

УДК 618.173:616-008.9-08(045)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА «ЛЕДИБОН» ПРИ МЕНОПАУЗАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф.***ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения России», Саратов, e-mail: Stolyarova.ulyana@yandex.ru*

К заболеваниям климактерического периода относится менопаузальный метаболический синдром (ММС), включающий тканевую инсулинорезистентность, дислиппротеинемиию, абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию и ряд других нарушений. Приводятся результаты исследования клинической эффективности препарата «Тиболон» («Ледибон») при ММС у 46 женщин в сравнении с 24 пациентками менопаузального периода без признаков ММС. Выявлена взаимосвязь показателей ЭХО-КГ у пациенток с ММС и нарушениями кардио- и гемодинамики с изменениями липидного спектра крови, уровнем гипергликемии и показателями абдоминального ожирения. Установлено, что Ледибон оказывает выраженное позитивное действие на клинико-метаболические и гемодинамические показатели, улучшает ближайший и отдаленный прогноз при ММС. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования тиболона (Ледибон) при ММС.

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, Ледибон, Тиболон**LEDIBON USE AT THE MENOPAUSAL METABOLIC SYNDROME****Stolyarova U.V., Khvorostukhina N.F.***Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: Stolyarova.ulyana @ yandex.ru*

To diseases of menopause include menopausal metabolic syndrome (MMS), including tissue insulin resistance, dyslipoproteinemia, abdominal obesity, high blood pressure and other disorders. The results of the study of clinical efficacy of tibolone (Ledibon) for MMS in 46 women, compared with 24 patients without symptoms MMS. The correlation between the indicators of echocardiogram in patients with MMS and impaired cardiac and hemodynamic changes in lipid profile, the level of hyperglycemia and indicators of abdominal obesity. Found that Ledibon has expressed a positive effect on clinical and metabolic and hemodynamic parameters, and improves short-term and long-term prognosis for MMS. The findings suggest the feasibility of using tibolone (Ledibon) at MMS.

Keywords: menopausal metabolic syndrome, ledibon, tibolone

Менопаузальный метаболический синдром (ММС) является сегодня предметом пристального внимания ученых и врачей. Это связано с высокой распространенностью данного симптомокомплекса, риском возникновения сосудистых и диабетических осложнений [1, 2, 4, 5, 6]. Термин «метаболический синдром» был впервые введен в научный обиход Henefeld M. и Leonhardt W. в 1980 г. Ранее это состояние было известно под названиями «метаболический трисиндром» (Camus J.P., 1966) и «синдром избыточности» (Mehnert H., 1968). В 1988 г. Reaven G.M. предложил определение «метаболический синдромом X», включив в это понятие тканевую инсулинорезистентность, дислиппротеинемиию, абдоминальное ожирение и артериальную гипертензию (АГ). И лишь в конце 90-х годов прошлого столетия клиницистами начала обсуждаться проблема менопаузального метаболического синдрома (ММС). Значительно выше сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС [1, 9, 10]. Наличие ММС в 3–6 раз повышает риск развития как сахарного диабета (СД) 2-го типа, так и артериальной гипертензии (АГ) [1,7,10]. Дефицит эстрогенов приводит к развитию множества патологических состояний у пациенток менопаузального

периода: сердечно-сосудистые заболевания, психоэмоциональные нарушения, урогенитальные проблемы и т.д.

В настоящее время имеются доказательные данные, свидетельствующие о том, что ЗГТ является эффективным и безопасным средством для лечения менопаузальных симптомов и профилактики долговременных дегенеративных заболеваний, таких как остеопоротические переломы, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, а также для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности в четко обозначенной популяции женщин (в период ранней постменопаузы) [3, 4, 5, 7, 9, 10].

При обследовании женщин с менопаузальным метаболическим синдромом чаще всего выявляются нарушение толерантности к углеводам или сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания и абдоминальное ожирение. Поэтому при выборе лекарственных средств для проведения долгосрочной терапии ММС крайне важно тщательно анализировать не только наличие и степень метаболических нарушений, но наличие различной сопутствующей патологии [2, 3, 5, 9].

