

УДК 615.038, 618.173

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИМЕФОСФОН (ДИМЕТИЛОКСОБУТИЛФОСФОНИЛДИМЕТИЛАТ) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Хафизьянова Р.Х., Мерзахмедова М.К., Бурькин И.М.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздравсоцразвития России, Казань, e-mail: rofija_kh@mail.ru

Работа посвящена оценке нового отечественного препарата димефосфона (диметилоксобутилфосфонилдиметилаата) для лечения женщин с климактерическим синдромом. Проведено рандомизированное клиническое исследование димефосфона в дозе 50 мг/кг при трехкратном ежедневном введении в течение шести месяцев у женщин в возрасте от 46 до 55 лет с продолжительностью менопаузы один год с умеренной степенью тяжести климактерического синдрома. Выявлено, что пациенты уже после начала приема димефосфона отмечали улучшение состояния здоровья. Было установлено, что шестимесячный курс терапии димефосфоном достоверно снижал показатели индекса Куппермана у женщин с климактерическим синдромом: нейровегетативные проявления на 69,3%, психоэмоциональные и эндокринно-метаболические 68,1 и 61,7% соответственно по сравнению с исходным этапом (до начала лечения). Модифицированный менопаузальный индекс был значимо снижен на 67,4%. Димефосфон оказывал нормализующее действие на гормональные нарушения при климаксе. Было установлено, что трехмесячный курс терапии значимо повышал сниженный уровень эстрадиола на 108,5% и к концу шестимесячного курса на 163,3%. На этих сроках регистрации уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов были достоверно снижены на 39; 28,8; 60,3 и 45,9% соответственно. Препарат приводил к значимому снижению массы тела у пациенток, повышенной на всех сроках исследования. При шестимесячном приеме димефосфон не вызывал изменений биохимических параметров сыворотки крови: глюкозы, холестерина, билирубина, общего белка и активности аланин- и аспаргатаминотрансферазы. Сравнительная оценка качества жизни женщин с климактерическим синдромом после шестимесячного курса терапии димефосфоном достоверно была повышена, и по ряду параметров SF-36 было даже выше, чем у женщин контрольной группы. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности димефосфона и перспективности дальнейших исследований монотерапии димефосфоном женщин с тяжелыми проявлениями климактерического синдрома в постменопаузе и изучения терапевтической эффективности димефосфона в комбинации препаратами заместительной гормональной терапии.

Ключевые слова: климактерический синдром, качество жизни, фармакотерапия климактерического синдрома, заместительная гормональная терапия, димефосфон

DIMEPHOSPHON (DIMETHYLOXOBUTHYLPHOSPHONILMETHYLATE) IS PROMISING DRUG FOR TREATMENT OF WOMEN WITH MODERATE CLIMACTERIC SYNDROME

Khafisyanova R.K., Merzakhmedova M.K., Burykin I.M.

Department of pharmacology, Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: pharmdoc@yandex.ru

Randomized clinical trial investigated a new domestic drug Dimephosphon (Dimethyloxobuthylphosphonil methylate) in the treatment of women with menopausal syndrome. Patients took Dimephosphon in dose 50 mg/kg three times daily for six months. Age of the women was between 46 and 55 years. Duration of menopause was one year. Climacteric syndrome was moderate. The patients noted the improvement from the first days of the study. Kupperman index was significantly reduced after six months of Dimephosphon therapy of women with menopausal syndrome. Neurovegetative symptoms decreased by 69.3%, psycho-emotional and endocrine-metabolic decreased by 68.1% and 61.7% after six months of therapy. The modified menopausal index was significantly reduced by 67.4%. Dimephosphon normalized hormonal disturbances observed at menopause. The drug reduced estradiol levels increased to 108.5% after three months of therapy and 163.3% after six months. The levels of Follicle-stimulating hormone (FSH) and Luteinizing hormone (LH) hormones were significantly reduced by 39; 28.8; 60.3% and 45.9% after three and six months of drug therapy, respectively. The drug reduced body weight of the patients. Dimephosphon did not cause changes in serum biochemical parameters: glucose, cholesterol, bilirubin, total protein and activity of alanine and aspartate aminotransferase throughout the study. Quality of life in women with climacteric syndrome was significantly higher after six months of drug therapy. Several scales of SF-36 were even higher than that of control group's women at the end of the study. The results of the study indicate a high therapeutic efficacy Dimephosphon. Study dimephosphon monotherapy of women with severe climacteric syndrome and efficiency Dimephosphon combination with hormone replacement therapy may be perspective.

