

# Современные возможности комплексной терапии женщин, больных метаболическим синдромом, находящихся в перименопаузальном периоде

Е.В.Доскина

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО, Москва

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) охарактеризовали метаболический синдром (МС) как «пандемию XXI в.», охватывающую индустриально развитые страны, которая также может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран.

Распространенность МС составляет 20–40%. МС чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста (30–40%). Частота сердечно-сосудистых заболеваний и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него. Его распространенность в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета (СД) и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение его роста на 50%, по мнению экспертов ВОЗ. В то же время наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития как СД типа 2, так и артериальной гипертензии (АГ).

МС – собирательное понятие, объединяющее группу заболеваний и патологических состояний, проявляющихся метаболическими, гормональными и клиническими нарушениями, которые являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Стечением времени менялись представления о МС, его составляющих, диагностических критериях и т.д. (табл. 1, 2). В 1960-е годы в качестве основных факторов риска МС рассматривались АГ, курение и гиперхолестеринемия, спустя 30–40 лет эта картина была дополнена, а в некоторых аспектах претерпела изменения. В последние годы ожирение, МС и СД выступают в качестве доминирующих нарушений в развитии сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний. По мнению экспертов ВОЗ, это обусловлено в первую очередь увеличением частоты этих нарушений среди лиц трудоспособного возраста.

Несмотря на то, что еще в 1948 г. отечественный клиницист Е.М.Тареев достаточно образно описывал пациента с клиническими проявлениями МС, первым ввел понятие МС и оценил роль инсулинорезистентности в его формировании американский ученый G.Reaven. Также G.Reaven впервые в 1988 г. доказал, что между метаболическими нарушениями имеется тесная патогенетическая связь.

Принимая во внимание полиорганность поражений при МС (табл. 3) с одной стороны и наличие сопутствующих патологий с другой, постоянно происходит поиск лекарственных средств, способных оказывать терапевтическое и профилактическое воздействие. Так как ожирение и СД – это не только самостоятельные патологии, но и симптомы МС, а также взаимно отягощающие состояния, важно учитывать и прогнозировать (в идеале профилактировать) развитие осложнений данных патологий.

Известно, что висцерально-абдоминальному ожирению способствуют следующие гормональные нарушения.

- Повышение уровней:
  - кортизола;
  - тестостерона и андростендиона у женщин;
  - инсулина;
  - норадреналина.

Таблица 1. Исторические вехи и изменения представлений о МС

Год	Автор или коллектив	Название
V в. до н.э.	Гиппократ	Habitus apoplexicus
1948	Е.М.Тареев	«...Представление о гипертонике особенно часто ассоциируется с ожирелым гипертоником, с нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза – холестерином, мочевой кислотой и т.д.»
1965	P.Avogaro	Полиметаболический синдром
1966	J. Camus	Метаболический трисиндром
1968	A.Mehner	Синдром «изобилия»
1988	G.Reaven	Синдром X
1989	J.Kaplan	Смертельный квартет
1991	P.Bjorntorp	Гормональный МС
	M.Hanefeld	МС
1992	S. Haffner	Синдром инсулинорезистентности
1994	G.Enzi	Смертельный секстет
1997	M.Hanefeld	Метаболический сосудистый синдром

- Снижение концентрации:
  - прогестерона;
  - тестостерона;
  - соматотропного гормона.

Исходя из этого, **целью настоящего исследования** было определить и оценить роль и место современной «метаболической» терапии тауринсодержащим препаратом в комплексном лечении женщин, находящихся в перименопаузальном периоде, страдающих МС.

### Материалы и методы

В исследование рандомизировано 45 пациенток (возраст от 43 до 61 года,  $46,7 \pm 2,1$ ) с основными проявлениями МС – ожирением или избыточной массой тела, с СД типа 2 (стаж СД от 3 мес до 6 лет), дислипидемией, АГ (стаж от 0,6 до 18 лет). Оценка углеводного обмена проводилась по уровням гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, инсулина натощак, инсулинорезистентность вычислялась по индексу НОМА. Для оценки липидного спектра определялись – общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности. В комплекс обследований включались – динамическое определение уровня артериального давления (АД), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), оценка массы тела по индексу массы тела – ИМТ (рассчитывался по формуле Кетле) и объем талии (ОТ). Тяжесть климактерического синдрома оценивалась по индексу Купермана в модификации Уваровой. Качество жизни – по шкале SF-36. Все пациенты прошли обучение в специализированной школе для больных СД. Длительность наблюдения составила 3 мес.

