников, артрозов и артритов и ряда других серьезных заболеваний. Автор представила современный взгляд на вопросы этиологии и патогенеза МС, рассмотрела основные диагностические критерии МС, а также терапевтические подходы к воздействию на его отдельные компоненты в целях профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного и липидного обмена, неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, метформин, профилактика

в 5 раз для женщин и в 2 раза для мужчин [2], а инфаркт миокарда и инсульт встречаются в 3,5 раза чаще [3]. С точки зрения общественного здравоохранения и клинической практики эпидемия ожирения, патогенетической основой которого является инсулинорезистентность (ИР), становится основной социально-экономической проблемой человечества, для решения которой чрезвычайно важны ранняя диагностика и своевременное эффективное лечение основных составляющих МС [4].

Патогенетические механизмы развития МС

Еще в древности Гиппократ, живший в V веке до н.э., отмечал, что весьма тучные от природы люди умирают чаще, чем худые. Однако первые научные публикации по проблеме МС появились в XX веке. Так, в 1923 г. шведский врач E. Kylin описал синдром, включавший по-

Метаболический синдром (МС) – это комплекс взаимосвязанных и модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2 типа* [1]. Основными компонентами МС являются

нарушения углеводного обмена, абдоминальное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия.

По данным D.L. Sprecher и соавт., у пациентов с МС и ишемической болезнью сердца (ИБС) смертность от ССЗ увеличивается

* Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999) и NCEP ATP III (2001) – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – Национальная образовательная программа США по снижению холестерина, III пересмотр по терапии у взрослых лиц.

дагру, артериальную гипертензию и гипергликемию.

В 1940 г. J. Vague ввел понятие центрального ожирения. В последующие годы отмечался прогрессивный рост числа научных исследований, подтверждавших тесную взаимосвязь ожирения с ССЗ и СД 2 типа. Предлагались различные термины, описывающие данное состояние:

- полиметаболический синдром (P. Avogaro, 1965);
- синдром «изобилия» (A. Mehner, 1968);
- метаболический синдром (M. Hanefeld и W. Leonardt, 1981);
- синдром X (G. Reaven, 1988);
- смертельный квартет (N. Karlan, 1989);
- гормональный метаболический синдром (P. Björntorp, 1991);
- синдром инсулинорезистентности (S. Haffner, 1992);
- смертельный секстет (G. Enzi, 1994);
- метаболический сосудистый синдром (S. Hanefeld, 1997);
- кушингоидная болезнь сальника (I.J. Bujalska, 1997);
- синдром висцерального жира (Y. Matsuzawa и соавт., 1999).

Основоположником современной концепции МС считается американский ученый Джеральд Ривен (Jerald Reaven), предложивший в 1988 г. элегантную патофизиологическую модель развития МС, в которой ключевым фактором возникновения данного состояния был назван феномен ИР [5].

Под термином «инсулинорезистентность» понимают снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. В основе ИР лежат различные генетические дефекты, ответственные за передачу сигнала после соединения инсулина со своим рецептором (пострецепторные дефекты). В норме происходит аутофосфорилизация рецептора при участии тирозинкиназы и последующее его соединение с субстратом инсулинового рецептора (IRS-1 и -2). Молекулы IRS активируют фосфа-

тидилинозитол-3-киназу (PI3K), стимулирующую транслокацию транспортера глюкозы GLUT-4 через мембрану клетки, что обеспечивает активацию метаболических и митогенных эффектов инсулина [6]. У больных с ИР и СД 2 типа нарушается транслокация переносчика глюкозы, а также нарушается экспрессия других генов, обеспечивающих метаболизм глюкозы и липидов, включая мутации генов гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, разобщающего протеина и др.

Причины широкого распространения вышеописанных мутаций не вполне ясны, однако большинство исследователей поддерживают теорию «экономного генотипа», выдвинутую профессором Джеймсом Нилом (James Neel) в 1962 г. [7]. Согласно этой гипотезе, в ходе эволюции в генотипе закреплялись наиболее целесообразные гены «бережливости», обеспечивавшие ИР с целью накопления энергии в виде жира «про запас». При первобытнообщинном строе данный процесс имел приспособительное значение для выживания в условиях, когда возможности питания человека были нерегулярными и периоды изобилия чередовались с периодами длительного голодания. Однако за очень непродолжительный – в масштабах эволюции – период времени в странах с высоким уровнем жизни человечество перешло к высококалорийному питанию в сочетании со снижением расхода мышечной энергии. Результатом закрепленного в генетической памяти механизма ИР является развитие пандемии МС, включающего основные его составляющие: ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию и СД 2 типа.

С момента публикации одной из самых цитируемых на сегодняшний день работ G. Reaven «Роль инсулинорезистентности в человеческих болезнях» все последующие научные исследования должны были либо подтвердить,

либо опровергнуть патогенетическую теорию об основополагающей роли ИР в развитии МС. Однако этого не произошло. Бесчисленное множество печатных работ, появившихся после 1988 г., лишь подтверждали положительную взаимосвязь отдельных компонентов МС и его исходов или описывали все новые составляющие МС.

Спустя 10 лет G. Reaven публикует обновленную версию концепции патогенеза МС («X-синдром: 10 лет спустя»), в которой вторым ключевым звеном развития МС, помимо ИР, автор называет абдоминальное ожирение [8]. Ученый также увеличивает число основных компонентов данного синдрома.

В научных исследованиях было показано, что избыточная жировая ткань, обладающая ауто-, пара- и эндокринной функцией, служит основой для развития и прогрессирования ИР и сама способна секретировать большое количество цитокинов и вазоактивных веществ. На сегодняшний день наиболее изученными являются лептин и адипонектин. К медиаторам хронического подострого воспаления также относятся ФНО-альфа, С-реактивный белок, интерлейкины (ИЛ) 1, 6 и 8.

До настоящего момента этиология и патогенез МС полностью не раскрыты. В публикациях, содержащих результаты научных исследований, описываются различные гормональные нарушения, способствующие развитию абдоминального ожирения, в том числе активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, повышение уровня тестостерона и андростендиона и снижение продукции прогестерона у женщин, снижение тестостерона и дигидротестостерона у мужчин, снижение уровня гормона роста, повышение продукции норадреналина, способствующее активации симпатической нервной системы.

Говоря о патогенетических механизмах развития МС, нельзя не отметить важную роль эндотели-

Таблица. Сравнительная характеристика критериев МС по рекомендациям ВОЗ (1999), NCEP ATP III (2003), IDF (2005) (оранжевым цветом выделен обязательный критерий, входящий в определение)

Критерии	Показатели	ВОЗ, 1999 (1 + 2)		NCEP ATP III, 2001 (3 из 5)		IDF, 2005 (1 + 2)	
		муж. > 102	жен. > 88	муж. > 0,9	жен. > 0,85	муж. ≥ 94	жен. ≥ 80
Ожирение	ОТ, см						
	ОТ/ОБ						
	ИМТ, кг/м ²			> 30			
Дислипидемия	ТГ, ммоль/л			≥ 1,7			
	ХС ЛПВП, ммоль/л	муж. < 0,9	жен. < 1	муж. < 1		жен. < 1,3	
АД	Систолическое	≥ 140		≥ 130			
	Диастолическое	≥ 90		≥ 85			
Нарушение углеводного обмена	Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	≥ 6,1				≥ 5,6	
	Инсулинорезистентность	Да					
Другое	Микроальбуминурия	Да					

АД – артериальное давление, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ИМТ – индекс массы тела, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, муж. – мужчины, жен. – женщины.

альной дисфункции (ЭД). Под термином «эндотелиальная дисфункция» подразумевается снижение способности эндотелиальных клеток выделять релаксирующие факторы при сохранении или увеличении уровня продукции сосудосуживающих факторов, одним из которых является оксид азота. Нарушение функции сосудистого эндотелия является одним из ведущих звеньев в развитии атеросклероза. Окончательный ответ о первичной или вторичной роли ЭД в возникновении ИР в настоящее время не получен. Таким образом, расшифровка полигенного характера наследования, изучение основных этиологических и патогенетических механизмов возникновения МС являются приоритетным научным направлением для ученых всего мира.