Keywords: menopausal syndrome, quality of life, drug treatment of climacteric syndrome, hormone replacement therapy, dimephosphon

Для лечения климактерического синдрома широко используется заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Однако гормональная терапия противопоказана

при нелеченых опухолях половых органов и молочных желез, тромбоэмболических заболеваниях, тяжелой дисфункции печени, миоме матки, мигрени и т.д. [6].

Несмотря на широкий круг лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения климактерического синдрома у женщин, большинство из них проявляют нежелательные лекарственные реакции. Фармакотерапия климактерия проводится длительно и является дорогостоящей и поэтому остается малодоступной большинству пациенток. Поэтому поиск новых лекарственных препаратов для лечения климактерического синдрома у женщин остается актуальной проблемой фармакологии и гинекологии.

В пилотных рандомизируемых контролируемых клинических исследованиях нами ранее было установлено, что димефосфон в дозе 30 мг/кг при шестимесячном курсе приема равнозначен по терапевтической активности тиболону в дозе 2,5 мг при лечении женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе [8].

Настоящая работа посвящена оценке терапевтической эффективности димефосфона (диметилхосбутилфосфонилдиметилата) в дозе 50 мг/кг у женщин с климактерическим синдромом и изучению его влияния на качество их жизни. 15 % раствор димефосфона назначался внутрь трехкратно ежедневно в течение шести месяцев.

Димефосфон является малотоксичным препаратом, не проявляет канцерогенного, тератогенного свойств, не проявляет нейротоксического, гепатотоксического, гематотоксического, нефротоксического действий. Препарат широко применяется в различных областях практической медицины более 30 лет и хорошо переносится больными.

Материалы и методы исследования

Проведено пилотное клиническое рандомизированное исследование 26 женщин в возрасте от 46 до 55 лет с продолжительностью менопаузы один год с умеренной степенью тяжести климактерического синдрома, ранее не принимавших гормональные препараты для заместительной терапии. Общеклиническое обследование пациенток проведено согласно «Практическим рекомендациям Российской Ассоциации по менопаузе 2009 года [7]. Параллельно были отобраны 25 женщин, находящихся в постменопаузе без проявления климактерического синдрома (контрольная группа), у которых оценивалось качество жизни (КЖ). У всех пациенток было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не были включены женщины с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом, миомой матки, страдающие лёгкой и тяжёлой степенью тяжести климактерического синдрома. Для оценки общего состояния и проявлений климактерического синдрома и определения его степени тяжести был использован менопаузальный индекс Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (ММИ) [3]. Женщины с модифицированным менопаузальным индексом от 35 до 58 баллов, относящиеся к категории с умеренной степенью тяжести, далее включались в данную выборку исследования.

Регистрировали антропометрические показатели: рост и масса тела, индекс массы тела (ИМТ, масса тела (кг)/рост (м²)). Измерение систолического (САД), диастолического давления (ДАД) и числа сердечных сокращений (ЧСС) проводилось у пациенток в динамике.

Определение содержания фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, эстрадиола (Е2) проводилось с использованием автоматического хемилюминесцентного анализатора Immulite 2000 фирмы Siemens (США) у пациенток до начала лечения (исходный уровень) и через три и шесть месяцев терапии.

Биохимические показатели сыворотки крови: глюкоза, холестерин, мочевины, общий билирубин: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ); содержание общего белка – исследовались на биохимическом анализаторе Architect с 4000 (США); определялось время свертываемости крови. Кроме того, у исследуемых женщин с климактерическим синдромом и без его проявлений (контрольная группа) оценивали качество жизни с использованием специализированной шкалы SF-36 [5] с учетом, что в количественном отношении нарастание показателя уровня жизни для разных параметров КЖ соответствовала следующим интервалам баллов: низкий показатель КЖ – 0–20 баллов; пониженный показатель КЖ – 21–40 баллов; средний показатель КЖ – 41–60 баллов; повышенный показатель КЖ – 61–80 баллов; высокий показатель КЖ – 81–100 баллов [10].

