

С учетом механизмов воздействия препарата на известные компоненты боли его использование является патогенетически обоснованным.

Литература

1. Адамян Л.В., Е.Н.Андреева Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: метод. пособие для врачей. – М., 2001. – 27 с.
2. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Дубинская Е.Д. Ангиогенез эктопического эндометрия // Проблемы репродукции. – 2005; 1: 7–13.
3. Дубинская Е.Д. Оптимизация тактики ведения больных с перитонеальным эндометриозом и бесплодием с учетом ангиогенных факторов роста: дисс.... канд. мед наук. – М., 2006 – 132 с.
4. Barbieri R. Etiology and epidemiology of endometriosis // Am J. Obstet. Gynecol. – 1990; 162: 565–567.
5. Chapron C. et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification // Hum Reprod. – 2003; 18: 157–161.
6. Chung D., Chitnis T., Panzo R. et al. CD4+ T Cells Regulate Surgical and Postinfectious Adhesion Formation // J. Exp. Med. – 2002; 195 (11): 1471–1478.
7. Giudice L., Kao L. Endometriosis // Lancet. – 2004; 364: 1789–1799.
8. Howard F. Endometriosis and Mechanisms of Pelvic Pain // J. Minimally Invasive Gynecology. – 2009; 16 (5): 540–550.
9. Howard F. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls // Obstet Gynecol. Surv. – 1993; 48: 357–387.
10. International Association for the Study of Pain. Available at: www.iasp-pain.org. Accessed February 2009.
11. Koike H., Egawa H., Ohtsuka T. et al. Correlation between dysmenorrheic severity and prostaglandin production in women with endometriosis // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 1992; 46: 133–137.
12. López-Muñoz F., Díaz-Reval M. et al. López-Muñoz F., Díaz-Reval M., Terrón J. Déziga-Campos M. Analysis of the analgesic interactions between ketorolac and tramadol during arthritic nociception in rat // Eur. J. Pharmacol. Eur. J. Pharmacol. – 2004; 484 (2–3): 157–165.
13. Menegazzi J. Measuring pain at baseline and over time. // Ann. Emerg. Med. – 1996; 27: 433–435.
14. Milingos S., Protopapas A., Kallipolitis G. Laparoscopic evaluation of infertile patients with chronic pelvic pain // Reprod. Biomed. Online. – 2006; 12 (3): 347–353.
15. Ota H., Igarashi S., Sasaki M. et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic endometrium in endometriosis and adenomyosis // Human. Reprod. – 2001; 16: 561–566.
16. Sulaiman H., Gabella G., Davis M. et al. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions // Ann. Surg. – 2001; 234 (2): 256–261.
17. Tulandi T., Felemban A., Chen M. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2001; 8: 95–98.
18. Viscomi F. et al. Correlation between laparoscopic aspects and glandular histological findings of peritoneal endometriotic lesions // Assoc. Med. Bras. – 2004; 50 (3): 344–348.

PELVIC PAIN: POSSIBILITIES OF SYMPTOMATIC TREATMENT

E. Dubinskaya, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Gasparov**, MD;

E. Dovletkhanova, Candidate of Medical Sciences, **S. Nazarov**

Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

Ketanov is an effective treatment for pelvic pain in female patients with pelvic adhesions. By taking into account the mechanisms of action of the drug on the causes of pain, its use is pathogenetically warranted.

Key words: pelvic pain, pelvic peritoneal adhesions, endometriosis, dysmenorrhea, Ketanov.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Ю. Гуцина,
РУДН, Москва
E-mail: youg@mail.ru

Современная стратегия профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) сахарного диабета основана на коррекции факторов риска, важнейшими из которых являются гипергликемия и повышенный уровень АД. Проанализированы международные и отечественные рекомендации по выбору методов профилактики ССО и их практическая реализация в клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, факторы риска, сахароснижающая терапия, артериальная гипертензия.