Диагностические критерии МС, аргументы «за» и «против» существования концепции

Помимо основных составляющих МС, описанных профессором G. Reaven в 1988 г., существует целый спектр состояний и заболеваний, ассоциированных с МС и феноменом ИР. К ним относят следующие компоненты:

- ✓ Раннее развитие атеросклероза и ССЗ
 - ✓ СД 2 типа
 - ✓ Нарушения гемостаза
 - ✓ Гиперурикемия и подагра
 - ✓ Микроальбуминурия
 - ✓ Синдром поликистозных яичников
 - ✓ Неалкогольная жировая болезнь печени
 - ✓ Синдром обструктивного апноэ сна
 - ✓ Онкологические заболевания
 - ✓ Провоспалительный статус (ИЛ-6, ФНО-альфа, С-реактивный белок, адипонектин, лептинорезистентность)
 - ✓ Эндотелиальная дисфункция
- Начиная с 1998 г. практически ежегодно различные медицинские ассоциации предлагали свои варианты диагностических критериев МС. В частности, были приняты критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999), критерии Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (European Group for the Study of Insulin Resistance – EGIR, 1999), критерии клинических рекомендаций у взрослых Национальной образовательной программы США по снижению холестерина (NCEP ATP III, 2001), критерии

Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE, 2002) и Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF, 2005). Однако все вышеперечисленные критерии диагностики отличались друг от друга перечнем основных проявлений МС, патогенетической иерархией составляющих МС симптомов и пограничными интервалами клинических показателей (таблица). С учетом сохраняющихся разногласий в трактовке определения МС, в ноябре 2009 г. было опубликовано предварительное совместное заключение IDF, Национального института сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI), Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – AHA), Всемирной кардиологической федерации (World Heart Federation – WHF), Международного общества по изучению атеросклероза (International Atherosclerosis Society – IAS) и Международной ассоциации по изучению ожирения (International Association for

the Study of Obesity – IASO) [9]. Основной целью этого документа была разработка унифицированных критериев диагностики МС. В результате IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS и IASO (2009) выделили следующие критерии МС (при наличии любых 3 критериев из перечисленных ниже диагностируется МС):

- абдоминальное ожирение: окружность талии (ОТ) > 80 см у женщин, ОТ > 94 см у мужчин;
- уровень триглицеридов > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии;
- снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП): < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин, < 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин или медикаментозная терапия дислипидемии;
- повышенный уровень артериального давления: > 130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе;
- повышенный уровень гликемии натощак: > 6,1 ммоль/л (100 мг/дл) и > 7,8 ммоль/л через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста или прием сахароснижающей терапии [9].

Очередной анализ и пересмотр известных критериев МС завершился установлением определенных пороговых значений ОТ для каждой этнической группы. Однако в последней версии критериев МС этническая и возрастная вариабельность уровня липидов и липопротеинов крови по-прежнему не учитывается. В связи с этим в экспертном заключении ученые подчеркивают актуальность проведения новых эпидемиологических исследований пациентов с МС в различных этнических группах по всему миру с целью дальнейшего дополнения и уточнения пороговых значений показателей липидного спектра.

Нераскрытые молекулярно-генетические механизмы развития синдрома, существование мно-

жества его фенотипических вариантов, отсутствие общепринятых единых диагностических критериев и терапевтической стратегии, основанной на принципах доказательной медицины, явились основополагающими причинами того, что в начале 1990-х гг. МС был исключен из Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Нерешенные вопросы относительно патогенеза МС и гетерогенности его основных клинических проявлений привели к появлению целого ряда публикаций противников дальнейшего существования и развития концепции МС.

Член Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) R. Kahn в своей работе в качестве весомого аргумента «против» называет «...отсутствие доказательной базы, определяющей выбор той или иной комбинации признаков и уровня их пороговых значений в определениях МС» [10]. Остается открытым вопрос и о том, что относительный риск ССЗ и СД 2 типа различается в зависимости от комбинации факторов риска, входящих в определение МС, а также для различных фенотипических вариантов в рамках одного определения. Лечение МС в целом не отличается от лечения отдельных его составляющих, а эпидемиологические данные о распространенности МС существенно варьируют в зависимости от выбранных критериев диагностики. Однако и сегодня остается достаточно много сторонников концепции МС.

В экспертном заключении ВОЗ, опубликованном в 2010 г., подчеркивается, что концепция МС является одной из наиболее острых и актуальных проблем современной медицины [11]. При этом МС не может и не должен применяться в качестве клинического диагноза.

Отсутствие точных знаний о патогенезе делают нецелесообразными очередные попытки

создания какого-либо более «правильного» определения понятия, а проведение эпидемиологических исследований, основанных на использовании различных дефиниций МС, имеет ограниченное применение. В то же время следует продолжать изучение общих метаболических путей, лежащих в основе развития синдрома.

МС является концепцией, которая акцентирует внимание клиницистов на комплексных и многофакторных проблемах здравоохранения. МС должен рассматриваться как преморбидное состояние, и мы не должны исключать из концепции МС тех пациентов, у которых уже развился СД 2 типа или ССЗ.

Распространенность МС и отдельных его составляющих

По причине высокой распространенности МС его раннее выявление имеет огромное значение для своевременного начала проведения профилактики осложнений. Так, в Российской Федерации (РФ), по результатам исследования, проведенного Ю.П. Никитиным и соавт., 40% населения имеют 2 компонента МС, 10,7% – 3 и более его составляющих [12].

По результатам исследования INTERHEART, МС (по критериям NCEP ATP III) в среднем имеют 26% взрослого населения планеты. Высока его распространенность среди больных ожирением – 49%; среди лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе частота МС составляет 50%, а при СД – 80% [13]. Кроме того, отмечается устойчивая тенденция роста распространенности МС. На сегодняшний день число больных с МС в 2 раза превышает количество пациентов с СД 2 типа, и в ближайшие 20 лет ожидается увеличение частоты МС на 50% [14]. Необходимо подчеркнуть, что большинство пациентов с МС – это популяция людей активного трудоспособного возраста, наиболее продуктивная и значимая

для общества. Кроме того, за последние два десятилетия частота изучаемого синдрома демонстрирует устойчивый рост среди молодежи. Эксперты ВОЗ следующим образом оценили ситуацию: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой и для развивающихся стран».

Тесная взаимосвязь МС с ССЗ, СД 2 типа, синдромом поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезнью печени, хронической почечной недостаточностью, отдельными видами рака в конечном итоге приводит к повышенной смертности, заболеваемости и психологическим проблемам, ухудшая качество жизни пациентов.

Наиболее частые исходы МС – ИБС и СД 2 типа – играют ведущую роль в структуре смертности населения РФ и представляют глобальную проблему для системы здравоохранения из-за высокой стоимости лечебных процедур, длительности течения заболеваний, высокой инвалидизации населения.

В индустриальных странах ИБС – самая частая причина смерти и основная причина потери трудоспособности по болезни. Ежегодно в России от ССЗ умирает более 1 млн человек (431,5 человек на 100 тыс. населения) [15]. По данным Минздрава РФ, в 2007 г. в структуре причин смертности доля ССЗ составила 56,9%. В этой связи выявление лиц с высоким риском раннего развития ИБС и проведение специальных индивидуализированных мер по профилактике атеросклероза позволили снизить смертность от осложнений ИБС во многих экономически развитых странах [16]. Коррекция МС является важным шагом профилактики ССЗ.

Кроме того, многие современные исследователи рассматривают МС как «прелюдию» СД 2 типа. Рост числа больных с СД 2 типа в последние годы представляет

собой серьезную проблему здравоохранения и общества. Международные и национальные рекомендации по предупреждению СД 2 типа ставят целью решение проблемы снижения влияния всех факторов риска [17]. СД 2 типа характеризуется асимптомным течением с развитием различных осложнений, приводящих к инвалидности и к увеличению частоты ранней смерти. При СД 2 типа в момент установления диагноза у 80% больных имеет место ожирение, у 80% – гиперинсулинемия натощак, у 50% – эссенциальная гипертензия, у 50% – дислипидемия, у 15% – невропатия, у 5% – диабетическая невропатия [18].

Принципы терапии при МС

До настоящего времени не существует единой стратегии лечения при МС. Наличие у пациентов большого разнообразия немодифицируемых факторов риска (пол, наследственность, возраст, этническая принадлежность) в сочетании с модифицируемыми факторами (избыточный вес тела или абдоминальное ожирение, малоподвижный образ жизни, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и/или нарушение гликемии натощак) обуславливает существование огромного числа фенотипических вариантов МС, требующих персонализированного подхода к подбору терапии отдельных его составляющих. В связи с этим применение концепции МС, по мнению экспертов ВОЗ, ограничено в качестве диагностического и лечебного инструмента [11].

Скотт Гранди (Scott Grundy), возглавивший в 2006 г. третью панель экспертов NCEP, в своей статье «Медикаментозная терапия МС. Минимализация кризиса полипрагмазии» отражает общую стратегию лечения при данном нарушении:

- усиление мероприятий по изменению образа жизни для минимизации проблем, связанных с полипрагмазией;

- отсрочка начала медикаментозной терапии настолько, насколько возможно (без ухудшения долгосрочных клинических исходов; возможны исключения – это препараты для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и артериального давления у лиц с повышением соответствующих параметров);

- применение как можно более низких доз лекарственных средств, рассмотрение возможности раннего начала применения низкодозовых препаратов при высоких уровнях холестерина ЛПНП и повышении артериального давления;

- применение наименьшего количества препаратов для коррекции каждого фактора риска: совмещение препаратов в одной лекарственной форме, увеличение эффективности препаратов без повышения токсичности, разработка многофункциональных препаратов;

- повышение степени соблюдения режима приема препаратов за счет упрощения режимов терапии;

- улучшение понимания вариативности эффективности препаратов (например, фармакогенетики) [19].