Димефосфон назначался в дозе 50 мг/кг внутрь трехкратно ежедневно строго с учетом инструкции к применению [1]. Курс терапии составил шесть месяцев.

Все критерии оценки, использованные в данной работе, были определены до начала лечения димефосфоном (исходный этап исследования) и через каждый месяц в течение всего срока исследования (шесть месяцев).

Результаты исследования обработаны с использованием методов одномерной и многомерной статистики. Обработку проводили в пакете статистических программ Statistica 6 [12].

Результаты исследования и их обсуждение

Пациентки с климактерическим синдромом до начала лечения жаловались на приливы жара, потливость, нарушения сна, сонливость, раздражительность, подавленное настроение, утомляемость. Назначение приема димефосфона улучшало состояние здоровья у пациенток. Через 4–5 дней от начала терапии женщины отмечали снижение головной боли, уменьшение приступов головокружений и нормализацию сна. На 10-е сутки у большинства из них снижалось число приливов жара, повышалось настроение и уменьшалась раздражительность, улучшались внимание и память. На исходном этапе исследования модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) составил $43,95 \pm 0,47$ баллов.

Как видно из данных табл. 1, нейровегетативные симптомокомплексы у женщин превышали психоэмоциональные и эндокринно-метаболические симптомокомплексы значимо, в 2,5 и 2,7 раза соответственно.

Таблица 1

Влияние димефосфона при курсовом приеме на показатели индекса Куппермана у женщин с климактерическим синдромом в динамике

	Общий	Нейровегетативные	Психоэмоциональные	Эндокринно-метаболические
Исход	43,95 ± 0,47	24,84 ± 0,41	9,89 ± 0,32	9,21 ± 0,28
1 мес.	36,47 ± 0,34*	20,63 ± 0,34 *	8,42 ± 0,19 *	7,42 ± 0,12 *
2 мес.	29,95 ± 0,44*	16,89 ± 0,30 *	6,89 ± 0,19 *	6,16 ± 0,18 *
3 мес.	24,89 ± 0,37*	14,05 ± 0,22 *	5,63 ± 0,19 *	5,21 ± 0,14 *
4 мес.	21,26 ± 0,29 *	11,47 ± 0,22 *	5,00 ± 0,13 *	4,79 ± 0,10 *
5 мес.	18,37 ± 0,22 *	9,89 ± 0,17 *	4,16 ± 0,09 *	4,32 ± 0,11 *
6 мес.	14,32 ± 0,28 *	7,63 ± 0,21 *	3,16 ± 0,12 *	3,53 ± 0,18 *

Пр и м е ч а н и е . * – p < 0,05 по отношению к исходному уровню.

Димефосфон в дозе 50 мг при курсовом приеме однонаправленно достоверно снижал параметры индекса Куппермана. Терапевтический эффект препарата повышался по мере удлинения курса лечения. Так, через 1, 2, 3, 4, 5, 6 месяцев приема димефосфона ММИ достоверно был снижен на 17,1; 31,9; 43,4; 51,6; 58,2 и 67,4% соответственно. На этих сроках регистрации нейровегетативный, психоэмоциональный и эндокринно-метаболический симптомокомплексы климактерического синдрома у женщин на всех сроках исследования были равнозначно значимо снижены и после завершения курса лечения димефосфоном их величины были ниже на 69,3; 68,1 и 61,7% соответственно по сравнению с исходным этапом исследования. Терапевтический эффект димефосфона зависит от используемой дозы. Нами ранее было показано, что димефосфон в дозе 30 мг/кг при шестимесячном назначении женщинам в постменопаузе с климактерическим синдромом умеренной степени тяжести приводил к значимому снижению нейровегетативного, психоэмоционального и эндокринно-метаболического параметров

Куппермана на 33,8; 50,7 и 34,0% соответственно. Модифицированный менопаузальный индекс у данной группы женщин составил по сравнению с исходным этапом исследования 27,60 ± 1,82 баллов и был достоверно ниже на 31% [6].

Сопоставление данных настоящего исследования и ранее полученных нами результатов позволяет заключить, что терапевтическая эффективность димефосфона возрастает при повышении его дозы вдвое.