### Результаты

Рандомизированные 45 женщин методом случайных чисел были разделены на 2 группы, идентичные по основным лабораторно-метаболическим параметрам и сахароснижающей терапии (ССТ) (глибенкламид 1,75–5 мг, метформин 500–850 мг и росиглитазон 2–8 мг) и гипотензивной терапии (препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – каптоприл 12,5–25 мг); табл. 3.

Пациентам 1-й группы (Гр. 1) к ССТ добавлена метаболическая терапия препаратом Дибикор® (регистрационный номер №001698/01-2003, ПИК-ФАРМА, Россия) в дозе 500 мг 2 раза в сутки, во 2-й группе (Гр. 2) пациентам проводилась стандартная ССТ. На протяжении всего периода наблюдений коррекции сахароснижающей и гипотензивной терапии (в сторону увеличения дозы препаратов) не производилось.



#### РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

##### ДИБИКОР®

При хронической сердечной недостаточности **Дибикор®** назначают по 250–500 мг 2 раза в сутки за 20 мин до еды. Курс лечения – 30 дней. Доза может быть повышена до 2–3 г/сут или снижена до 125 мг на прием.

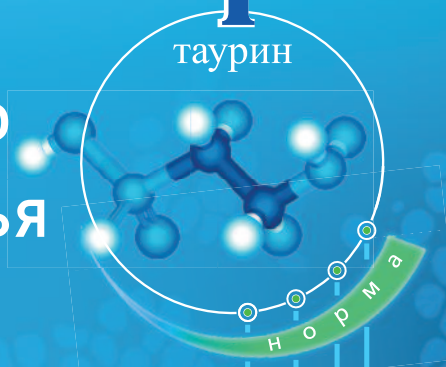
При сахарном диабете типа 2 (инсулиннезависимом) препарат назначают по 500 мг 2 раза в сутки в виде монотерапии или в комбинации с пероральными гипогликемическими средствами.

При сахарном диабете типа 1 (инсулинзависимом) **Дибикор®** назначают в комбинации с инсулинотерапией по 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность приема препарата составляет 3–6 мес.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

# Дибикор®

регулятор  
здоровья



- улучшает углеводный и липидный обмены
- улучшает функцию миокарда
- улучшает обменные процессы в печени
- снижает выраженность факторов риска ССЗ

Таурин включен в Национальные рекомендации ВНОК «Кардиоваскулярная профилактика»

12.3 Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

[www.dibikor.ru](http://www.dibikor.ru)



[www.pikfarma.ru](http://www.pikfarma.ru)

Таблица 2. Изменение диагностических критериев МС [9–14]				
Год	Разработчик	Диагностические критерии МС		
1998	ВОЗ	1 основной и $\geq 2$ дополнительных	Основные	Нарушение гликемии натощак
				Нарушение толерантности к глюкозе
				Инсулинорезистентность
				СД типа 2
		Дополнительные		АГ
				Микроальбуминурия
				Центральное ожирение ИМТ>30
				Уровень ТГ>1,7 ммоль/л
		Уровень ЛПВП<0,9 ммоль/л (м) или <1,0 ммоль/л (ж)		
2001	АТР	$\geq 3$		Абдоминальное ожирение ОТ>102 (м) или >88 (ж)
				Уровень ТГ>1,7 ммоль/л
				Гликемия>6,1 ммоль/л
				Уровень ЛПВП<1,0 ммоль/л (м) или <1,2 ммоль/л (ж)
		АД>130/85 мм рт. ст.		
2002	ААСЕ	2 основных и 1 дополнительный	Основной	Гиперурикемия
				Нарушение толерантности к глюкозе
				Инсулинорезистентность или центральное ожирение
				АГ>130/85 мм рт. ст.
		Дополнительные		Дислипидемия: ЛПВП<35 мг/л (м) или <45 мг/дл(ж)
				ТГ>150 мг/дл
				Гиперкоагуляция
				Поликистоз яичников
		Дисфункция эндотелия		
2005	ААСЕ	1 основной и 2 и более дополнительных	Основные	Абдоминальное ожирение: ОТ>94 (м) или >80 (ж)
			Дополнительные	Уровень ТГ>1,7 ммоль/л
				Уровень ЛПВП<1,0 ммоль/л (м) или <1,3 ммоль/л (ж)
				АД>130/85 мм рт. ст.
		Гликемия натощак >5,6 ммоль/л или ранее диагностированный СД		

Примечание. АТР – Adult Treatment Panel; ААСЕ – American Association of Clinical Endocrinologists; м – мужчины; ж – женщины.