К основным лечебным мероприятиям при МС относятся изменение образа жизни, как основной способ коррекции метаболических факторов риска, и медикаментозное лечение сочетанных компонентов МС.

Модификация образа жизни – основа лечения пациентов с МС

Несмотря на то что взгляды на начало и тактику медикаментозной терапии могут отличаться, большинство исследователей единодушны в том, что основа успешного лечения и терапия первого выбора – это изменение образа жизни. В первую очередь, речь идет об уменьшении массы тела на фоне гипокалорийного

питания и адекватного режима физической активности, так как примерно 85% всех больных с МС имеют избыточный вес. Кроме того, важным является сокращение потребления алкоголя, прекращение курения, уменьшение потребления пищи с высоким содержанием насыщенных жирных кислот и включение в рацион продуктов, богатых ненасыщенными жирными кислотами, и рыбьего жира. Увеличение физической активности оказывает положительное действие на все параметры МС. Эффект достигается за счет увеличения расхода энергии и связанного с этим снижения массы тела. Проведение физических тренировок также приводит к увеличению чувствительности тканей к инсулину, даже без уменьшения массы тела.

Высокая эффективность немедикаментозных мероприятий не вызывает сомнений и была доказана результатами целого ряда рандомизированных клинических исследований: TOMS, TOPH, ТАИМ. Средняя продолжительность жизни полных людей на 8–10 лет меньше, чем в популяции в целом, а от заболеваний, связанных с ожирением, в мире ежегодно погибают более 2,5 млн человек. Уменьшение массы тела на 9–10 кг способствует увеличению продолжительности жизни пациентов: снижению общей смертности – на 25%, смертности от рака – на 30–40%, от СД 2 типа – на 30–40% [20].

Приведенные выше данные демонстрируют, что в случае удачной реализации поставленной задачи по уменьшению массы тела осуществляется постоянное немедикаментозное терапевтическое воздействие на весь комплекс патогенетических нарушений у пациентов с МС.

Тем не менее результаты Кокрановского обзора [21], включившего 55 исследований, посвященных первичной профилактике ССЗ, показали, что консультирование и обучение пациентов изменению образа жизни не сни-

жают общей смертности и смертности от ССЗ в общей популяции. Только пациенты с артериальной гипертензией и СД 2 типа продемонстрировали хороший эффект от применения подобных терапевтических стратегий, что может быть связано с более высокой приверженностью таких пациентов лечению. Кроме того, изменение образа жизни часто является для пациентов весьма проблематичным, а полученный результат уменьшения массы тела не удерживается в течение длительного периода времени, поэтому эффективность данной терапевтической стратегии со временем снижается. Согласно статистике, только 5% больных удается сохранить достигнутое с помощью диеты и физической нагрузки уменьшение массы тела в течение 1,5–2 лет.

У многих людей мероприятия по модификации образа жизни не могут полностью корригировать имеющиеся нарушения, а выраженность факторов риска с возрастом увеличивается, поэтому возрастает потребность в медикаментозной терапии.

Сегодня не существует препаратов, которые могут значимо снижать все метаболические факторы риска в течение длительного времени. По этой причине медикаментозное лечение может включать коррекцию каждого фактора риска в отдельности, например, комбинацию гиполипидемических препаратов, антигипертензивных препаратов и сахароснижающей терапии. К сожалению, по мере прогрессирования заболевания один медикаментозный препарат уже не обеспечивает эффективного контроля соответствующего фактора риска, поэтому требуется несколько лекарственных препаратов. Проблема усложняется, когда для контроля нескольких факторов риска требуется множество медикаментозных препаратов. Например, при развитии у пациента СД 2 типа на фоне МС часто требуется терапия 10 и более лекарственными пре-

паратами, большинство из которых направлены на коррекцию факторов риска, однако другие могут потребоваться для лечения осложнений, усугубляя проблему полипрагмазии.

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности всестороннего исследования МС и поиска наиболее рациональных, удобных для пациента и высокоэффективных методов фармакотерапии.

Фармакотерапия ожирения у пациентов с МС

О назначении медикаментозной терапии абдоминального ожирения можно думать в том случае, если изменение образа жизни не позволило снизить массу тела на 5% в течение трех-шести месяцев. Кроме того, лекарственная терапия показана, если у больного имеется ожирение (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², или при наличии других, помимо увеличенной массы тела (ИМТ > 27 кг/м²), компонентов МС.

В настоящее время для лечения ожирения и избыточного веса рекомендовано назначение двух препаратов: орлистата и сибутрамина. Но оба препарата эффективны только в комбинации с изменением образа жизни. Данная терапия вместе с изменением образа жизни приводит к снижению массы тела приблизительно на 10 кг. Помимо положительного влияния на факторы риска развития ССЗ в ходе фармакотерапии удается улучшить качество жизни больных.

Орлистат является специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечных липаз. Препарат ковалентно связывается с активным центром фермента, инактивируя его. Это препятствует расщеплению и последующему всасыванию около 30% жиров, поступающих с пищей, тем самым создается дефицит энергии, что способствует уменьшению массы тела. Одновременно орлистат сокращает количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в про-



свете кишечника, что снижает растворимость и последующее всасывание холестерина, способствуя уменьшению гиперхолестеринемии.

В исследовании XENDOS (XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) было включено 3305 пациентов в возрасте от 30 до 60 лет с ожирением, с нормальной (79%) или нарушенной (21%) толерантностью к глюкозе, 40% из которых имели МС. Было показано, что в активной группе лечения сочетание орлистата с изменением образа жизни достоверно снижало частоту развития СД 2 типа в течение 4 лет и позволяло добиться более выраженного уменьшения массы тела по сравнению с контрольной группой. Кроме того, отмечалось улучшение показателей липидного обмена и артериального давления и более стойкое удержание достигнутых результатов, чем в контрольной группе [22]. При применении орлистата уменьшение массы тела более чем на 5% от исходного было отмечено у 69,6% пациентов, более 10% – у 42,1%, в то время как в группе плацебо – у 51,9% и 22,7% пациентов соответственно. Более интенсивное снижение массы тела на фоне лечения орлистатом сопровождалось уменьшением факторов риска ССЗ, таких как гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, а также уменьшением массы висцеральной жировой ткани.

В отечественном исследовании, проведенном А.С. Аметовым и А.А. Белых с участием группы лиц летного состава, подтверждена высокая эффективность терапии орлистатом: на фоне сбалансированной умеренно гипокалорийной диеты в сочетании с физическими нагрузками за 24 недели наблюдения отмечалось уменьшение массы тела в среднем на 8 кг, достоверное снижение соотношения «окружность талии / окружность бедер», снижение уровня гликемии натощак на 0,7 ммоль/л ($p < 0,05$), снижение уровня общего холесте-

терина и холестерина ЛПНП составило 14%, уровень холестерина ЛПВП повысился на 10% [4]. Механизм действия сибутрамина заключается в ингибировании в гипоталамусе повторного входа как норадреналина, так и серотонина.

В исследованиях эффективности сибутрамина было показано, что применение сибутрамина сопровождалось не только уменьшением массы тела, но и улучшением липидного спектра крови, показателей гликемии, мочевины, показателей гликемии, мочевины кислоты. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали благоприятный эффект препарата на уровни триглицеридов и холестерина ЛПВП. Так, в частности, в исследовании STORM (Sibutramine Trial in Obesity Reduction and Maintenance) отмечено снижение уровня триглицеридов на 20% и повышение холестерина ЛПВП на 21% [23].

Проведенный метаанализ 18 плацебоконтролируемых исследований по применению сибутрамина длительностью 2 месяца и более с использованием Фраммингемской шкалы оценки риска (Framingham Risk Score – FRS) развития ИБС (пол, возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия и курение) показал статистически значимую корреляцию между снижением массы тела на фоне лечения сибутраминем и уменьшением абсолютного риска развития ИБС.

Влияние сибутрамина на симпатическую нервную систему долгое время вызывало опасения в свете длительного применения препарата у больных с ожирением и артериальной гипертензией. Препарат может вызывать умеренное дозозависимое повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления. В связи с этим при применении сибутрамина рекомендуется проведение мониторинга уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений: каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев лечения, ежемесячно после-

дующие 3 месяца и ежеквартально на протяжении следующих 6 месяцев лечения. Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией или ИБС сибутрамин не назначается.