Димефосфон в дозе 50 мг/кг при курсовом приеме оказывал нормализующее действие на уровни САД и ДАД по сравнению с исходным этапом исследования на всех сроках исследования (табл. 2).

Число сердечных сокращений у женщин значимо было снижено через один и два месяца от начала приема препарата на 2,5 и 4,4% соответственно. На остальных сроках значения этого показателя не были изменены.

Как ранее нами было выявлено, димефосфон и в дозе 30 мг/кг при курсовом введении снижал повышенные у женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом показатели САД и ДАД [8].

Таблица 2

Динамика изменений параметров артериального давления и числа сердечных сокращений при курсовом применении димефосфона у женщин с КС

Сроки	САД	ДАД	ЧСС (мин)
Исходный	125,42 ± 1,68	80,35 ± 2,00	83,23 ± 1,16
1 мес.	117,50 ± 1,80*	74,69 ± 2,05*	81,12 ± 1,24*
2 мес.	112,88 ± 2,13*	71,73 ± 1,77*	79,58 ± 1,13*
3 мес.	118,65 ± 1,35*	74,23 ± 1,41*	81,50 ± 1,24
4 мес.	122,69 ± 1,22	77,69 ± 1,28	82,50 ± 0,88
5 мес.	121,54 ± 0,87*	75,77 ± 0,99*	83,88 ± 0,76
6 мес.	120,58 ± 0,85*	76,54 ± 0,95	84,08 ± 0,98

Пр и м е ч а н и е . * – p < 0,05 по отношению к исходному уровню.

Принято считать, что в основе возникновения климактерического синдрома происходит снижение продукции эстрогенов яичниками. Снижение продукции эстрогенов яичниками снимает тормозящее влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму отрицательной обратной связи и приводит к повышению уровня гонадотропинов. При этом содержание ФСГ возрастает раньше и достигает более высокого уровня, чем ЛГ [4].

Для выяснения вопросов, связанных с реализацией терапевтического действия димефосфона у исследуемых женщин, было изучено содержание эстрадиола, ФСГ и ЛГ гормонов. Было установлено, что трехмесячный курс терапии значимо повышал сниженный уровень эстрадиола на 108,5% и к концу шестимесячного курса – на 163,3%. На этих сроках регистрации уровни ФСГ и ЛГ гормонов были достоверно снижены на 39; 28,8 и 60,3% и 45,9% соответственно (табл. 3). Следует подчеркнуть, что особенностью динамики изменения гормонов под влиянием димефосфона было не резкое, а постепенное изменение их уровня в сы-

воротке крови женщин с климактерическим синдромом, в отличие от ЗГТ. Значения содержания исследуемых гормонов в сыворотке крови к концу трехмесячного приема димефосфона женщинами находились в пределах референсного диапазона.

В то время как шестимесячный курс терапии женщин с климактерическим синдромом димефосфоном в дозе 30 мг/кг не менял содержание тиреотропного гормона и повышенного уровня фолликулостимулирующего гормона и достоверно снижал содержание пролактина в сыворотке крови [8]. Можно полагать, что димефосфон при повышении дозы (50 мг/кг) оказывает нормализующее действие на уровень гормонов: эстрадиола и ФСГ с ЛГ, конкордантно изменённых у женщин с климактерическим синдромом.

Средние значения биохимических показателей в сыворотке крови исследуемых женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе не выявили гипергликемию, повышение содержания холестерина, билирубина, мочевины, общего белка и изменений активности ферментов: АЛТ и АСТ.

Таблица 3

Влияние курсового введения димефосфона после трех и шести месяцев приема на содержание гормонов в сыворотке крови женщин с КС

Срок (мес.)	ФСГ (мМе/Л)	ЛГ (мМе/Л)	Эстрадиол (пг/мл)
0	92,81 ± 2,49	46,32 ± 2,46	12,06 ± 0,97
3	56,62 ± 2,38 *	32,97 ± 1,80 *	25,14 ± 1,89 *
6	36,89 ± 1,79 *	25,06 ± 1,22 *	31,81 ± 1,44 *

Примечание. * – $p < 0,05$ к исходному.

