Альтернативные и дополнительные методы терапии в климактерии у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов

Д.м.н. О.Р. ГРИГОРЯН, д.м.н., проф. Е.Н. АНДРЕЕВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) Минздрава РФ, Москва

Женщины с сахарным диабетом (СД), как и женщины общей популяции, имеют те же показания к назначению заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Однако процент использования ЗГТ у женщин с СД и без него различный и составляет 17 и 39% соответственно. К настоящему времени не существует убедительных данных, полученных в ходе рандомизированных исследований, свидетельствующих о том, что альтернативные и различные дополнительные методы терапии купируют менопаузальные синдромы так же эффективно, как и гормональные препараты. Тем не менее многие женщины предпочитают альтернативную терапию, полагая, что эти препараты являются более безопасными и «натуральными». Кроме того, существует когорта женщин, которым использование ЗГТ является абсолютно противопоказанным.

Ключевые слова: менопауза, сахарный диабет, ЗГТ , альтернативные методы терапии, клималанин.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, более миллиарда человек на планете имеют избыточную массу тела или ожирение. При этом в странах Западной Европы от 20—25% женщин страдают ожирением [17]. Статистические данные показывают, что избыточная масса тела выявляется у 54% населения России. Особенностью ожирения является то, что оно часто сочетается с тяжелыми заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни пациентов: с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), артериальной гипертензией, дислипидемией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, синдромом апноэ во сне, некоторыми видами злокачественных новообразований, нарушениями репродуктивной функции, заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Но наиболее важным аспектом проблемы ожирения является его взаимосвязь с СД2 [1, 2, 5—7, 9].

Риск развития СД2 значительно возрастает прямо пропорционально индексу массы тела и выраженности дислипидемии. В настоящее время численность больных СД составляет более 200 млн, причем 90% больных — пациенты с СД2. Практически за последние 20 лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз. К 2020 г. прогнозируется увеличение количества больных до 320 млн. Поскольку в течение длительного времени СД2 может быть не диагностирован, предполагается, что его фактическая распространенность в 2—3 раза больше регистрируемой. Следует отметить, что женщины старше 45 лет болеют СД в 2 раза чаще мужчин [15, 16, 20, 21].

Эпидемиологические исследования [16, 20] показали, что менопауза увеличивает распространенность СД в женской популяции. У женщин старше 45 лет риск развития СД, сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в несколько раз. В Консенсусах европейских и российских кардиологов и гинекологов (2007, 2008) на основании данных Фремингемского исследования и крупного наблюдательного исследования здоровья медсестер (Nurses Health Study), констатирован серьезный факт: у женщин с СД риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в период пери- и постменопаузы возрастает в 3—7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [13, 14].

Женщины с СД, как и женщины в общей популяции, имеют те же показания к назначению заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Однако частота использования ЗГТ у женщин с СД и без него различается и составляет 17 и 39% соответственно [2, 18, 19].

К настоящему времени не существует убедительных данных, полученных в ходе рандомизированных исследований, свидетельствующих о том, что альтернативные и различные дополнительные методы терапии купируют менопаузальные синдромы так же эффективно, как и гормональные препараты. Тем не менее многие женщины предпочитают альтернативную терапию, полагая, что эти препараты являются более безопасными и «натуральными». Более того, существует когорта женщин, которым использование ЗГТ является абсолютно противопоказанным [2, 18, 19].

Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений (alternation — чередование, смена) — это методы терапии климактерических нарушений, обладающие сходным с гормональной терапией механизмом действия, но не вызывающие отрицательных побочных влияний (повышения пролиферативной активности в миометрии и эндометрии, молочной железе, повышения тромбогенного потенциала крови).

e-mail: iceberg1995@mail.ru

К альтернативным методам лечения относят:

1) селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ; ралоксифен, тамоксифен, нолвадекс);

2) натуральные продукты:

— фитоэстрогены;

— фитогормоны;

— бисфосфонаты;

— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;

— тканевую инженерию [7, 10, 11].

Все виды альтернативной терапии климактерических нарушений должны тем или иным способом воздействовать на органы-мишени и связываться с эстрогенными рецепторами (ЭР; ЭРα и ЭРβ). Стероидные рецепторы играют ключевую роль в действии как эстрогенов, так и антиэстрогенов и являются основными факторами транскрипции. Взаимодействие молекулы стероида с рецепторами находится под контролем корепрессоров и коактиваторов. Взаимодействие комплекса лиганд—рецептор со специфическим коактиватором происходит, если лиганд является агонистом ЭР. Если лиганд является антагонистом ЭР, то взаимодействия с коактиватором не происходит.