Таблица 3. Характеристика пациентов		
Параметры	1-я группа	2-я группа
Число пациентов	23	22
Возраст, лет	46,7 $\pm$ 2,1	
Стаж СД, годы	4,8 $\pm$ 1,89	4,5 $\pm$ 1,3
Ожирение или избыточная масса тела, %	100	100
ИМТ	29,7 $\pm$ 3,6	28,9 $\pm$ 3,56
АГ, %	100	100
СД типа 2, %	100	100

При скрининге у пациентов Гр. 1 средний уровень  $HbA_{1c}$  составил 8,7 $\pm$ 1,24%, через 3 мес отмечено снижение до 6,4 $\pm$ 1,01% ( $p=0,05$ ), в Гр. 2 отмечена тенденция к уменьшению с 8,56 $\pm$ 1,1 до 7,9 $\pm$ 1,19% (рис.1). Тенденция к снижению гликемии натощак отмечена уже в течение 1-го месяца наблюдения в двух группах, однако к 3-му месяцу в Гр. 1 – уменьшилась с 9,4 $\pm$ 2,18 (при скрининге) до 6,0 $\pm$ 0,78 ммоль/л ( $p=0,05$ ), а в Гр. 2 – с 9,2 $\pm$ 1,81 до 8,7 $\pm$ 1,78 ммоль/л. При скрининге постпрандиальная гликемия составляла от 6,9 до 14,7 ммоль/л, в Гр. 1 от-

мечено снижение на 31,1%, а в Гр. 2 – на 15,9%. Уже через 4 нед терапии в Гр. 1 отмечено снижение среднесуточной амплитуды гликемических колебаний (по данным самоконтроля).

Отмечено снижение индекса НОМА на 21% в Гр. 1, а в Гр. 2 – на 16%. Выявлена тенденция к снижению ИМТ в Гр. 1 с 29,7 $\pm$ 3,6 до 28,9 $\pm$ 3,1, а в Гр. 2 – с 28,9 $\pm$ 3,56 до 28,6 $\pm$ 3,5. ОТ уменьшился на 14% в Гр. 1, в Гр. 2 – на 8,6%.

Показатели липидного спектра крови: ОХС в Гр. 1 снизился с 8,6 до 5,9 ммоль/л ( $p<0,001$ ), в Гр. 2 – с 8,7 до 7,9 ммоль/л;

Рис. 1. Динамика показателей углеводного обмена.

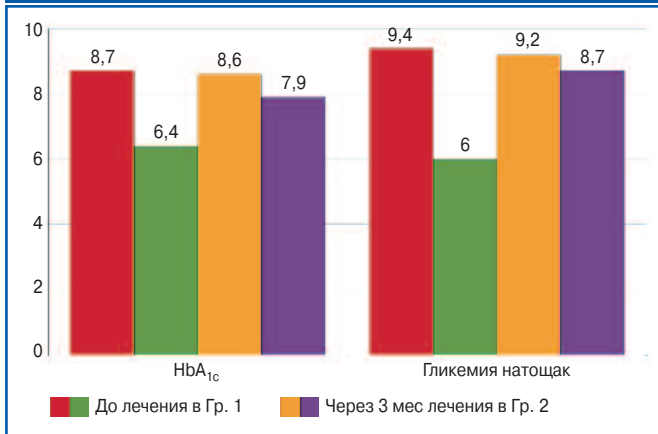
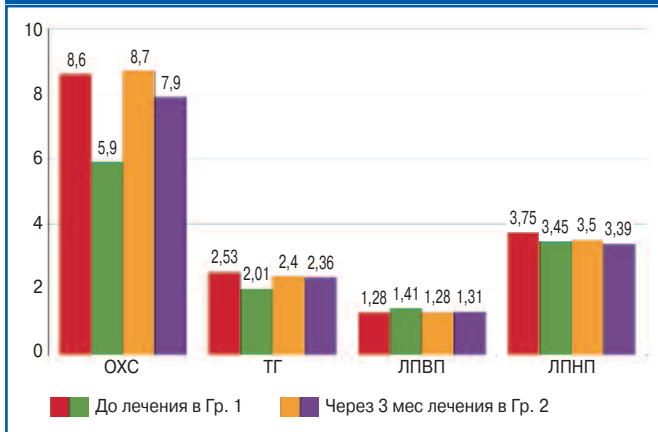


Рис. 2. Изменение липидограммы на фоне лечения пациенток.