Сахарный диабет (СД) типа 2 (СД2) – хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся повышенным уровнем глюкозы в крови и высоким риском развития микро- (ретинопатия, нефропатия и нейропатия) и макроангиопатий (ишемическая болезнь сердца – ИБС, инсульт или нарушение периферического кровообращения). В связи с высокой распространенностью во всем мире СД относится к наиболее социально значимым заболеваниям. Его осложнения значительно ухудшают качество жизни, уменьшают ее продолжительность [14] и ведут к существенному повышению затрат на лечение. Так, по оценке Американской диабетической ассоциации (ADA), в США в 2007 г. прямые расходы на терапию СД оказались в 2 раза меньше непрямых, связанных с терапией осложнений, особенно сопутствующих сердечно-сосудистых [3]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) СД2 наиболее распространены и чаще всего становятся причинами смертельного исхода. Основные факторы риска развития ССО, требующие фармакологического вмешательства, – гипергликемия, повышенный уровень АД и нарушения липидной картины крови; их коррекция предусматривает адекватную сахароснижающую, антигипертензивную и гиполипидемическую терапию [7, 10]. В большинстве развитых стран, в том числе в России, разработаны рекомендации по профилактике и терапии ССО у больных СД и стандарты с указаниями по подбору терапии, учитывающими течение заболевания и сопутствующие осложнения [2, 4, 9]. Однако рост частоты макроангиопатий у данной категории больных свидетельствует о недостаточно эффективной практической реализации рекомендаций.

Представляют интерес анализ рекомендуемых схем сахароснижающей и антигипертензивной терапии и оценка их реализации на амбулаторном и стационарном уровнях. Эти данные получены в ходе ретроспективного исследования (2004–2009).

Адекватная терапия пероральными сахароснижающими лекарственными препаратами (ЛП) с учетом противопоказаний и побочных эффектов безопасна и эффективна в достижении целевых уровней гликемии [5].

Краткие характеристики групп сахароснижающих ЛП при их использовании в режиме монотерапии приведены в таблице. Одним из главных факторов при выборе препарата для начала или изменения терапии является уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). В случае повышенного уровня HbA1c (>8,5%) рекомендуется использовать ЛП, способные давать быстрый сахароснижающий эффект, или назначать комбинированную сахароснижающую терапию; если же уровень HbA1c ближе к целевым показателям (<7,5%), следует рекомендовать ЛП с более мягким сахароснижающим действием.

Из группы бигуанидов в большинстве стран чаще всего применяется метформин. Согласно существующим рекомендациям, он оптимален для начальной терапии СД2; ожидаемое снижение HbA1c – около 1,5%. С точки зрения профилактики ССО положительные эффекты метформина заключаются в стабилизации или умеренном снижении массы тела, а также в положительном влиянии на исход сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Производные сульфонилмочевины относятся к числу наиболее часто назначаемых для лечения СД2. Их широкое клиническое применение началось еще в 1950-х годах; они дают выраженный сахароснижающий эффект, причем риск

развития гипогликемии под действием последних поколений производных сульфонилмочевины значительно снижен [11]. Однако тенденция к увеличению массы тела на фоне терапии ЛП данной группы может потенциально повышать риск развития ССО, но убедительных доказательств этого нет.

В нашем исследовании в целях сахароснижающей терапии использовались только ЛП 2 названных групп в режиме моно- или комбинированной терапии. Чаще (в 57,0% случаев) в режиме монотерапии применялись производные сульфонилмочевины, причем предпочтение отдавалось ЛП пролонгированного действия. Метформин назначали в стационаре значительно чаще, чем при амбулаторном лечении (в 50,4 и 24,6% случаев соответственно). В целом комбинированная терапия способствовала значительному улучшению гликемического профиля у 56% пациентов.

Из других пероральных сахароснижающих ЛП с точки зрения влияния на ССО представляет интерес акарбоза, которая снижала частоту тяжелых ССО у пациентов группы высокого риска [6]. При исследовании ЛП из группы глитазонов, несмотря на побочный эффект, связанный с задержкой жидкости, не выявлено их значимого негативного влияния на исход ССО [8].

В отличие от пероральной сахароснижающей терапии инсулинотерапия используется только при высоких уровнях HbA1c, так как она оказывает максимальное гипогликемическое действие. Инсулинотерапия благотворно влияет на уровень триглицеридов и общего холестерина, однако вызы-

ваемое ею увеличение массы тела может повысить риск развития ССО.

Эффекты новых групп сахароснижающих ЛП – агонистов рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы-IV – недостаточно изучены; для выводов об их влиянии на развитие ССО требуются дополнительные исследования.