Фармакотерапия дислипидемии и неалкогольной жировой болезни печени

Атерогенная дислипидемия является одним из основных компонентов МС, описанных G. Reaven в 1988 г. В процессе изучения концепции стало очевидно, что еще одним частым заболеванием, ассоциирующимся с МС, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая протекает в виде двух форм, или последовательных стадий: стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). По данным российских авторов, у пациентов с МС и абдоминальным типом ожирения НАЖБП встречается в 100% случаев, а НАСГ – в 41,7% [24]. Доказано, что ведущими механизмами развития данного заболевания являются патологическая активация процессов липолиза с выделением большого количества свободных жирных кислот у лиц с абдоминальным ожирением, сопутствующая ИР и окислительный стресс, который провоцирует воспалительную реакцию в гепатоцитах и приводит к формированию стеатогепатита.

В тех случаях когда гипокалорийная и гипохолестериновая диета и изменение физической активности не позволяют скорректировать показатели липидного спектра и активность печеночных ферментов, необходимо рассмотреть возможность применения медикаментозной терапии.

Метформин (бигуанид) обладает доказанной активностью в отношении НАЖБП благодаря способности непосредственно подавлять продукцию глюкозы печенью, улучшать чувствительность к инсулину, а также снижать концентрацию свободных жирных кислот в крови, инги-

бируя экспрессию липогенных ферментов. В целом ряде исследований было показано, что применение метформина при НАЖБП приводит к снижению уровня аланинаминотрансферазы на 30% [25].

Основными препаратами для лечения атерогенной дислипидемии являются ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) (статины) и дериваты фибровой кислоты (фибраты).

Статины представляют собой первую линию гиполипидемической терапии вследствие доказанной эффективности в отношении уменьшения уровня ЛПНП и благодаря существенному снижению числа конечных сердечно-сосудистых исходов, включая сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин у большинства пациентов. В соответствии с данными метаанализа независимых исследований (4S, HPS, ASCOT-LLA, CARDS, 4D), опубликованного в 2005 г., снижение риска ИБС на фоне приема статинов в среднем составило 23% (от 11 до 51%).

Основным механизмом эффективного воздействия статинов на дислипидемию и НАЖБП является блокада изопреноидного пути, приводящая к подавлению синтеза общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов на фоне повышения продукции ЛПВП. Помимо прямого влияния на липогенез, препараты оказывают антиоксидантное действие, снижают ангиогенез путем влияния на ЭД, обладают противоопухолевой активностью, в том числе способны предотвращать развитие гепатоцеллюлярного рака.

Важно отметить, что проведенный метаанализ, включивший 13 исследований с участием 91 140 пациентов, показал незначительное увеличение риска возникновения СД 2 типа (на 9%) среди пациентов, принимающих препараты из группы статинов, по сравнению с плацебо. Другой метаанализ 5 исследований, посвященных сравнению высоко-

кодозной и стандартной терапии статинами, включающий 32 753 пациента, показал повышение риска возникновения СД 2 типа на 12% за период наблюдения в 2–5 лет. Однако при пересчете риска возникновения СД 2 типа на 10 лет в первом случае дополнительный риск возникновения СД 2 типа составляет 1%, во втором – 2%, что несопоставимо с теми преимуществами для лечения ССЗ, которые доказаны на фоне терапии статинами.

Фибраты снижают уровень триглицеридов от 20 до 50%, повышают уровень ЛПВП от 1 до 34% и могут снижать уровень ЛПНП до 20%.

На протяжении последних 10–15 лет проведено несколько крупных проспективных исследований, среди которых наиболее масштабным явилось исследование FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes trial) с участием 9795 пациентов с нарушениями углеводного обмена. Была показана эффективность фибратов у пациентов с СД 2 типа и/или признаками МС – относительный риск сердечно-сосудистых осложнений достоверно снижался. Причиной данного положительного эффекта является доказанное плейотропное действие фибратов: они подавляют миграцию эндотелиальных клеток сосудов и активность окислительного стресса, в результате чего оказывают противовоспалительное действие.

Фармакотерапия артериальной гипертензии

Частое развитие артериальной гипертензии при МС обусловлено целым комплексом ранее описанных патогенетических механизмов развития синдрома, на фоне полигенного характера наследования сопутствующих заболеваний – ожирения, СД 2 типа и дислипидемии, а также гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Гипотензивная терапия при МС должна проводиться до достиже-

ния целевого уровня артериального давления менее 130 и 80 мм рт. ст., особенно при наличии СД 2 типа. Многочисленные исследования с использованием широкого спектра антигипертензивных средств доказали, что эффективный контроль артериального давления значительно снижает риск развития ССЗ и смертность. Более того, строгий контроль артериального давления у пациентов с СД 2 типа приводит к более значимому снижению частоты макрососудистых осложнений СД, чем достижение целевых показателей уровня гликемии.

Общими принципами медикаментозного лечения артериальной гипертензии являются: постоянная, длительная терапия, начало лечения с минимальных доз одного препарата, переход к препаратам другого класса при недостаточном эффекте лечения (в максимальной дозировке) или плохой его переносимости, использование препаратов преимущественно длительного действия, использование оптимальных сочетаний препаратов для достижения максимального гипотензивного эффекта и минимизации побочных эффектов. Согласно последним отечественным и международным рекомендациям, препаратами первой линии при лечении артериальной гипертензии у пациентов с МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину I типа и антагонисты кальция [26].

Фармакотерапия инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена

Одним из основных драматических исходов МС является развитие СД 2 типа. Данное заболевание характеризуется постепенным дебютом – начинается с легких или умеренных нарушений углеводного обмена, обусловленных ИР и функциональной гиперинсулинемией, которые с течением времени вы-



зывают дисфункцию бета-клеток и нарушение продукции инсулина, что приводит к возникновению предиабета. Затем, уже за значительно более короткий срок, происходит манифестация СД 2 типа.

В 2007 г. эксперты ADA и IDF приняли Согласительный консенсус по лечению предиабета у лиц с нарушением толерантности к глюкозе и/или нарушением гликемии натощак, в котором наряду с изменением образа жизни показано проведение терапии метформином [27]. Принятие данных рекомендаций основывалось на результатах проспективного рандомизированного клинического исследования DPP (Diabetes Prevention Program), в котором были получены доказательства того, что за период наблюдения 3,2 года изменение образа жизни и лечение метформином (применялся оригинальный препарат метформина Glucophage®) на 58% и 31% соответственно снижали риск развития СД 2 типа у лиц с предиабетом по сравнению с контрольной группой пациентов [28]. Данная тенденция сохранялась также и в последующий период наблюдения – в течение 10 лет (34% и 18% соответственно) [29]. Наибольший положительный эффект по профилактике развития СД 2 типа был отмечен у молодых пациентов с более выраженными нарушениями углеводного обмена и ожирением.

Консенсус призывает проводить раннюю диагностику и профилактическое лечение предиабета метформином в сочетании с изменением образа жизни у лиц с высоким риском развития СД 2 типа. К ним следует относить лиц с нарушением толерантности к глюкозе и нарушением гликемии натощак в сочетании с еще одним дополнительным фактором риска (возраст < 60 лет или ИМТ ≥ 35 кг/м², при наличии СД у родственников первой степени родства, при повышенном уровне триглицеридов, низком уровне ЛПВП, артериальной

гипертензии или при уровне HbA1c $\geq 6\%$).

В дополнение к вышеназванным рекомендациям совместного консенсуса ADA и IDF, Американское общество эндокринологов (American College of Endocrinology – ACE) в своем документе рекомендует проводить раннюю диагностику нарушений углеводного обмена и модификацию образа жизни, наряду с одновременным выявлением сопутствующих факторов риска, таких как артериальная гипертензия, ожирение и дислипидемия [30]. Эксперты рекомендуют назначение акарбозы и метформина для лиц с высоким риском развития СД 2 типа, у которых имеются нарушение гликемии натощак, нарушенная толерантность к глюкозе и/или МС, повышение уровня гликемии, ССЗ, наличие гестационного СД в анамнезе, НАЖБП или синдрома поликистозных яичников.

Метформин представляет собой антигипергликемический препарат из группы бигуанидов, не обладающий гипогликемизирующим эффектом, и применяется для лечения СД 2 типа с 1953 г. Препарат улучшает чувствительность жировой и мышечной ткани к инсулину, снижает продукцию глюкозы печенью посредством влияния на глюконеогенез, снижает гликогенолиз, тормозит всасывание глюкозы в кишечнике, обладает анорексигенным эффектом, что помогает многим пациентам соблюдать рекомендации по гипокалорийному питанию.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что метформин оказывает благоприятное влияние на показатели липидного обмена (путем снижения концентрации свободных жирных кислот, ЛПНП, липопротеинов очень низкой плотности и повышения ЛПВП) и на систему гемостаза (снижение уровней ингибитора активатора плазминогена-1 и фактора Виллебранда, повышение уровня тканевого

активатора плазминогена, снижение агрегации и адгезии тромбоцитов, улучшение релаксации сосудов и усиление капиллярного кровотока).

На сегодняшний день метформин является единственным из пероральных сахароснижающих препаратов, обладающим доказанным влиянием на снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа.