Таблица 4

Динамика изменений биохимических показателей и время свертываемости крови у женщин с КС, принимавших димефосфон

Сроки Параметры	Исходный	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.
	Глюкоза (ммоль/л)	4,80 ± 0,08	4,93 ± 0,06	4,40 ± 0,09*	4,46 ± 0,12*	4,58 ± 0,09	4,68 ± 0,08
Общий белок (г/л)	69,81 ± 0,34	70,42 ± 0,37	68,12 ± 0,48*	68,58 ± 0,44*	68,35 ± 0,46*	68,92 ± 0,40	68,38 ± 0,35*
Общий билирубин (ммоль/л)	14,35 ± 0,20	14,29 ± 0,23	14,54 ± 0,32	14,30 ± 0,29	13,90 ± 0,24	14,19 ± 0,23	14,07 ± 0,21
Холестерин (ммоль/л)	5,10 ± 0,07	5,15 ± 0,09	5,29 ± 0,16	5,19 ± 0,13	5,57 ± 0,14*	5,45 ± 0,12*	5,18 ± 0,12
АЛТ (Е/л)	17,76 ± 0,16	18,13 ± 0,42	17,23 ± 0,23	17,08 ± 0,18*	17,22 ± 0,21*	17,63 ± 0,20	17,54 ± 0,18
АСТ (Е/л)	15,26 ± 0,19	15,56 ± 0,51	15,00 ± 0,34	15,19 ± 0,28	15,68 ± 0,27	15,77 ± 0,21*	16,00 ± 0,20*
Мочевина (ммоль/л)	7,01 ± 0,04	7,11 ± 0,11	6,93 ± 0,09	7,13 ± 0,08	7,05 ± 0,06	7,08 ± 0,04	7,09 ± 0,05
Свёрт. крови (с)	292,50 ± 3,66	298,92 ± 4,27	277,15 ± 4,38*	284,27 ± 3,96	288,08 ± 3,84	289,42 ± 3,31	280,00 ± 2,72*

Примечание. * – $p < 0,05$ к исходному.

Интегральные биохимические показатели сыворотки крови: концентрация глюкозы, билирубина, холестерина, общего билирубина; содержание общего белка; время свертываемости крови и активность аланин- и аспартаминотрансфераз – на фоне курсового введения препарата только на отдельных сроках исследования менялись, но находились в пределах референсного диапазона. Димефосфон не оказывал закономерных сдвигов на время свертывания крови по сравнению с исходным этапом исследования (табл. 4).

В табл. 5 представлены антропометрические данные исследуемых женщин с климактерическим синдромом умеренной степени тяжести.

Как видно из данных табл. 5, димефосфон на всем протяжении курсового

приема приводил к значимому снижению массы тела женщин. Через три, четыре и пять месяцев терапии препаратом у пациенток отмечалось достоверное снижение объема талии на 1,4; 1,7 и 1,5 % соответственно. Индекс массы тела, объем бедер, отношение объема талии к объему бедер у женщин не претерпевали значимых сдвигов при курсовом приеме димефосфона в дозе 50 мг/кг.

Для оценки состояния здоровья и фармакотерапевтической эффективности лекарственных препаратов у женщин с климактерическим синдромом проводится изучение их качества жизни. Показано, что у женщин с климактерическим синдромом качество жизни ухудшается и фармакотерапия в разной степени способствует его улучшению [2].

Таблица 5

Динамика изменений антропометрических показателей у женщин с КС, принимавших димефосфон

Сроки	Окружность талии ОТ (см)	Объем бедер ОБ (см)	Масса тела (кг)	Рост (м)	Индекс ОТ/ОБ	ИМТ (кг/м ²)
0	81,50 ± 1,40	99,04 ± 1,89	75,27 ± 1,41	1,65 ± 0,01	0,82 ± 0,01	27,81 ± 0,49
1	80,98 ± 1,40	98,23 ± 1,84	74,87 ± 1,44*	1,65 ± 0,01	0,82 ± 0,01	27,69 ± 0,54
2	81,15 ± 1,32	98,98 ± 1,63	75,96 ± 1,36	1,65 ± 0,01	0,82 ± 0,01	28,10 ± 0,54
3	80,34 ± 1,30*	97,88 ± 1,62	75,15 ± 1,34*	1,65 ± 0,01	0,82 ± 0,01	27,85 ± 0,53
4	80,13 ± 1,35*	97,50 ± 1,56	75,09 ± 1,37*	1,65 ± 0,01	0,82 ± 0,01	27,78 ± 0,54
5	80,27 ± 1,32*	97,50 ± 1,61	75,08 ± 1,38*	1,65 ± 0,01	0,82 ± 0,01	27,77 ± 0,54
6	80,81 ± 1,30	98,23 ± 1,58	75,61 ± 1,36*	1,65 ± 0,01	0,82 ± 0,01	27,97 ± 0,54