В большей степени, чем контроль гликемии, на риск развития ССО и их исход влияет контроль уровня АД. Рекомендации по подбору антигипертензивной терапии у больных СД2 имеют особенности, отраженные в ведущих стандартах лечения. К препаратам выбора относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-2 (БАТ2), β-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и диуретики [2, 4, 9].

У большинства пациентов с СД2 для достижения целевых уровней АД требу-

Характеристика основных групп антидиабетических лекарственных препаратов			
Группа антидиабетических ЛП	Ожидаемое снижение уровня HbA1c, %	Преимущества	Недостатки
<i>Начальная терапия</i>			
Бигуаниды	1,5	Стабилизация (снижение) массы тела не вызывает гипогликемию	Побочные эффекты (ПЭ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), риск развития лактат-ацидоза
<i>Дополнительная терапия</i>			
Инсулин	1,5–2,5	Нет ограничений по дозе, улучшает липидный профиль	Инъекционный способ введения, гипогликемия, увеличение массы тела
Производные сульфонилмочевины	1,5	Низкая стоимость, длительный опыт использования	Увеличение массы тела, гипогликемия*
Тиазолидиндионы (глитазоны)	0,5–1,4	Улучшают липидный профиль	Задержка жидкости, увеличение массы тела, высокая стоимость
<i>Другие группы ЛП</i>			
Ингибиторы α-глюкозидазы	0,5–0,8	Стабилизация массы тела, снижение инсулинорезистентности	ПЭ со стороны ЖКТ, необходимость приема 3 раза в день
Инкретиномиметики (агонисты рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1)	0,5–1,0	Снижение массы тела, снижение количества свободных жирных кислот	Инъекционный способ введения, ПЭ со стороны ЖКТ, малый опыт использования
Прандиальные регуляторы (глиниды)	1–1,5	Короткий период действия	Необходимость приема 3 раза в день
Ингибитор дипептидилпептидазы-IV	0,5–1,0	Эффективен в сочетании с инсулинотерапией, выраженное снижение массы тела	Инъекционный способ введения, ПЭ со стороны ЖКТ, малый опыт использования

* При использовании производных сульфонилмочевины пролонгированного действия меньшие риски развития гипогликемии преимущественно вызывают препараты короткого действия.

ется комбинировать антигипертензивные ЛП разных групп (от 2 до 4 ЛП). Монотерапия эффективна лишь на начальных стадиях АГ, поскольку в основе развития АГ на фоне СД2 лежит не один, а несколько механизмов [1].

По нашим данным, на поликлиническом уровне чаще назначалась монотерапия антигипертензивными ЛП (в 40,5% случаев), а на уровне стационара – двухкомпонентная терапия (в 41,3% случаев). Оптимальными для начальной терапии АГ считаются ИАПФ. Они, особенно их пролонгированные формы, обеспечивают достижение целевого АД, если оно незначительно выше такового (до 139/89 мм рт. ст.); доказано также снижение под действием ИАПФ летальности, связанной с развитием острого инфаркта миокарда и других видов сердечно-сосудистой патологии [1]. В случае необходимости двухкомпонентной терапии рекомендуется добавление диуретиков: при отсутствии хронической почечной недостаточности (ХПН) – тиазидных или тиазидоподобных (гидрохлортиазид, индапамид), а при ХПН – петлевых (фуросемид). С учетом эффективности такой комбинации создан ряд ЛП, содержащих фиксированные дозы, что способствует снижению риска полипрагмазии.

Приводятся данные об эффективном снижении АД на фоне комбинированной терапии: БАБ+диуретик. Преимущество такой комбинации связано с тем, что БАБ предотвращает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызываемую диуретиком [12]. Комбинация БКК дигидропиридинового ряда с БАБ эффективна при изолированной систолической гипертонии у пожилых.

При неэффективности двухкомпонентной терапии следует добавить 3-й ЛП, ориентируясь на сопутствующие заболевания или желательные эффекты. Так, для повышения нефропротективного действия терапии комбинацию ИАПФ и диуретика дополняют БКК недигидропиридинового ряда, а при наличии у пациента ИБС – БАБ.