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) является наиболее эффективным

и экономически выгодным фармакологическим методом профилактики и лечения ПМС.

Цель исследования: изучение клинической эффективности тиболона (Ледибон) при ММС.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 70 пациенток, находящихся в менопаузальном периоде в возрасте 48–60 ($56,14 \pm 0,44$ лет) лет с продолжительностью менопаузы от 2 до 9 ($5,97 \pm 0,34$ лет) лет. Основную группу составили 46 пациенток с наличием ММС, группу сравнения – 24 пациентки без признаков метаболического синдрома.

Критериями включения в исследование пациенток основной группы явились: наличие индекса массы тела (ИМТ) более 28 кг/м^2 , объем талии (ОТ) более 82 см, соотношение объема талии к объему бедер (ОБ) $\text{ОТ/ОБ} > 0,8$, СД 2 типа, уровень глюкозы крови натощак выше $6,7 \text{ ммоль/л}$, уровень гликолизированного гемоглобина (HbA1c) более 7%.

Длительность заболевания СД у пациенток не превышала 7 лет, дебют его совпал с началом климактерического периода. У всех больных стадия заболевания соответствовала компенсации (34%) или субкомпенсации (66%). У 12 пациенток СД был впервые выявлен в процессе обследования. Диагноз «СД 2 типа» устанавливали на основании классификации и критериев ВОЗ. Осложнения СД были выявлены у 14 (30,4%) женщин в виде микроангиопатии, а у 11 (23,9%) – полинейропатии. Уровень гликированного гемоглобина в среднем по группе составил $8,24 \pm 0,36\%$. До включения в исследование 20 женщин получали сахароснижающую терапию препаратами из группы производных сульфанилмочевины (глибенкламид, глимепирид).

Сердечно-сосудистая патология имела место в 100% случаев: у 39 (84,8%) пациенток констатирована артериальная гипертензия, у 12 (26%) – ИБС, у 29 (63%) – атерогенная дислипидемия III типа, у 17 (37%) – IV типа.

Тип дислипидемии определялся согласно классификации дислипидемий по Фридериксону, принятая ВОЗ (табл. 1)

Таблица 1

Классификация дислипидемий по Фридериксону, принятая ВОЗ

Тип дислипидемии	Повышение содержания липопротеидов	Повышение содержания липидов	Риск развития атеросклероза
I	Хиломикроны	Триглицериды, холестерин	Не повышен
IIa	ЛПНП	Холестерин (может быть в норме)	Резко повышен, особенно коронарных артерий
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	Триглицериды, холестерин	То же
III	ЛПОНП и ремнанты хиломикронов	Триглицериды, холестерин	Значительно повышен, особенно для коронарных и периферических артерий
IV	ЛПОНП	Триглицериды, холестерин (может быть в норме)	Вероятно, повышен для коронарного атеросклероза
VI	Хиломикроны и ЛПОНП	Триглицериды, холестерин	Не ясно

Для диагностики стенокардии проводились: тщательный анализ анамнестических данных и клиническое обследование. Наиболее важным признаком стенокардии напряжения явились возникновение неприятных ощущений в груди во время физической нагрузки и их исчезновение в покое либо после сублингвального применения нитроглицерина. Большинству пациентов для определения ограничений, связанных со стенокардией, проведены неинвазивные методы исследования: проба с физической нагрузкой под контролем ЭКГ (проба считается положительной в отношении ИБС, если возникают типичный для пациента дискомфорт в грудной клетке и/или характерные для ишемии изменения ЭКГ (горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента $ST > 1 \text{ мм}$). Результаты пробы указывали на тяжелое поражение коронарных артерий, если ишемические изменения на ЭКГ отмечались в первые 3 мин нагрузки или сохранялись в течение 5 мин после ее прекращения; глубина депрессии сегмента $ST > 2 \text{ мм}$; во время нагрузки происходило снижение систолического АД (за счет индуцированного ишемией нарушения сократимости); развиваются выраженные желудочковые аритмии или пациентки не могли переносить нагрузку более 2 мин из-за сердечно-легочных ограничений;

