

© Н. П. Гаврилова, Н. А. Татарова, 2013  
УДК 618.173-056.52-085:615.256.5

**Н. П. Гаврилова**

**Н. А. Татарова**

докт. мед. наук

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

## Опыт применения заместительной гормональной терапии и Урсофалька в коррекции менопаузного метаболического синдрома

**Цель исследования** — разработка программы ведения пациенток с менопаузным метаболическим синдромом и холестазаом, выявление эффективности Фемостона в сочетании с Урсофальком. Под наблюдением находилась 71 женщина с климактерическим синдромом, ожирением и холестазаом. Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование, измерен модифицированный менопаузный индекс (ММИ) до лечения и спустя 6 мес. Получены позитивные изменения нейроциркуляторных симптомов, липидного спектра, статистически значимое снижение уровня трансаминаз и ММИ, показатели коагулограммы остались практически неизменными. Фемостон и Урсофальк положительно воздействуют на проявления климактерического синдрома, нормализуют липидный профиль, оказывая позитивное влияние на гепатобилиарную систему. Целесообразно назначать эти препараты пациенткам с менопаузным метаболическим синдромом и холестазаом.

**Ключевые слова:** менопаузный метаболический синдром, Фемостон, Урсофальк

К сожалению, старение является неизбежным биологическим процессом. Треть своей жизни современная женщина проводит в перименопаузном периоде. При этом она ведет активную профессиональную и личную жизнь, следовательно, качество жизни, должно, по возможности, оставаться на высоком уровне. В последние годы было проведено немало исследований, посвященных качеству жизни женщин в перименопаузном периоде. Исследование физиологического старения женщин остается актуальной проблемой. Это связано и с увеличением продолжительности жизни, и с возрастающей ролью женщины в обществе, а также с увеличением числа климактерических расстройств, их разнообразных проявлений [1]. К одному из них относится метаболический синдром [2], который в последние годы привлекает пристальное внимание эндокринологов, гинекологов, кардиологов, врачей общей практики, что обусловлено, в первую очередь, широким распространением данного симпто-

комплекса в популяции — от 10,6% в Китае до 24% в США [3]. Сопутствующая патология, возникающая в этот период жизни женщины, не является противопоказанием к заместительной гормональной терапии (ЗГТ), основным принципом которой является индивидуальный подбор средств и дозировки [4].

Женщины с нарушением обмена жиров и/или углеводов, с развившимся менопаузным метаболическим синдромом (ММС), как правило, исключаются из протоколов коррекции климактерических нарушений. Это связано с относительными или абсолютными противопоказаниями, а также с предубеждением, что препараты для ЗГТ провоцируют дальнейшее нарушение обмена веществ, в частности ожирение, в то время как грамотно подобранная комплексная терапия способна оказать положительный эффект [5].

Лекарственные средства для ЗГТ, принимаемые перорально, оказывают протективное действие на липидный спектр крови: при первичном пассаже через печень они влияют на синтез белкового компонента липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), что снижает коэффициент атерогенности [6, 7]. Однако они же увеличивают уровень триглицеридов [8, 9].

Надежда Петровна Гаврилова  
e-mail: nadushenka1@yandex.ru

Для нивелирования негативных эффектов на липидный спектр крови, вызванных как дефицитом эстрогенов, так и применением ЗГТ, в последние годы стали использовать лекарственные средства на основе урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [10]. В ходе нескольких исследований было доказано, что на фоне приема УДХК снижается уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови [11]. В исследовании G. Gabezas (2004) была показана высокая эффективность комбинированного применения УДХК и статинов у пациентов с первичной гиперхолестеринемией [12].

Учитывая имеющиеся данные об эффективности применения УДХК в терапии нарушений липидного обмена, логично назначать препараты УДХК в комплексной терапии проявлений климактерического синдрома и ММС.

Поднимая вопрос об индивидуальном подходе к ЗГТ, стоит вспомнить, что женщинам с заболеваниями желчевыводящих путей, как правило, не назначают эстрогенсодержащие препараты. Следовательно, большая группа пациентов страдает от проявлений климактерического синдрома, которые не корректируются. Это убеждение основано на описанных в литературе данных о повышении концентрации холестерина в желчи и его преципитации, повышении литогенности желчи путем ингибирования синтеза желчных кислот [13]. Таким образом, терапией выбора у пациенток с климактерическим синдромом, страдающих холестазом (или сладж-синдромом), является ЗГТ и УДХК.