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

Функциональные различия AFI и AFII объясняют тканевую специфичность действия антиэстрогенов. Эти особенности влияния эстрогенов и антиэстрогенов на органы-мишени явились основой для создания современных селективных эстроген-рецепторных модуляторов. Возможности проявления эстрогенной активности в центральной нервной системе (ЦНС), костной ткани, урогенитальном тракте, сердечно-сосудистой системе и антиэстрогенного действия в молочной железе и эндометрии — необходимое требование к альтернативной терапии климактерических расстройств [7, 10, 11].

Альтернативными ЗГТ свойствами обладают лекарственные вещества (неэстрогены), связывающиеся с ЭР избирательно. Их выделили в группу СЭРМ [8].

СЭРМ — новый класс фармакологических средств, которые в отличие от чистых агонистов и антагонистов эстрогенов обладают смешанным и селективным принципами действия, зависящими от пораженной ткани.

Фармакологическая задача СЭРМ заключается:

— в проявлении свойств агонистов эстрогенов в ЦНС, костной ткани, урогенитальном тракте, сердечно-сосудистой системе, печени;

— в проявлении свойств антагонистов эстрогенов в молочной железе и эндометрии.

Классические примеры — препараты, оказывающие антиэстрогенное действие на молочную железу: тамоксифен (I поколение трифенилэтиленов), ралоксифен (II поколение тензотиадинов).

Идеальный СЭРМ должен:

— положительно влиять на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, урогенитальный тракт, костную ткань;

— не оказывать эстрогенного действия на молочную железу и эндометрий.

Однако создание идеального СЭРМ — задача будущего [8].

Фитогормоны — лекарственные растения (цимицифуга рацемоза, рапонтицин, мальброзия), не оказывающие эстрогенное действие, но положительно влияющие на симптомы климактерического синдрома.

Фитоэстрогены — вещества растительного происхождения, функционально близкие 17β-эстрадиолу или вызывающие эстрогенные эффекты, что позволяет им связываться с ЭР, но в 100–1000 раз слабее. К ним относятся изофлавоны, лигнаны и куместаны.

Однако следует учесть тот факт, что эффективность этих препаратов в лечении симптомов менопаузы остается невыясненной, и для окончательного выяснения этого вопроса необходимо проведение дополнительных масштабных исследований.

Изофлавоны (экстракт красного клевера, экстракт сои) не относятся к группе лекарственных препаратов, это биологически активная добавка. Поэтому при их назначении необходимо соблюдать крайнюю осторожность, поскольку надежность данных средств не гарантирована, а их безопасность не оценивалась [11].

Необходимо помнить, что изофлавоны подобно эстрадиолу в эксперименте на крысах вызывают увеличение уровня VEGF (vascular endotelial growth factor — васкулярный фактор роста эндотелия), IGF-I (инсулиноподобный фактор роста) и Hb-EGF (heparin binding epidermal growth factor — гепарин-связывающий эпидермальный фактор) [11].

Травы должны с осторожностью применяться у женщин, которым противопоказаны эстрогены, поскольку некоторые из них, например, женьшень, обладают эстрогеноподобными свойствами. Следствием потенцирующего влияния трав и медикаментов могут явиться кровотечения в случае комбинированного использования варфарина и гингко билоба или dong quai; слабые проявления серотонинового синдрома могут возникнуть у пациенток, получающих

наряду с ингибиторами обратного захвата серотонина экстракт St John's Wort. Следует особо подчеркнуть, что не существует достаточного контроля за качеством этих продуктов; не всегда точно известно, что действительно содержится в том или ином препарате из трав или в пищевых добавках. В последнее время получены данные о тяжелых побочных реакциях, включающих печеночную или почечную недостаточность и развитие рака. Некоторые из этих препаратов содержат высокие дозы тяжелых металлов, таких как мышьяк, ртуть и свинец. Такие витамины, как Е и С, а также минерал селен содержатся во многих добавках. Данные о том, что они положительно влияют на организм у женщин в постменопаузе, крайне ограничены.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) — стероид, который образуется в коре надпочечников. Секреция ДГЭА и его сульфата — дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) значительно снижается с возрастом, как и их уровень в крови. Это позволило выдвинуть гипотезу, что старость представляет собой синдром дефицита ДГЭА, и заместительная терапия этим стероидом, возможно, будет противодействовать процессу старения. В связи с этим в США данный препарат стал широко использоваться сродни пищевым добавкам с целью противостоять старению без должного медицинского контроля. В ряде исследований было выявлено его положительное влияние на скелет, когнитивную функцию, общее самочувствие и трофику влагалища. На свечи с ДГЭА возлагаются большие надежды в плане профилактики пролапса гениталий в климактерии. Однако на современном этапе краткосрочные, благоприятные эффекты ДГЭА остаются противоречивыми, а потенциальное негативное влияние при длительном применении — не изученным.