стресс-эхокардиография – сочетание физической нагрузки с эхокардиографическим (ЭхоКГ) исследованием позволяло выявить вызванные физической нагрузкой зоны асинергии миокарда (как проявление транзиторной ишемии).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Российской Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» определение концентрации гликогемоглобина должно проводиться у каждого больного диабетом с регулярностью 4 раза в год [2, 5, 7]. При этом определены целевые значения HbA1c, достижение которых позволяет существенно снизить риск возникновения осложнений СД. Практически все национальные диабетические ассоциации, ВОЗ и ВФД (Всемирная федерация диабета – International Diabetes Federation, IDF) рекомендуют поддерживать «строгую» компенсацию углеводного обмена, при которой уровень гликогемоглобина (HbA1c) в крови составлял бы менее 7% и даже ниже 6,5% (при норме 6,0%). Уровень HbA1c определялся с помощью жидкостной хроматографии под давлением (нормальный уровень 4,5–6,2%). У всех пациенток оценивали уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), а также содержание фибриногена

и фибринолитическую активность крови. Исследования параметров кардиогемодинамики проводились с помощью ультразвуковой локации сердца на эхокардиографе фирмы «Toshiba» SSH. Суточное мониторирование систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) проводили с использованием портативного прибора – система суточного мониторирования Labtech ECH-3/ABP (Венгрия).

Ледибон назначался в дозе 2,5 мг 1 раз в день ежедневно в течение 48 недель. Гипогликемическая терапия проводилась препаратом «Метформин» по назначению эндокринолога по уровню глюкозы в крови натощак, дозы препаратов могли варьироваться.

Всем пациентам была рекомендована программа рационального питания для больных СД 2 типа.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование показателей сахара крови, значений показателей гликолизированного гемоглобина, а также соотношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) и динамика индекса массы тела на фоне приема тиболона представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика показателей уровней глюкозы, HbA1c, ИМТ, соотношения ОТ/ОБ на фоне лечения препаратом «Ледибон»

Определяемые параметры	Основная группа, n = 46			Контрольная группа, n = 24
	Исходные показатели	Через 6 мес.	Через 12 мес.	
Глюкоза, ммоль/л	8,02 ± 1,23	7,68 ± 1,02	7,22 ± 0,09*,**	5,45 ± 0,03
HbA1c, %	8,56 ± 1,03	8,03 ± 1,23	7,09 ± 1,42*,**	6,46 ± 2,02
ИМТ, кг/м ²	32,62 ± 2,34	32,12 ± 1,02	31,06 ± 0,24*,**	28,4 ± 1,25
ОТ/ОБ	1,02 ± 0,12*	0,96 ± 0,06*	0,95 ± 0,05*,**	0,81 ± 0,06

Примечания:

* $p < 0,05$ (сравнение с исходными показателями).

** $p < 0,05$ (сравнение с показателями в контрольной группе).

На фоне применения заместительной гормональной терапии тиболоном отмечено достоверно значимое снижение уровней гликемии, HbA1c, ИМТ, соотношения ОТ/ОБ, что свидетельствует о полиэтиологичности

заболевания, значимым звеном которого является снижение уровня эстрогенов.

Различные нарушения липидного спектра крови отмечались у всех обследуемых женщин основной группы (табл. 3).