Так, в исследовании UKPDS 34 (применялся оригинальный препарат метформина Glucophage®) у больных СД 2 типа и ожирением было показано снижение общей смертности на 36%; смертности, связанной с СД, инфарктом миокарда и инсультом, – на 42, 39 и 41% соответственно по сравнению с пациентами, находившимися на терапии инсулином или препаратами сульфонилмочевины.

В исследовании BIGPRO (Biguanides and Prevention of the Risk of Obesity) показано, что применение метформина у 324 больных с абдоминальным ожирением сопровождалось более выраженным по сравнению с плацебо снижением массы тела, инсулина плазмы крови, общего холестерина и показателей фибринолиза (активатора плазминогена тканевого типа и фактора Виллебранда). Кроме того, выявлено прямое благоприятное влияние метформина на микроциркуляцию и функцию эндотелия.

Одним из барьеров в назначении метформина с целью коррекции ИР у лиц с МС, входящих в группу риска развития СД 2 типа, является относительно высокая частота развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, по данным разных источников, частота возникновения различных диспепсических явлений на фоне приема метформина обычной продолжительности действия достигает 20–25%, и 5–10% пациентов вынуждены отменить прием препарата. Снижение частоты побочных эффектов достигается постепенной титрацией препара-



ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ

метформин пролонгированного действия

Уникальная¹ форма метформина замедленного высвобождения

Однократный приём – оптимальный контроль сахарного диабета 2 типа



- ▶ Удобство применения – 1 раз в сутки^{2, 5}
- ▶ Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина³
- ▶ Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток⁴
- ▶ Оригинальный препарат метформина



Входит в Перечень
ЖНВЛП*

Сокращённая информация по медицинскому применению препарата Глюкофаж[®] Лонг.

Регистрационный номер: ЛСР-002098/10 от 16.03.10, ЛП-000509 от 01.03.11. Торговое название: Глюкофаж[®] Лонг. Международное непатентованное название: метформин. Таблетки пролонгированного действия 500, 750 мг. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа у взрослых (особенно у больных с ожирением) при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, диабетический кетоацидоз, прекома, кома, нарушение функции почек, острые заболевания, протекающие с риском развития нарушения функции почек, дегидратация, лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания, острые и хронические заболевания, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии, серьёзные хирургические операции и травмы, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, применение в течение не менее 48 часов до и после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, беременность, период грудного вскармливания; лактоацидоз, соблюдение гипокалорийной диеты, возраст до 18 лет. С осторожностью: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу. Побочное действие: возможно нарушение вкуса, лактоацидоз, желудочно-кишечные нарушения. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, не разжёвывая, во время ужина (1 раз в день). Начальная доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Через каждые 10–15 дней дозу увеличивают до максимальной суточной дозы. Максимальная суточная доза – 3 таблетки Глюкофаж[®] Лонг по 750 мг 1 раз в день или 4 таблетки по 500 мг 1 раз в день во время ужина. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Патент W099/47128. 2. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinet 2005; 44(7): 721–728. 3. Blonde L, Dailley GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin 2004; 20: 565–72. 4. Fujioka K, Brazg RL, Razi I et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucofaj XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. Diabetes Obes Metab 2005; 7: 28–39. 5. Инструкция по применению.

* Распоряжение Правительства РФ от 11.11.10 №1928-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2011 г.». Информация для специалистов здравоохранения. ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Т.: (495) 932 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru, www.glucofaj.ru. Дата выхода рекламы: декабрь 2013 г.

та до оптимально переносимой суточной дозы и приемом препарата во время или после еды.

Помимо возникновения побочных эффектов, еще одним барьером в достижении положительных клинических результатов лечения является необходимость одновременного приема пациентом с МС большого числа лекарственных средств, что приводит к снижению приверженности пациента режиму лечения. По данным ВОЗ, невыполнение врачебных рекомендаций пациентами, страдающими хроническими заболеваниями, – глобальная медицинская проблема, которая приводит к снижению эффективности лечения и серьезным экономическим последствиям (потеря времени, денежных средств, усугубление течения заболевания).

С целью улучшения приверженности лечению необходимо создание препаратов, одновременно влияющих на несколько патогенетических звеньев МС, позволяющих упростить режим терапии и минимизировать побочные эффекты. Всем этим условиям соответствует специально созданная пролонгированная

форма метформина – Глюкофаж Лонг® (Glucophage®XR – в Европе и США).

Данная запатентованная технология представляет собой двухфазную систему – двойной гидрофильный полимерный матрикс (GelShield Diffusion System), благодаря которому происходит постепенное высвобождение гранул метформина.

В проведенных исследованиях по биоэквивалентности было показано, что профиль эффективности и безопасности препарата может распространяться на инновационную форму метформина замедленного высвобождения.

Кроме того, в ретроспективном исследовании выявлено достоверное снижение частоты возникновения диареи с 18,05% на метформине быстрого высвобождения до 8,29% на метформине пролонгированного высвобождения. Частота возникновения любых нежелательных явлений составила 26,34% среди больных на метформине быстрого высвобождения и снижалась до 11,7% на фоне приема пролонгированной формы метформина при переводе больных на эту форму [31].

Дополнительным преимуществом препарата Глюкофаж® Лонг является возможность его приема 1 раз в сутки при наличии двух доз – 500 мг и 750 мг в одной капсуле, что позволяет обеспечить постепенную титрацию препарата до достижения оптимальной суточной дозы.

В заключение отметим, что, несмотря на исключение МС из МКБ-10 как состояния, не соответствующего определению понятия «болезнь», данная концепция по-прежнему вызывает огромный научный интерес. Раннее выявление предикторов метаболического риска имеет важное клиническое значение с целью своевременного начала проведения профилактики развития ССЗ и СД 2 типа – основных причин смертности среди населения планеты. В нашей стране необходимо активно разрабатывать эффективные стратегии профилактики, основанные на доступных ресурсах, которые будут дополнять превентивные стратегии, фокусируя внимание на контроле и снижении метаболических и поведенческих факторов, путем воздействия на ключевые детерминанты [11].

Литература

1. Bloomgarden Z.T. Symposium: Debating the Metabolic Syndrome. Medscape Conference Coverage, based on selected sessions // American Diabetes Association 66th Scientific Sessions; June 9–13, 2006, Washington, DC.
2. Sprecher D.L., Pearce G.L. How deadly is the “deadly quartet”? A post-CABG evaluation // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 36. № 4. P. 1159–1165.
3. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 4. P. 683–689.
4. Аметов А.С., Белых А.А. Эффективность коррекции нарушений углеводного и липидного обмена у лиц с высокими факторами риска // Русский медицинский журнал. 2007. № 28. С. 2156–2160.
5. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. Vol. 37. № 12. P. 1595–1607.
6. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011. 808 с.
7. Neel J.V. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? // Am. J. Hum. Genet. 1962. Vol. 14. P. 353–362.
8. Reaven G. Syndrome X: 10 years after // Drugs. 1999. Vol. 58. Suppl. 1. P. 19–20.
9. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. 2009. Vol. 120. № 16. P. 1640–1645.
10. Kahn R., Buse J., Ferrannini E. et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 9. P. 2289–2304.
11. Simmons R.K., Alberti K.G., Gale E.A. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation // Diabetologia. 2010. Vol. 53. № 4. P. 600–605.

12. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.И. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) // Кардиология. 2001. № 9. С. 37–40.
13. Бутрова С.А. Современные возможности и перспективы терапии метаболического синдрома // Трудный пациент. 2007. № 6–7. С. 31–34.
14. Мамедов М.Н. По материалам I Международного конгресса по предиабету и метаболическому синдрому: акарбоза признана препаратом выбора для профилактики сахарного диабета и инфаркта миокарда // Артериальная гипертензия. 2005. Т. 14. № 3. С. 173–177.
15. Nozari N. Screening and management of Metabolic Syndrome // Shiraz E-Medical Journal. 2011. Vol. 12. № 3. P. 144–149.
16. Копылов Ф.Ю. Психосоматические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
17. Быков А.В., Белоусов Ю.Б., Ольбинская Л.И. Клинические и экономические аспекты рационального использования лекарственных средств // Фармация. 1997. № 2. С. 22–24.
18. Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию // Ожирение и метаболизм. 2006. № 1. С. 2–4.
19. Grundy S.M. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharma // Nat. Rev. Drug Discov. 2006. Vol. 5. № 4. P. 295–309.
20. Плохая А.А. Современные принципы лечения ожирения // Медицинский вестник. 2005. № 33. С. 12–13.
21. Heneghan C. Considerable uncertainty remains in the evidence for primary prevention of cardiovascular disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. № 8. ED000017.
22. Torgerson J.S. Preventing diabetes in the obese: the XENDOS study and its context // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. 2004. Vol. 4. № 1. P. 22–27.
23. James W.P., Astrup A., Finer N. et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance // Lancet. 2000. Vol. 356. № 9248. P. 2119–2125.
24. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: МИА, 2012. 216 с.
25. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E. et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 29. № 2. P. 172–182.
26. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Оганов Р.Г. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium medicum. 2009. № 1. С. 105–110.
27. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R.A. et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 3. P. 753–759.
28. Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin // NEJM. 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
29. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F. et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9702. P. 1677–1686.
30. Garber A.J., Handelsman Y., Einhorn D. et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists // Endocr. Pract. 2008. Vol. 14. № 7. P. 933–946.
31. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A. et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 4. P. 565–572.