Согласно полученным нами данным, врачи как поликлиник, так и стационаров наиболее часто назначали в режиме монотерапии ИАПФ (27,7 и 18,2% случаев соответственно), в режиме двухкомпонентной терапии – ИАПФ+БАБ и ИАПФ+диуретик. Следует отметить, что комбинация БАБ+антагонист кальция недигидропиридинового ряда не рекомендуется, однако ее назначали в поликлиниках 32,0% пациентам с ИБС.

Трехкомпонентную терапию в амбулаторных условиях назначали крайне редко (в 4,2% случаев), несмотря на высокие уровни АД у пациентов, что свидетельствовало о недостаточной эффективности моно- или двухкомпонентной терапии. В стационарах врачи назначали эффективные трехкомпонентные комбинации: БАБ+ИАПФ+диуретик.

В ходе исследования эффективности проводимой в стационаре антигипертензивной терапии мы оценивали у пациентов величину систолического АД (САД) в контрольной точке (на 5–7-й день госпитализации) и при выписке. Целевой уровень САД в контрольной точке был достигнут всего у 19,3% больных, в связи с чем потребовался дальнейший подбор терапии, в частности изменение дозы или назначение дополнительного ЛП. Целевой уровень САД <130 мм рт. ст. при выписке достигнут у 69,4% пациентов, причем в 89% случаев – при добавлении 2, 3-го или 4-го ЛП к используемой комбинации антигипертензивных ЛП и в 11% случаев – при замене одного ЛП определенной группы более новым, эффективным ЛП этой же группы. Согласно результатам нашего исследования, целевые величины САД дос-

тигались при назначении дополнительных антигипертензивных ЛП; изменение доз оказалось значительно менее эффективным.

Поскольку развитие поздних макрососудистых осложнений у больных СД2 в значительной мере зависит от таких факторов риска, как гипергликемия и повышенный уровень АД, большое значение имеет как своевременное их выявление, так и эффективность их фармакологической коррекции. При выборе терапии следует учитывать результаты проведенных исследований и разработанные на их основе стандарты профилактики ССО у больных СД2. Однако на практике наблюдается несоответствие терапии общепризнанным рекомендациям. Так, выявлено недостаточно частое назначение метформина, хотя доказано, что он снижает риск развития ССО. Кроме того, на поликлиническом уровне назначают преимущественно монотерапию, несмотря на значительное превышение у пациентов целевых уровней АД. Для улучшения качества жизни больных СД2, снижения риска развития у них тяжелых ССО и сопряженных с их терапией затрат необходимы совместные усилия врача и пациента, направленные на коррекцию факторов риска развития ССО.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. – М.: МИА, 2006. – 343 с.
2. Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом // Методические рекомендации к ФЦП «Сахарный диабет» / Министерство здравоохранения РФ. – М., 2003.
3. American Diabetes Association Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2007 // Diabetes Care. – 2008; 31: 596–615.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. – 2007; 30 (1): 1–103.
5. Bolen S. et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus // Ann. Intern. Med. – 2007; 147: 386–399.
6. Chiasson J., Josse R., Gomis R. et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial // JAMA. – 2003; 290: 486–494.
7. Cruickshank J. Glycaemia and vascular effects of type 2 diabetes. UKPDS is not a cohort study and analysis is misleading // BMJ. – 2001; 19: 322 (7296): 1246.
8. Dormandy J., Charbonnel B., Eckland D. et al. PROactive Investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomized controlled trial // Lancet. – 2005; 366: 1279–1289.
9. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes // Diabet Med. – 1999; 16: 716–730.
10. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2003; 348: 383–393.
11. Holstein A., Plaschke A., Egberts E-H. Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2001; 17: 467–473.
12. Jonas M., Reicher-Reiss H., Boyko V. et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease // Cardiol. – 1996; 77: 1273–1277.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. – 1998; 352: 854–865.
14. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. – 2004; 27: 1047–1053.

PHARMACOLOGICAL MODIFICATION OF RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Yu. Gushchina

Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

The current strategy for the prevention and treatment of cardiovascular complications (CVC) in diabetes mellitus is based on the modification of risk factors, the most important of which are hyperglycemia and elevated blood pressure. International and Russian guidelines for choosing the methods for CVC prevention and their practical clinical implementation are analyzed.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular complications, risk factors, glucose-lowering therapy, arterial hypertension.