Таблица 3

Изменения уровня липидов и липопротеидов на фоне применения препарата «Ледибон»

Определяемые параметры	Основная группа, n = 46		Контрольная группа, n = 24
	До лечения	Через 12 месяцев	
Общий ХС, ммоль/л	6,96 ± 0,16	5,86 ± 0,14**	5,79 ± 2,12
ТГ, ммоль/л	3,81 ± 0,02	2,72 ± 0,18	2,01 ± 1,12
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,98 ± 0,24	3,92 ± 0,28*	3,91 ± 0,21
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04 ± 0,04	1,08 ± 0,06	1,33 ± 1,22
Коэффициент атерогенности	5,69 ± 0,31	4,43 ± 0,14*	3,35 ± 0,02

Примечания:

*достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$);

**достоверность различий до и после лечения ($p < 0,01$).

До лечения определялись выраженные нарушения в виде гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и снижения уровня ЛПВП. При применении препарата «Ледибон» в течение 12 месяцев отмечена положительная динамика по всем лабораторным показателям атерогенности. Снижение коэффициента атерогенности с 5,69 до 4,43 (в среднем на 10,7%) свидетельствует о благоприятном воздействии тиболона на снижение уровня липидов и липопротеидов у больных в климактерическом периоде.

У 68% обследованных женщин отмечалось тяжелое течение климактерического синдрома с числом приливов более 15 в сутки. Среди жалоб, предъявляемых пациентками, особое место принадлежит кардио-васкулярным симптомам. Появлению более в области сердца обычно предшествовали признаки дисэнцефальных нарушений в виде темноты в глазах, прилива жара к лицу, рукам, озноба или холодного пота, онемения конечностей, ощущения нехватки воздуха. Такая особая форма кли-

мактерического синдрома, называемая климактерической миокардиодистрофией, наблюдалась у 56% пациенток. Субъективные ощущения подтверждались характерными изменениями биоэлектрической активности миокарда: нарушение периода реполяризации, а также функций автоматизма (бради- или тахикардия), возбудимости (желудочковые экстрасистолы) и проводимости (блокады ножек пучка Гиса). Так, синусовая тахикардия имела место в 68% случаев, желудочковые экстрасистолы регистрировались у 18% больных в начале исследования. Начало подъемов АД в пременопаузальном периоде имело место у 27,6% женщин. Присоединение климактерического синдрома к развившейся в пременопаузальном периоде АГ заметно ухудшало ее течение. На фоне лечения тиболоном значительно снизились признаки диэнцефальных нару-

шений (на 87%), частота синусовых тахикардий через год лечения составила 34%, а желудочковые экстрасистолы регистрировались у 14,5% пациенток.

При оценке показателей эхокардиографии выявлены достоверные отличия между показателями ЭХО-КГ (конечный диастолический размер левого желудочка, конечный систолический размер левого желудочка, толщина задней стенки ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, конечный диастолический и конечный систолические объемы, масса миокарда и фракция выброса) у женщин менопаузального возраста без метаболического синдрома от таковых показателей у женщин в основной группе.

На фоне терапии препаратом «Ледибон» отмечена тенденция в улучшении данных показателей, по ряду критериев – статистически значимая (табл. 4)

Таблица 4

Изменение параметров кардио- и гемодинамики на фоне терапии Ледибон

Параметры	Контрольная группа, n = 24	Основная группа, n = 46	
		До лечения	Через 12 мес.
Конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), см	4,52 ± 1,17	5,84 ± 0,04	5,44 ± 0,42*
Конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ), см	2,97 ± 1,41	3,95 ± 0,43	3,64 ± 0,22*
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,90 ± 0,02	0,96 ± 0,06	0,92 ± 0,04**
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,94 ± 0,05	1,32 ± 0,04	1,24 ± 0,07*
КД об (мл)	130,4 ± 5,31	136,2 ± 3,14	133,1 ± 0,64*
КС об (мл)	45,5 ± 0,34	48,6 ± 3,04	46,9 ± 1,83
Масса миокарда ЛЖ, г	128 ± 8,4	133,4 ± 8,6	131,2 ± 6,4
Фракция выброса, %	60,2 ± 2,06	54,7 ± 6,3	56,5 ± 2,78*

Примечания:

* достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$)

** достоверность различий до и после лечения ($p < 0,01$).

Сопоставление данных эхокардиографических показателей со значениями HbA1c и индексом ОТ/ОБ, уровнем общего холестерина и гликемии позволило установить высокую степень их корреляции, что свидетельствует о взаимосвязи гипертрофии миокарда и метаболизмом липидов и углеводов у пациенток менопаузального возраста с метаболическим синдромом.