Metabolic syndrome: a modern view on concept, prevention methods and treatment

M.F. Kalashnikova

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University"
Ministry of Health of Russia

Contact person: Marina Fyodorovna Kalashnikova, marina_kalash@mail.ru

For half a century metabolic syndrome (MS) has been an issue attracting attention of general practitioners due to the fact that associated conditions underlie development of cardiovascular diseases, diabetes mellitus, diseases of liver and kidneys, polycystic ovarian syndrome, arthroses and arthritides as well as other serious diseases. A modern view on etiology and pathogenesis of MS is proposed in the paper, including discussion of diagnostic criteria and therapeutic approaches used to influence on its separate components in order to prevent cardiovascular diseases, disturbances of carbohydrate and lipid turnover, and nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, obesity, metformin, prevention



Особенности заместительной терапии гипотиреоза при соматических заболеваниях

Н.В. Мазурина

Адрес для переписки: Наталья Валентиновна Мазурина, natalyamazurina@mail.ru

На протяжении многих десятилетий «золотым стандартом» гормональной терапии при гипотиреозе являются препараты левотироксина. Подбор адекватной заместительной гормональной терапии в реальной клинической практике сопряжен с рядом трудностей, что требует от врача широкой эрудиции в вопросах физиологии и клинической фармакологии. Автор рассматривает особенности заместительной терапии гипотиреоза у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями с точки зрения влияния соматических заболеваний и назначаемых при них лекарственных препаратов на метаболизм тиреоидных гормонов, а также влияния тиреоидных гормонов на течение соматических заболеваний. Обсуждается тактика выбора начальной дозы левотироксина при первичном гипотиреозе. Благодаря высокому профилю безопасности и прогнозируемости эффекта самым часто назначаемым препаратом левотироксина является L-Тироксин Берлин-Хеми, не содержащий лактозу в качестве вспомогательного вещества и выпускаемый в дозах от 50 до 150 мкг в одной таблетке, что позволяет оптимизировать терапевтическую тактику и повысить приверженность пациентов к лечению.

Ключевые слова: гипотиреоз, заместительная гормональная терапия, синтетический левотироксин, L-Тироксин Берлин-Хеми, соматические заболевания, лекарственные взаимодействия, лактазная недостаточность

Введение

Распространенность первичного гипотиреоза в популяции, по данным эпидемиологических исследований, составляет от 4,6 до 9,5% [1]. Частота гипотиреоза увеличивается с возрастом. Так, в ходе Колорадского исследования было установлено, что доля лиц, имеющих повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ), возрастает с каждой декадой жизни и варьирует в пределах 4–21% среди женщин и 3–16% среди мужчин. Максимальная частота гипотиреоза была выявлена в возрастной группе старше 70 лет [2].

Результаты популяционного исследования, проведенного в Австралии, показали, что среди лиц старше 49 лет уровень ТТГ повышен у 7,1% женщин и 3,7% мужчин. При этом 65% больных, у которых было диагностировано нарушение функции щитовидной железы, не имели ее заболеваний в анамнезе [3].

Цель заместительной терапии при гипотиреозе – восстановление и поддержание биохимичес-



кого эутиреоза, определяемого по уровню ТТГ и тиреоидных гормонов в пределах референсных значений, и ликвидация клинических проявлений дефицита тиреоидных гормонов. В идеале оптимальная заместительная терапия должна улучшать отдаленный прогноз для пациентов и снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и диастолическая артериальная гипертензия, не могут быть полностью устранены на фоне одной только адекватной заместительной терапии [4, 5].

Поскольку гипотиреоз имеет наибольшее распространение среди лиц старших возрастных групп, подбор адекватной заместительной терапии должен проводиться с учетом следующих особенностей:

- высокая частота сопутствующих соматических заболеваний;
- влияние соматической патологии на метаболизм тиреоидных гормонов;
- влияние лекарственных препаратов на метаболизм тиреоидных гормонов;
- влияние тиреоидных гормонов на течение соматических заболеваний.

Влияние соматических заболеваний на метаболизм тиреоидных гормонов

Синдром псевдодисфункции щитовидной железы, или синдром эутиреоидной патологии (СЭП), представляет собой изменение динамики метаболизма тиреоидных гормонов на фоне тяжелых соматических заболеваний в отсутствие нарушений функции щитовидной железы.

При многих соматических заболеваниях уровни тиреоидных гормонов в сыворотке крови изменяются, но клинические признаки дисфункции щитовидной железы отсутствуют, а лабораторные изменения исчезают по мере

лечения основного заболевания. Чем тяжелее экстратиреоидное заболевание, тем более выражены изменения в содержании тиреоидных гормонов. Данный феномен, получивший название «синдром эутиреоидной патологии», по сути является адаптационной реакцией организма.

В основе развития СЭП лежат механизмы, связанные с нарушением дейодирования тироксина в печени, увеличением или уменьшением связывания гормонов щитовидной железы с белками плазмы, нарушением выработки ТТГ [6, 7].

Круг заболеваний, способных вызвать СЭП, достаточно широк. К ним относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания печени, хроническая почечная недостаточность, физические травмы, психические заболевания, сепсис, СПИД и др. Наиболее частым проявлением СЭП является «синдром низкого Т3» [6]. Снижение продукции Т3 происходит в результате торможения периферического 5'-монодейодирования Т4. В результате снижается концентрация Т3 в сыворотке крови, степень этого снижения зависит от тяжести основного заболевания. Уровень ТТГ, как правило, остается нормальным. Наиболее часто «синдром низкого Т3» обнаруживается у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование и операции на сердце, а также у больных ИБС. Поскольку при обследовании больного с нетиреоидным заболеванием уровень Т3 определяется крайне редко, то синдром псевдодисфункции щитовидной железы с изолированным снижением Т3 обычно не выявляется.

По мере прогрессирования основного соматического заболевания нарастают нарушения связывания тиреоидных гормонов с белками плазмы крови. В результате снижается как общий, так и свободный Т4 (свТ4). Уровень ТТГ при синдроме псевдодисфункции щитовидной железы с низким Т4 может быть повышенным или оставаться нормальным [6, 7].

В клинической практике основное значение имеет проведение дифференциального диагноза СЭП с истинной патологией щитовидной железы. В этой связи не рекомендуется оценивать функцию щитовидной железы и проводить оценку заместительной терапии левотироксином у пациентов, только что перенесших оперативное вмешательство, у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также в травматологических отделениях.

Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы и заместительную терапию при гипотиреозе

Подбор максимально эффективной и безопасной фармакотерапии невозможен без учета взаимодействия лекарственных средств. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств может происходить на уровне всасывания, распределения, метаболизма и выведения. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств связано с влиянием одного из них на процессы, определяющие фармакологические эффекты другого. Результатом фармакодинамического воздействия может быть синергизм или антагонизм. В зависимости от механизма развития выделяют прямое и косвенное фармакодинамическое взаимодействие [8, 9].

Следует помнить о том, что многие лекарственные средства взаимодействуют с тиреоидными гормонами и влияют на функцию щитовидной железы (бета-адреноблокаторы, глюкокортикостероиды, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, психотропные средства, производные гепарина и др.) [8, 9]. Однако в клинической практике значимы лишь некоторые взаимодействия, обуславливающие потребность в изменении дозы тиреоидных гормонов либо влияющие на интерпретацию результатов диагностических исследований (таблица).

Эндокринология



Таблица. Влияние лекарственных средств на функцию щитовидной железы

Лекарственные препараты	Влияние на функцию щитовидной железы
Рентгеноконтрастные вещества, йодсодержащие препараты	Индукция гипотиреоза за счет ингибирования секреции и синтеза тиреоидных гормонов, йодиндуцированный тиреотоксикоз
Препараты лития	Подавляют секрецию Т4 и Т3, снижают конверсию Т4 в Т3
Салицилаты	Нарушают захват йода тиреоцитами, вытесняют Т3 и Т4 из связи с белками плазмы
Бутадион	Снижает синтез гормонов щитовидной железы
Глюкокортикостероиды	Снижают конверсию Т4 в Т3, подавляют продукцию ТТГ гипофизом
Бета-адреноблокаторы	Снижают конверсию Т4 в Т3
Фуросемид	Вытесняет Т4 и Т3 из связи с белками плазмы
Гепарин	Вытесняет Т4 и Т3 из связи с белками плазмы, подавляет поступление Т4 в клетки

При назначении пациенту с гипотиреозом заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы обязательно нужно выяснить, какие еще медикаменты он получает. Целый ряд препаратов может увеличивать потребность в левотироксине. Если не учитывать этот эффект, достижение адекватной компенсации гипотиреоза может быть затруднено.