Все шире используются альтернативные фармакологические препараты: избирательные ингибиторы серотонина или норадреналина, габапентин (аналог ГАМК, используемый для лечения различных неврологических расстройств), вералиприд (антидопаминергик) и клонидина (бета-адреноблокатор). Альтернативные методы фармакотерапии, например селективные ингибиторы серотонина, снижают частоту и тяжесть приливов на 19—60%.

Одна из недавно появившихся возможностей эффективного купирования и профилактики приливов — β-аланин (клималанин, Франция). Лечение клималанином относится к альтернативной по отношению к ЗГТ терапии приливов, эффективность которого доказана в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [3, 12].

Рассматривая механизмы действия клималанина, а точнее его действующего начала бета-аланина ($C_3H_7NO_2$) следует начать с того, что β-аланин — аминокислота, синтезируемая в организме человека. В отличие от распространенного в белках α-аланина, в β-аланине амидная группа присоединена не к атому C^{α}, а к атому C^{β}. Подобная химическая структура бета-аланина приводит к тому, что эта аминокислота не включается в состав белков. Тем не менее β-аланин весьма важен для метаболизма тканей и функционирования нервной системы.

Эта аминокислота реализует свой эффект посредством двух механизмов действия. Быстрый механизм обусловлен блокадой H_3-рецепторов гистамина (напрямую стабилизирует мембраны тучных клеток) и, что важнее, активацией глициновых рецепторов в терморегуляторном ядре гипоталамуса. Оказывая более длительное воздействие на глициновые рецепторы, чем сам глицин, β-аланин обладает и дополнительными функциями — способствует улучшению когнитивных функций (улучшение памяти и концентрации внимания) после 3-месячного курса терапии [4]. Медленный механизм связан с метаболизмом β-аланина: эта аминокислота необходима организму для синтеза карнозина и пантотеновой кислоты. Оба вещества — непосредственные участники и модуляторы энергетического обмена клетки, т.е. синтеза АТФ. Накопление карнозина и пантотеновой кислоты в клетках (в первую очередь в клетках головного мозга) стабилизирует энергетический метаболизм и снижает вероятность последующих приливов. Кстати, о важности энергетического обмена в генезе вазомоторных пароксизмов также говорит тот факт, что частота приливов заметно уменьшается после еды и увеличивается в перерывах между приемами пищи, когда уровень глюкозы в крови снижается.

Эффективность клималанина была оценена в открытом несравнительном проспективном исследовании (Эндокринологический научный центр, Москва, 2012), в которое были включены 66 женщин с СД1 в фазе декомпенсации основного заболевания и 80 женщин с СД2 и индексом массы тела более 40 кг/м^2, предъявляющие жалобы на приливы различной интенсивности. Всем пациенткам был назначен клималанин с целью купирования вазомоторных и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома. В 40 и 50% случаев соответственно произошло нивелирование приливов жара и потливости уже к 1-му месяцу использования препарата, а у 60 и 70% женщин к 3-му месяцу терапии. Клималанин назначался курсами по 1—3 таблетки в день на протяжении 3—6 мес, после улучшения состояния все пациентки переведены на поддерживающую дозу (1 таблетка в сутки). Через 12 мес лечения 60 и 70% женщин соответственно ощущали улучшение субъективной симптоматики, оцененное по индексу Куппермана. Жалобы на возникновение побочных эффектов на фоне применения клималанина не предъявляла ни одна пациентка. 26 женщин с СД1 в фазе компенсации основного заболевания и 32 женщины с СД2 отказались от использования традиционной ЗГТ и продолжили использование аминокис-

лоты в течение 18 мес с улучшением субъективной симптоматики и полным исчезновением ранних проявлений климактерического синдрома. Клималанин не оказывал влияние на углеводный обмен, систему гемокоагуляции/фибринолиза, а также липидный спектр крови.