Выводы

1. Использование препарата «Ледибон» при менопаузальном метаболическом синдроме в течение 12 недель положительно влияет на показатели гликемического профиля, что, в свою очередь, приводит к снижению индекса массы тела и уменьшению соотношения объема талии к объему бедер.

2. Заместительная гормональная терапия тиболоном выявила положительное влияние его на атерогенные показатели крови: снижение общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, снижение коэффициента атерогенности, повышение уровня липопротеинов высокой плотности.

3. Изменения показателей ЭХО-КГ у пациенток с ММС свидетельствуют о взаимосвязи нарушений кардио- и гемодинамики с изменениями липидного спектра крови, уровнем гипергликемии и показателями абдоминального ожирения (индекс массы тела и соотношение объема талии к объему бедер).

4. На фоне длительной терапии Ледибон отмечаются положительные изменения параметров кардио- и гемодинамики.

Список литературы

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. – СПб: Изд-во СПбГМУ, 1999. – С. 208.

2. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. Метаболический синдром, сахарный диабет / В.В. Долгов, А.В. Селиванова, А.П. Ройтман, К.А. Щетникович, А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.В. Ильин. – М. Тверь: ООО Изд-во «Триада», – 2006. – С. 128.

3. Мамедов М.Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемий: пособие для врачей. –М.: Изд-во Пфайзер, 2007. – С. 47–53.

4. Мамедов М. Н. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. – М.: Мультипринт, 2005. – С. 37–41.

5. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: пособие; под ред. Р.Г. Оганова, М.Н. Мамедова. – М.: Медицинская книга, 2007. – С. 14–17.

6. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 224.

7. Молекулярная эндокринология / под ред. Д. Брюса Вайнтрауба – М.: Медицина, 2003. – С. 277–291.

8. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2006. – С. 452.

9. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 3. – С. 32–38.

10. Jordan J., Yumuk V., Schlaich M., Nilsson P.M., Zahorska-Markiewicz B., Grassi G., Schmieder R.E., Engeli S., Finer N. / Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension // J. Hypertens. – 2012. – june; 30(6). – P. 1047–55.

References

1. Almazov V.A., Blagosklonnaya Ya.V., Shlyaxto E.V., Krasil'nikova E.I. Metabolicheskij serdechno-sosudistyj sindrom. SPb: Izd-vo SPbGMU, 1999. pp. 208.

2. Dolgov V.V., Selivanova A.B., Rojzman A.P., Shhetnikov K.A., Ametov A.C., Demidova T.Yu., Il'in A.B. Laboratornaya diagnostika narushenij obmena uglevodov. Metabolicheskij sindrom, saxarnyj diabet. M. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada». 2006. pp. 128.

3. Mamedov M.N. Shkola po diagnostike i lecheniyu giperlipidemij (Posobie dlya vrachej). M.: Izd. Pfajzer, 2007. pp. 47–53.

4. Mamedov M.N. Shkola po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma. M.: Mul'tiprint, 2005. pp. 37–41.

5. Shkola po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma/posobie pod redakciej Oganova R.G., Mamedova M.N. – M.: Medicinskaya kniga, 2007. pp. 14–17.

6. Metabolicheskij sindrom / Red. G.E. Rojtberg. M.: MEDpress-inform, 2007. pp. 224.

7. Molekulyarnaya e'ndokrinologiya. Pod redakciej Bryusa D. Vajntrauba M.: Medicina, 2003. pp. 277–291.

8. Ozhirenie: e'tiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty /pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. M.: MIA, 2006. pp. 452.

9. Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolicheskij sindrom // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2003. no. 3. pp. 32–38.

10. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N. / Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension // J. Hypertens, 2012, june; 30(6), pp. 1047–55.

Рецензенты:

Архангельский С.М., д.м.н., профессор, главный врач, ГУЗ «Перинатальный центр», г. Саратов;

Василенко Л.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 18.03.2013.