Нарушение всасывания левотироксина в желудочно-кишечном тракте имеет место на фоне приема лекарственных средств, содержащих сульфат железа, холестирамина, антацидных препаратов, содержащих гидроксид алюминия. Как правило, взаимодействие лекарственных средств при всасывании развивается при их одновременном приеме или если интервал между приемами составляет менее 2 часов. При интервале между приемами лекарственных препаратов более 4 часов их взаимодействие на уровне всасывания практически исключается. В ситуациях, когда пациенту, получающему левотироксин, необходимо лечение одним из вышеуказанных средств, препятствующих кишечной абсорбции, желательнее максимально увеличить промежуток времени между приемами препаратов [8, 9].

При совместном приеме с пищей всасывание одних лекарственных средств может замедляться и снижаться, других – наоборот, ускоряться. Снижение всасывания

левотироксина происходит при смешивании с пищей и может зависеть от ее качественного состава: содержания жиров, пищевых волокон, флавоноидов и т.д. [8, 9]. Именно поэтому пациентам, получающим заместительную терапию, очень важно соблюдать правила приема левотироксина – утром натощак за 30 минут до первого приема пищи.

Ускорение метаболизма Т4 в печени наблюдается при совместном приеме барбитуратов, рифампицина, фенитоина, карбамазепина. В этой ситуации также необходимо увеличение дозы тиреоидных гормонов. При приеме эстрогенсодержащих препаратов в печени увеличивается синтез тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к увеличению связанной фракции тиреоидных гормонов. При этом концентрация свободных тиреоидных гормонов может уменьшаться, что иногда может требовать коррекции принимаемой дозы левотироксина [8, 9].

Современные препараты для заместительной терапии гипотиреоза, например L-Тироксин Берлин-Хеми, в качестве действующего вещества содержат синтетический тироксин (натриевую соль левотироксина), поскольку нативный тироксин хуже всасывается в желудочно-кишечном тракте. Преимуществом L-Тироксина Берлин-Хеми является отсутствие лактозы в составе вспомогательных веществ. Это обеспечивает оптимальное всасывание и от-

сутствие нежелательных явлений у лиц, имеющих распространенную ферментопатию – лактазную недостаточность.

Использование вспомогательных веществ в лекарственных препаратах регламентируется на основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения: вспомогательные вещества должны быть биологически безвредными, а также не вызывать аллергических реакций и не оказывать токсического действия [10, 11]. Одним из вспомогательных средств, применяющихся при производстве таблеток, является лактоза – олигосахарид, входящий в состав молока млекопитающих, в том числе и человека.

В последние годы применение лактозы в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах, предназначенных для применения не только у детей, но и у взрослых, все больше ограничивается. Это связано с высокой распространенностью непереносимости лактозы. Так, в странах Европы ее частота варьирует от 3 до 40%. Дефицит фермента лактазы, принимающего участие в расщеплении лактозы в тонком кишечнике, может быть первичным (наследственным) и вторичным (обусловленным заболеваниями тонкого кишечника). Основными клиническими проявлениями лактазной недостаточности являются осмотическая («бродильная») диарея и повышенное газообразование в кишечнике (метеоризм, вздутие



кишечника, боли в животе). Выраженность клинической симптоматики широко варьирует, так как она обусловлена разным уровнем снижения фермента, различиями биоценоза кишечника, индивидуальными особенностями чувствительности кишечника и организма в целом, а также объемом поступающей в организм лактозы.

Поступление лактозы в организм с таблетированными лекарственными препаратами может быть существенным и способствовать развитию клинических симптомов лактазной недостаточности, особенно у лиц пожилого возраста, страдающих несколькими заболеваниями и получающих многокомпонентную терапию [12].

С целью повышения профиля безопасности своих препаратов ряд производителей стали исключать лактозу из состава вспомогательных веществ. Среди производителей, работающих на российском фармацевтическом рынке, такой политики придерживается, в частности, компания «Берлин-Хеми АГ», исключившая лактозу и красители из состава препарата L-Тироксин Берлин-Хеми. Исключение лактозы из препаратов гормонов щитовидной железы представляется крайне важным с учетом того, что пожизненную заместительную терапию этими препаратами получают миллионы пациентов с первичным и вторичным гипотиреозом различного генеза. Кроме того, замена лактозы на другие вспомогательные ве-

щества может способствовать повышению стабильности таблеток левотироксина и улучшению сохранности их активности при хранении [13].

Так, при исследовании стабильности левотироксина в условиях искусственного старения (хранение при температуре 40 °С и относительной влажности 75% в течение 6 месяцев) было показано, что таблетированные препараты, содержащие двухосновный фосфат кальция, являются более устойчивыми: препарат левотироксина, содержащий лактозу, снизил свою активность на 30%, тогда как препарат, изготовленный с использованием двухосновного фосфата кальция, – только на 15% [13].

Заместительная терапия гипотиреоза и сердечно-сосудистые заболевания

Хорошо известно, что следует с осторожностью назначать заместительную терапию левотироксином больным с гипотиреозом и ИБС из-за риска прогрессирования стенокардии или развития инфаркта миокарда. Тем не менее эти осложнения возникают редко, и по данным крупных исследований, в которых пациенты, получающие лечение по поводу гипотиреоза, обследовались на предмет прогрессирования или появления стенокардии, у многих больных отмечалось уменьшение проявлений ИБС. Однако в одном из исследований было выявлено повышение смертности в бли-

жайшие сроки после коронарного шунтирования у больных, получавших лечение левотироксином, по сравнению с теми, кто не получал заместительную терапию (5,9 против 2,6%, $p = 0,02$). В этом исследовании была выявлена обратная зависимость между дозой левотироксина, уровнем Т4 крови и уровнем смертности среди больных, принимавших левотироксин [14]. Это указывает на то, что неблагоприятный прогноз мог быть связан с недостаточной дозой заместительной терапии.

Необходимость компенсации манифестного гипотиреоза не вызывает сомнения, однако существующие рекомендации, касающиеся стартовой дозы левотироксина (например, L-Тироксин Берлин-Хеми) при назначении заместительной терапии больным первичным гипотиреозом, довольно разноречивы [15]. Большинство врачей придерживаются принципа «тише едешь – дальше будешь», предпочитают минимальную начальную дозу препарата с последующим медленным ее титрованием. В то же время имеются сообщения о безопасности начала терапии с полной заместительной дозы левотироксина (1,6–1,7 мкг/кг массы тела).

Нидерландские ученые из Роттердама провели первое в своем роде проспективное рандомизированное двойное слепое исследование [16] по оценке эффективности и безопасности полной лечебной дозы (ПД) левотироксина (1,6 мкг/кг) в сравнении с низкой начальной дозой (ННД) (25 мкг) у пациентов с первичным гипотиреозом. В данное исследование были включены 50 больных с впервые выявленным первичным гипотиреозом (ТТГ > 4,2 мМЕ/л, свТ4 < 10 пмоль/л) без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в одной группе стартовая доза левотироксина составила 1,6 мкг/кг ($n = 25$; средний возраст 47 лет – от 25 до 86 лет), во второй – 25 мкг в сутки ($n = 25$; средний возраст

Преимуществом препарата L-Тироксин Берлин-Хеми является отсутствие лактозы в составе вспомогательных веществ. Это обеспечивает оптимальное всасывание и отсутствие нежелательных явлений у лиц, имеющих лактазную недостаточность, а также может способствовать повышению стабильности таблеток левотироксина и улучшению сохранности их активности при хранении.