ТГ в группе пациентов, получавших препарат Дибикор® – с 2,53 до 2,01 ммоль/л ( $p > 0,5$ ), в Гр. 2 – с 2,4 до 2,36 ммоль/л; ЛПВП увеличились с 1,28 до 1,41 ммоль/л ( $p < 0,005$ ) в Гр. 1, а в Гр. 2 – с 1,28 до 1,31 ммоль/л; ЛПНП – с 3,75 до 3,45 ммоль/л в Гр.1, в Гр. 2 – с 3,5 до 3,39 ммоль/л (рис. 2).

Уровень АД: систолическое снизилось в Гр. 1 с 164 до 145,5 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), в Гр. 2 – с 168 до 160 мм рт. ст.; диастолическое – с 89,7 до 78,9 мм рт. ст. в Гр. 1, в то время как в Гр. 2 отмечена тенденция к повышению с 88,9 до 90 мм рт. ст. При ЭКГ-исследовании в Гр. 1 и 2 не отмечено статистически достоверных изменений. При ЭхоКГ выявлено незначительное увеличение фракции выброса – 2,6%, уменьшение гипертрофированной массы миокарда левого желудочка на 3,2% у пациенток с АГ в Гр. 1 и без статистически значимой динамики – в Гр. 2.

Рис. 3. Динамика показателей качества жизни и проявлений климактерического синдрома.



При оценке качества жизни по шкале SF-36 «восприятие общего состояния здоровья» улучшилось у 74,6% в Гр. 1, у 56,9% – в Гр. 2; «физическое функционирование» – на 67,4% в Гр. 1, на 57% – в Гр. 2; «психическое здоровье» – на 87,2% в Гр. 1, на 56,1% – в Гр. 2. У 42,2% выявлены вегетативные проявления патологического климактерия – приливы, чувство жара. Ни одна из пациенток не получала заместительную гормональную терапию. Основными причинами отказа от данного вида патогенетического лечения были:

- Наличие противопоказаний.
- Нежелание женщины.
- Отсутствие информации у пациентки о возможности получения данного вида терапии.

В Гр. 1 частота проявлений снизилась на 54%, в Гр. 2 статистически значимых изменений не отмечено (рис. 3).

Побочных явлений ни у одной из пациенток Гр. 1 не выявлено.

### Заключение

Таким образом, анализ литературных данных (табл. 4) и результатов клинических исследований позволяет утверждать, что применение Дибикора в комплексной терапии СД типа 2 будет способствовать не только улучшению гликемического контроля, но и профилактике макро- и микрососудистых диабетических осложнений.

Добавление препарата Дибикор® в комплексную терапию женщинам, находящимся в перименопаузальном периоде и больным МС, способствует улучшению показателей углеводного обмена (без увеличения дозы основных препаратов), липидного спектра крови, АД, а также показателей качества жизни и регрессу патологических симптомов климактерического синдрома.

Таблица 4. Положительные эффекты таурина при осложнениях и проявлениях СД [15]

Вид осложнения СД или «точка воздействия»	Влияние таурина
Дисфункция эндотелия и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы	Препятствует образованию конечных продуктов гликозилирования • Уменьшает содержание альдегидов → окисленные ЛПНП ↓ • Уменьшает содержание HClO → окисленные ЛПНП ↓, NO ↑ • ХС ЛПНП ↓ • Подавляет апоптоз эндотелиальных клеток • Предотвращает ↑ VCAM-1, ICAM-1 → взаимодействие лейкоцитов и эндотелия ↓ • Подавляет Vcl-2 ↓ → апоптоз ↓
Диабетическая ретинопатия и катаракта	• Окислительный стресс ↓ → предотвращение ↓ активности Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФазы • Предупреждает ↑ VEGF → функция сосудов сетчатки • Окислительный стресс ↓ • Предупреждает карбонилирование белков
Диабетическая нефропатия	• ТФР-β ↓ → предупреждает фиброз • Подавляет каскад MAPK, STAT3 → рост клеток • Цитохром P-450 2E1 ↓ → окислительный стресс ↓