Примечание. * – p < 0,05 к исходному.

Таблица 6

Показатели качества жизни женщин с КС, принимавших димефосфон в дозе 50 мг/кг, и контрольной группы

Сроки	PF	RP	BP	GH	TRH
Исход	39,47 ± 2,65 #	21,05 ± 5,15#	36,00 ± 3,19#	38,00 ± 1,47#	41,48 ± 0,94#
1 мес.	50,26 ± 2,55*	47,37 ± 6,01*	38,63 ± 1,69	49,68 ± 1,90*	43,69 ± 0,96
2 мес.	49,21 ± 0,88*	52,63 ± 4,64*	46,74 ± 1,51*	53,58 ± 1,46*	44,36 ± 0,66*
3 мес.	73,16 ± 0,78*	69,74 ± 2,40*	69,89 ± 1,53*	68,32 ± 1,26*	50,70 ± 0,36*
4 мес.	78,95 ± 0,90*	64,47 ± 3,97*	74,00 ± 0,00*	72,53 ± 1,14*	50,90 ± 0,61*
5 мес.	83,95 ± 0,48*	80,26 ± 2,40*	84,42 ± 2,37*	63,95 ± 1,58*	55,59 ± 0,44*
6 мес.	85,26 ± 0,26*#	75,00 ± 1,91*	88,84 ± 2,04*#	77,00 ± 0,89*#	53,10 ± 0,29*
Контроль	71,4 ± 3,49	77,00 ± 4,50	77,04 ± 2,92	55,96 ± 1,05	51,24 ± 1,12
	VT	SF	RE	MH	TMH
исход	44,21 ± 3,55#	49,34 ± 3,24	22,81 ± 5,73#	46,95 ± 2,98#	30,98 ± 1,29#
1 мес.	39,21 ± 1,92	47,37 ± 1,81	43,86 ± 5,73*	49,26 ± 2,23	30,96 ± 1,01
2 мес.	39,47 ± 1,37	52,63 ± 1,20	56,14 ± 3,65*	45,68 ± 0,93	32,80 ± 0,63
3 мес.	48,68 ± 0,84	64,47 ± 1,73*	61,40 ± 2,86*	51,37 ± 0,46	35,60 ± 0,69*
4 мес.	45,53 ± 1,14	76,97 ± 1,07*	66,67 ± 0,00*	51,79 ± 1,08	39,30 ± 0,49*
5 мес.	45,53 ± 1,14	79,61 ± 1,42*	68,42 ± 1,75*	53,68 ± 1,27	39,44 ± 0,63*
6 мес.	61,05 ± 0,72*	86,84 ± 2,02*#	66,67 ± 0,00*	62,11 ± 0,94*	45,20 ± 0,77*#
Контроль	56,60 ± 2,49	54,00 ± 2,51	70,66 ± 5,09	65,76 ± 2,39	38,09 ± 1,25

Примечание. * – p < 0,05 по отношению к исходному уровню; # – p < 0,05 по отношению к группе контроля.

Качество жизни исследуемых женщин изучалось на исходном этапе и в последующем с интервалом один месяц до завершения курса применения димефосфона (табл. 6).