Следует отметить достаточно высокую эффективность β-аланина у оперированных женщин с раком молочной железы или матки, у которых гормональная терапия невозможна. Клималанин назначается также до принятия решения о проведении ЗГТ: на время оценки соотношения польза/риск; всем пациенткам, которые отказываются от ЗГТ.

Курс лечения может быть назначен на протяжении всего периода вазомоторных клинических проявлений. Клималанин метаболически нейтрален, поэтому его применение оправдано у женщин с нарушениями углеводного обмена.

Схемы назначения клималанина следующие: при легкой степени приливов по 1 таблетке, при умеренной степени приливов по 2 таблетки, при тяжелой форме нарушений по 3 таблетки в сутки. При улучшении состояния и стабилизации процесса пациентки могут быть переведены на поддерживающую дозу — 1 таблетка в сутки.

При возобновлении симптомов следует провести повторный курс лечения.

Привыкания к препарату нет. β-Аланин способен купировать вегетососудистые пароксизмы в течение нескольких минут (при сублингвальном применении) [4].

Результаты лечения препаратом клималанин не зависят от характера менопаузы (естественная или искусственная), а эффект препарата проявлялся как при легких, так и среднетяжелых и тяжелых приливах.

Благодаря фармакодинамическим свойствам клималанин (β-аланин) можно использовать в качестве достойной альтернативы гормональной терапии приливов.

Клималанин является идеальным средством для длительного эффективного применения с целью профилактики и терапии ранних проявлений климактерического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Александров А.А.* Сахарный диабет: болезнь «взрывающихся» бляшек. Consilium Medicum 2001; 1: 10: 2, 4, 6, 7.
2. *Григорян О.Р., Андреева Е.Н.* Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Научно-практическое руководство (2-е изд., доп.). М 2011; 60—69.
3. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А.* Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия β-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. Гинекология 2010; 2: 29—36.
4. *Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К.* Возможности применения клималанина при вазомоторных пароксизмах у женщин в климактерическом периоде. Рос вестн акуш-гин 2012; 12: 3: 92—96.
5. Программа здоровья для женщин старше 35 лет. Практическое руководство. М 2007; 215—220.
6. Руководство по климактерию. Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М 2001; 39—57.
7. *Сметник В.П.* Обоснование и принципы заместительной гормонотерапии в климактерии. Пробл репрод 1996; 3: 32—37.
8. *Сметник В.П.* Селективные эстроген-рецепторные модуляторы – альтернатива заместительной гормонотерапии. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. М: Бином 2003; 236—244.
9. *Сметник В.П., Шестакова И.Г.* Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме. Consilium Medicum 2003; 5: 9: 543—546.
10. *Сметник В.П.* Альтернатива заместительной гормонотерапии. Медицина климактерия. М: Литера 2006; 166—186.
11. *Сметник В.П., Карелина С.Н.* Альтернативные пути коррекции климактерических расстройств. Климактерий 2004; 4: 3—6.
12. *Юренева С.В., Моисеев С.В.* Негормональные методы лечения вазомоторных симптомов. Клин фармакол и терап 2010; 2: 69—74.
13. *Abraira C., Colwell J., Nutall F. et al.* Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Arch Intern Med 1997; 157: 181—188.
14. *Barrett-Connor E., Laakso M.* Ishemic heart disease risk in postmenopausal women. Effect of estrogen use on glucose and insulin level. Arteriosclerosis 1990; 10: 4: 531—534.
15. *Brussaard H.E., Gevers Leuven J.A., Fr Eolich M. et al.* Short-term oestrogen replacement therapy improver insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. Diabetologia 1997; 40: 7: 843—849.
16. *Eaker E.D., Chesebro J.H., Sacks P.M. et al.* Cardiovascular disease in women. Circulation 1993; 88: 4: 1999—2009.
17. *Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P.* Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 1992; 41: 6: 715—722.
18. *Jovanovic-Peterson L.* Hormone replacement therapy and diabetes. Clin Diabet 1996; 142: 146—151.
19. *Kafonek S.D.* Postmenopausal hormone replasement therapy and cardiovascular risk reduction (a review). Drugs 1994; 47: 16—24.
20. *Laakso M.* Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Diabet Complicat 1997; 11: 2: 137—141.
21. *Yasuda M., Kurabayashy T., Yamamoto Y. et al.* Effect of hormone replacement therapy on bone and lipid metabolism in women oophorectomized for the treatment of gynecologic malignancies. Int J Gynaecol Obstet 1994; 47: 2: 151—156.