Эндокринология



47 лет – от 22 до 74 лет). В группе ННД доза увеличивалась на 25 мкг каждые 4 недели, а после 24-й недели от начала исследования – каждые 12 недель с учетом уровней ТТГ и свТ4, вплоть до достижения нормальных значений этих показателей. Слепой дизайн обеспечивался за счет применения растворимых форм левотироксина: использовались шприцы с различными концентрациями препарата (от 25 до 200 мкг/мл), которые выдавались больным с рекомендацией принимать 1 мл раствора на ночь. Клиническая оценка проводилась врачом, не знающим, какую терапию получают пациенты, каждые 4 недели в течение 6 месяцев, а затем каждые 12 недель. Качество жизни оценивалось пациентом по 2 опросникам в начале терапии, через 12, 24 и 48 недель. При включении в исследование для исключения ИБС всем больным было проведено обследование методами стандартной электрокардиограммы (ЭКГ), велоэргометрии (ВЭМ) и добутаминовой стресс-эхокардиографии. Контрольная ВЭМ проведена через 12 и 24 недели терапии. Базовые клинические и лабораторные характеристики между группами ПД и ННД не различались (ТТГ – 61 мЕД/л и 48 мЕД/л, свТ4 – 7,2 пмоль/л и 8,2 пмоль/л соответственно). У всех пациентов исходный уровень ТТГ был выше 10 мМЕ/л. Ни у одного больного при эхокардиографии в покое зон локальных нарушений сократимости не выявлено, а при нагрузочных тестах не отмечено развития стенокардии или безболевой ишемии миокарда. Через 48 недель в группе ПД средняя доза левотироксина увеличилась незначительно – со 128 мкг (1,6 мкг/кг) до 139 мкг (1,7 мкг/кг). В то же время в группе ННД доза левотироксина повышалась до 16-й недели, после чего осталась неизменной – в среднем 110 мкг (1,5 мкг/кг; $p = 0,04$ в сравнении с группой ПД). Через 4 недели средний уровень ТТГ в группе ПД нормализовался

(4,2 мМЕ/л против 26,7 мМЕ/л в группе ННД; $p = 0,005$), так же как и средние уровни свТ4 и Т3. В целом эутиреоидное состояние было достигнуто через 4 недели у 13 пациентов группы ПД и у 1 из группы ННД, через 8 недель – у 19 и 3, через 12 недель – у 19 и 9, через 16 недель – у 20 и 14, через 20 недель – у 20 и 18, через 24 недели – у 21 и 20 пациентов соответственно. Тем не менее через 24 недели от начала исследования клинические симптомы и признаки первичного гипотиреоза, оцененные по 12-балльной шкале, а также качество жизни между группами статистически не различались. К концу испытания не было отмечено существенных различий в массе тела, частоте сердечных сокращений, артериальном давлении, уровнях липопротеидов высокой плотности, триглицеридов и креатинфосфокиназы как по отношению к исходным значениям, так и между группами. За время наблюдения никаких кардиальных осложнений, включая приступы тахикардии или стенокардии, в обеих группах не отмечено. При контрольной ВЭМ ишемических изменений миокарда или серьезных нарушений ритма не спровоцировано. Толерантность к физической нагрузке достоверно увеличилась только в группе ПД ($p < 0,001$). Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют в пользу возможности начинать терапию первичного гипотиреоза с полной заместительной дозы левотироксина у пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний сердца. Такой подход представляется более удобным для больных и более рентабельным, поскольку не требует такого частого биохимического и клинического мониторинга, какой используется в режиме минимальной стартовой дозы с последующим титрованием. Авторы подчеркивают, что полученные данные применимы только к пациентам без ИБС, в том числе в отсутствие безболевой ишемии миокарда.

Увеличивая частоту и силу сердечных сокращений, тиреоидные гормоны повышают потребность миокарда в кислороде, что может в условиях коронарной недостаточности ухудшить его кровоснабжение [17]. Именно поэтому лечение больных гипотиреозом с сопутствующей кардиальной патологией, особенно ИБС, следует начинать с минимальных доз левотироксина – 12,5–25 мкг, постепенно увеличивая дозу на 12,5–25 мкг каждые 1–2 месяца, до нормализации уровня ТТГ. Заместительную терапию проводят под контролем ЭКГ или мониторинга ЭКГ по Холтеру, не допуская при этом декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания или развития аритмии. На фоне приема левотироксина у большинства больных отмечается положительная динамика, которая связана с улучшением сократительной функции сердца, уменьшением периферического сопротивления и увеличением сердечного выброса [18]. Однако у ряда больных наблюдается ухудшение течения сердечно-сосудистого заболевания, особенно ИБС, что может препятствовать подбору полной заместительной дозы левотироксина. В такой ситуации рекомендуется более медленный и длительный подбор дозы препарата с сохранением уровня ТТГ в более высоких пределах (от 4 до 10 мЕД/л). Если на фоне заместительной терапии произошло ухудшение течения предшествующей кардиальной патологии или усиление симптомов предшествующей стенокардии, рекомендуется снизить дозу левотироксина, исследовать уровень кардиоспецифических ферментов, оптимизировать лечение фонового заболевания сердца.

Заключение

В настоящее время в арсенале клинициста существуют высокоточные методы диагностики нарушений функции щитовидной железы и современные препараты, позволяющие проводить адекватную заместительную терапию гипотиреоза. Однако

L-Тироксин Берлин-Хеми

Левотироксин натрия



**В разных дозах
без лактозы!**



МНН: левотироксин натрия
Лекарственная форма: таблетки

Показания к применению: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы; рак щитовидной железы (после оперативного лечения); диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченный тиреотоксикоз; острый инфаркт миокарда, острый миокардит; нелеченная недостаточность надпочечников. С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии, при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы).

Способ применения и дозы. Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний. L-Тироксин Берлин-Хеми в суточной дозе принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний L-Тироксин Берлин-Хеми назначают в суточной дозе 1,6-1,8 мкг/кг массы тела; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями - 0,9 мкг/кг массы тела. При значительном ожирении расчёт следует делать на «идеальный вес». Побочное действие. При правильном применении под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. При повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению (от 28.02.2008; 28.02.2011; 09.12.2011)
Информация для специалистов здравоохранения.

Рег. уд. П N008963, ЛСР-001294/08, П N008964, ЛСР-001807/08, ЛСР-001484/08



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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



многообразии клинических ситуаций, связанных с диагностикой заболеваний щитовидной железы и методами оценки эффективности заместительной терапии гипотиреоза, требуют от врача

широкой эрудиции в вопросах физиологии и клинической фармакологии.

L-Тироксин Берлин-Хеми по-прежнему является препаратом, наиболее часто назначаемым при ги-

потиреозе. На сегодняшний день L-Тироксин Берлин-Хеми является безлактозным препаратом левотироксина и выпускается в различных дозировках (50, 75, 100, 125 и 150 мкг).

Литература

1. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Гипотиреоз. Руководство для врачей. Издание 2-е. М.: РКИ Соверо пресс, 2004.
2. *Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C.* The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 4. P. 526–534.
3. *Empson M., Flood V., Ma G. et al.* Prevalence of thyroid disease in an older Australian population // Intern. Med. J. 2007. Vol. 37. № 7. P. 448–455.
4. *Biondi B., Wartofsky L.* Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 7. P. 2256–2271.
5. *Flynn R.W., Macdonald T.M., Jung R.T. et al.* Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. № 6. P. 2159–2164.
6. *Boelen A., Kwakkel J., Fliers E.* Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection // Endocr. Rev. 2011. Vol. 32. № 5. P. 670–693.
7. *Economidou F., Douka E., Tzanela M. et al.* Thyroid function during critical illness // Hormones (Athens). 2011. Vol. 10. № 2. P. 117–124.
8. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепашина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтера, 2006.
10. Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Geneva: WHO, 1997. Vol. 1. P. 62–104.
11. WHO. Drug information. 1998. Vol. 12. P. 130–132.
12. *Tsoukleris M., Tam J., Knapp D.* Lactose content of typical medication regimens of ambulatory elderly patients // Consult. Pharm. 1997. Vol. 12. P. 259–265.
13. *Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A.* The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.
14. *Zindrou D., Taylor K.M., Bagger J.P.* Excess coronary artery bypass graft mortality among women with hypothyroidism // Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 74. № 6. P. 2121–2125.
15. *Roberts C.G., Ladenson P.W.* Hypothyroidism // Lancet. 2004. Vol. 363. № 9411. P. 793–803.
16. *Roos A., Linn-Rasker S.P., van Domburg R.T. et al.* The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. № 15. P. 1714–1720.
17. *Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M. et al.* Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults // JAMA. 2006. Vol. 295. № 9. P. 1033–1041.
18. *Bengel F.M., Nekolla S.G., Ibrahim T. et al.* Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 5. P. 1822–1827.

Hormone replacement therapy of hypothyroidism in patients with somatic diseases

N.V. Mazurina

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

Contact person: Natalya Valentinovna Mazurina, natalyamazurina@mail.ru

For many years, levothyroxin preparations are regarded as a 'golden standard' of therapy for hypothyroidism. Selection of optimal hormone replacement therapy in real-life clinical setting may be complicated and should be based on knowledge of physiology and clinical pharmacology. The article addresses approaches to hormone replacement therapy of hypothyroidism in elderly patients with due regard to the influence of concomitant diseases and their treatments on thyroid hormones metabolism and effects of thyroid hormones on concomitant diseases. Selection of starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism is discussed. The most frequently used levothyroxine preparation L-Thyroxin Berlin-Chemie is characterized by good safety profile and effect predictability; it does not contain excipient lactose, is produced in five dosages (50-150 mcg) which contribute to therapy optimization and better compliance.

Key words: hypothyroidism, hormone replacement therapy, synthetic levothyroxine, L-Thyroxin Berlin-Chemie, somatic diseases, drug interactions, lactase deficiency

МЕДФОРУМ

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

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



Bionorica®

Растительный лекарственный препарат

Климадинон® /Уно

Негормональное лечение
климактерических расстройств



Рег. уд. П № 014246/01; ЛС-001972

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

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

www.mastopatiaforum.ru



Цимицифуга кистевидная

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.