Сравнительная оценка качества жизни женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом с качеством жизни пациенток, не страдающих климактерическим синдромом (контрольная группа), позволила выявить его значимое снижение. На исходном этапе исследования у этой группы женщин по сравнению с контрольной были достоверно снижены девять показателей качества жизни по SF-36: PF (Физическое функционирование) – на 44,7%; RP (Ролевое функционирование) – на 72,7%; BP (Интенсивность боли) – на 53,3%; GH (Общее состояние здоровья) – на 32,1%; TRN (Физический компонент здоровья) – на 19,0%; VT (Жизненная активность) – на 21,8%; RE (Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) – на 67,7%; MH (Психическое здоровье) – на 28,6% и TMN (Психологический компонент здоровья) – на 18,6% соответственно. Социальное функционирование (SF) женщин было снижено на 8,6%. По литературным данным, женщины в постменопаузе без климактерического синдрома характеризуются хорошим состоянием здоровья и по качеству жизни отличаются от общероссийской популяции [9] снижением показателей: BR (на 13,4%); RP (на 20,4%); SF (на 26,5%) и GH (на 23,6%) соответственно [2].

Димефосфон в дозе 50 мг/кг при курсовом приеме, начиная с первого по шестой месяцы терапии, однонаправленно достоверно повышал сниженные показатели качества жизни женщин с климактерическим синдромом. Как видно из данных табл. 6, препарат к концу шестимесячного курса терапии приводил к достоверному повышению ролевого функционирования, обусловленного физического и эмоциональным состояниями, на 256,3 и 192,3% соответственно; интенсивности боли и физического функционирования на 146,7 и 116,7%; общего состояния здоровья, социального функционирования и психологического компонента здоровья на 102,6; 76,0 и 67,8% соответственно. Жизненная активность, психическое здоровье и физический компонент здоровья женщин с климактерическим синдромом после шестимесячного курса терапии димефосфоном были повышены достоверно на 38,1; 32,3 и 28% соответственно по сравнению с исходным уровнем.

Изучение качества жизни используется не только для интегральной оценки состояния здоровья больного, но и в качестве индикативных показателей лечения боль-

ных [10]. Результаты наших исследований указывают, что субъективное восприятие состояния здоровья у женщин с климактерическим синдромом достоверно ниже, чем у пациенток в постменопаузе без климактерического синдрома, и их качество жизни можно трактовать как пониженным, так как уровень их жизни для разных показателей соответствовал пониженному (21–40 баллов) КЖ. Димефосфон при курсовом введении приводил к повышению параметров физического и психического компонентов здоровья до среднего показателя КЖ – 41–60 баллов и по остальным параметрам SF-36 к повышенному показателю КЖ – 61–80 баллов.

Итоги ранее проведенных нами пилотных рандомизированных контролируемых клинических исследований димефосфона в дозе 30 мг/кг и тиболона в дозе 2,5 мг позволили выявить их равнозначную терапевтическую эффективность при лечении женщин в постменопаузе со средней степенью тяжести климактерического синдрома [8]. Результаты данного клинического исследования показали высокую терапевтическую эффективность димефосфона в дозе 50 мг/кг при курсовом его приеме женщинами, страдающими климактерическим синдромом, проявляющиеся снижением нейровегетативных, психоэмоциональных и эндокринно-метаболических симптомов-комплексов и повышением качества их жизни. Эти эффекты димефосфона могут быть связаны с его вегетотропными, церебропротекторными свойствами. Мнотропными и ноотропными свойствами димефосфона обусловлены его способность улучшать память, внимание и процессы мышления у женщин, сниженные при данной патологии. В реализации терапевтического действия димефосфона у женщин с климактерическим синдромом немаловажное значение имеют его антигипоксическое и стресспротективное свойства; транквилизирующее и антидепрессантное действия. В механизме реализации нейропротективных свойств димефосфона играет роль значимость изменений центральных нейромедиаторных систем (холино-, адрено-, дофамин- и ГАМК- и серотонинергических систем). Препарат проявляет антиоксидантные свойства: повышает активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы – и препятствует накоплению начальных и конечных продуктов перекисного окисления липидов. Димефосфон оказывает нормализующее действие на течение метаболических процессов в тканях, способствует нормализации углеводного

и энергетического обмена, восстановлению биосинтетических процессов, направленных на восстановление нарушенной функции [11].

Кроме того, в данном исследовании впервые показано, что димефосфон, не являясь гормональным препаратом, повышал сниженное содержание эстрадиола и снижал повышенный уровень ФСГ и ЛГ в сыворотке крови женщин с климактерическим синдромом.

На основании проведенных клинических исследований следует отметить, что димефосфон не вызывал нежелательных лекарственных реакций, приверженность к приему препарата была высокая, ни одна из женщин не выбыла из исследования. Терапию женщин с климактерическим синдромом димефосфоном можно легко индивидуализировать.

Перспективны дальнейшие исследования монотерапии димефосфоном женщин с тяжелыми проявлениями климактерического синдрома в постменопаузе и изучение терапевтической эффективности димефосфона в комбинации с препаратами ЗГТ. Кроме того, большой интерес представляют исследования димефосфона у женщин с климактерическим синдромом, сочетающихся с метаболическим синдромом; сердечно-сосудистой патологией; с нарушением мозгового кровообращения. Безусловно, необходимым является продолжение изучения интимных механизмов действия димефосфона в реализации его терапевтической эффективности у женщин с климактерическим синдромом.

Список литературы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата димефосфон. ЛС -002620-291211.
2. Исследование качества жизни у женщин с климактерическим синдромом // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 87–91.
3. Климактерический синдром. 3 издание. / под ред. Е.М. Вихляева. – М.: МИА, 2002. – 756 с.
4. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Руководство по гинекологической эндокринологии. – 2-е изд. – М.: ООО МИА, 2011. – 496 с.
5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: Олма Медиа Групп, 2002. – 320 с.
6. Патология климактерия: руководство для врачей / под ред. Л.В. Аккер. – М.: МИА, 2010. – 440 с.
7. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в перименопаузе. – Ярославль: ООО ИПК «Литера», 2009. – 240 с.

8. Применение димефосфона и тиболона для терапии женщин с климактерическим синдромом // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 141–145.

9. Рябов С.И. Качество жизни больных, находящихся на лечении гемодиализом // Клиническая медицина. – 1996. – № 8. – С. 29–31.

10. Фролова Э.Б. Яушев М.Ф. Изучение качества жизни больных ХОБЛ в сочетании с ХСН на основании использования опросника SF-36 // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – т. 5, № 4. – С. 21–25.

11. Хафизьянова Р.Х. Церебропротекторные свойства малотоксичных неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений: дис. ... д-ра мед. наук. – Казань, 1991. – 405 с.

12. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. – Казань: Медицина, 2006. – 374 с.

References

1. Instrukcija po primenjenju lekarstvennogo preparata dimefosfon. LS-002620-291211.
2. Khafizianova R.Kh., Gogsadze N.U., Burykin I.M., Gajnutdinova A.V. Nizhegorodskij medicinskij zhurnal, 2006, no. 6. pp. 87–91.
3. Klimaktericheskij sindrom. 3 edition. / E.M. Vihljaeva. Moskva: MIA, 2002. 756 p.
4. Manusharova R.A., Cherkezova Je.I. Rukovodstvo po ginekologicheskoj jendokrinologii. 2-e izdanie. M.: OOO MIA, 2011. 496 p.
5. Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicine. Moskva: Olma Media Grup, 2002. 320 p.
6. Pathology of menopause: a guide for physicians / ed. L.V. Akker, Moskva: MIA, 2010. 440 p.
7. Prakticheskie rekomendacii po primenjenju zamestitel'noj gormonal'noj terapii u zhenshhin v peri i postmenopauze. Jaroslavl: OOO IPK «Litera», 2009. 240 p.
8. Khafizianova R.Kh., Gogsadze N.U., Hasanov A.A., Zhuravleva V.I. Nizhegorodskij medicinskij zhurnal. 2006. no. 5. pp. 141–145.
9. Rjabov S.I. Klinicheskaja medicina. 1996. no. 8. pp. 29–31.
10. Frolova Je.B. Jaushev M.F. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2013. t.5, no. 4. pp. 21–25.
11. Khafizianova R.Kh. Cerebroprotektornye svojstva malotoksichnyh neantiholinesteraznyh fosfororganicheskikh soedinenij: dis. d-ra med. nauk. Kazan, 1991. 405 p.
12. Khafizianova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. Kazan: Medicine, 2006, 374 p.

Рецензенты:

Хасанов А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Казань;

Байкеев Р.Ф., д.м.н., профессор кафедры биохимии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Казань.