Цель исследования — разработка комплексной программы поэтапной тактики ведения пациенток с ММС и холестазом (сладж-синдромом), выявление эффективности применения низкодозированной ЗГТ в сочетании с Урсофальком.

### Материалы и методы

Было проведено нерандомизированное не-плацебо-контролируемое проспективное сравнительное клиническое исследование с участием 71 женщины 43—56 лет с явлениями климактерического синдрома, ожирением и холестазом. Обследование включало общепринятые клинические, лабораторные, инструментальные, ультразвуковые методы исследования, определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, глюкозы натощак, липидограммы после 14-часового ночного голодания, трансаминаз, щелочной фосфатазы,

билирубина общего, прямого и непрямого, коагулограммы. Антропометрические исследования включали данные о росте, массе тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), соотношении ОТ/ОБ. Степень тяжести климактерического синдрома оценивали с помощью модифицированного менопаузного индекса (ММИ), предложенного Уваровой в 1983 г.

Критерии включения были следующими:

- перименопаузный возраст (43—56 лет);
- постменопауза не менее одного года;
- наличие абдоминального ожирения, индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 26$  кг/м<sup>2</sup>, ОТ  $\geq 88$  см, коэффициент ОТ/ОБ  $\geq 0,85$ ;
- наличие холестаза, гиперхолестеринемии;
- отсутствие конкрементов в желчном пузыре, возможно сладж-синдром;
- отсутствие ЗГТ в течение трех предшествующих исследованию месяцев;
- согласие пациенток на принятие участия в исследовании;
- отсутствие противопоказаний для терапии.

Критерии исключения:

- сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, способные оказать влияние на изучаемые показатели;
- недавно перенесенные хирургические вмешательства;
- перенесенный инфаркт миокарда;
- онкологические заболевания;
- патология молочных желез;
- калькулезный холецистит;
- ЗГТ в течение 12 мес до начала исследования;
- прием каких-либо других гормональных препаратов;
- отказ женщины от участия в исследовании.

Пациентки принимали в течение полугода циклический комбинированный препарат «Фемостон», (в упаковке — 28 таблеток): первые 14 штук — с 2 мг 17 $\beta$ -эстрадиола, а оставшиеся 14 штук — с комбинацией 2 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. Одновременно с началом ЗГТ они принимали препарат «Урсофальк» (8 мг/кг массы тела). Длительность курса лечения составила 6 мес.

### Результаты и обсуждение

На фоне проводимого лечения был отмечен положительный эффект, который выражался в значительном уменьшении количества и выраженности приливов жара, снижению выраженности других нейроциркуляторных симптомов, нормализации настроения и повышении жиз-

## Динамика показателей у пациенток с менопаузным метаболическим синдромом

Показатель	До лечения	Через 6 мес терапии
ММИ, баллы	45,52±1,27	36,13±1,24*
Масса тела, кг	79,68±0,95	79,24±0,92**
Общий холестерин, ммоль/л	6,02±0,08	5,39±0,07*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,04	1,59±0,03*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,38±0,07	2,98±0,06*
Коэффициент атерогенности	3,74±0,18	2,48±0,08*
Триглицериды, ммоль/л	1,96±0,12	1,46±0,08*
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,68±0,11	4,34±0,09*
АЛТ, ед/л	26,68±1,02	18,58±0,90*
АСТ, ед/л	20,49±0,85	17,07±0,67*
Щелочная фосфатаза, ед/л	150,32±6,15	107,56±5,62*
Билирубин общий, мкмоль/л	9,37±0,52	7,04±0,36*
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,76±0,12	1,28±0,09*
Билирубин непрямо́й, мкмоль/л	7,61±0,43	5,76±0,30*
Протромбиновый индекс, %	95,3±1,72	94,28±1,10**
Фибриноген, г/л	2,82±0,06	2,73±0,06**
Тромбиновое время, с	16,59±0,18	16,45±0,13**

\* $p < 0,05$  — разница показателей статистически значима; \*\* $p > 0,05$  — разница показателей статистически не значима

ненного тонуса. Было получено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение ММИ с 45,52±1,27 (до лечения) до 36,13±1,24 балла (после лечения). Значительного изменения массы тела на протяжении исследования выявить не удалось, хотя обнаружена тенденция к снижению: средняя масса тела до начала терапии 79,6±0,95 кг, после — 79,24±0,92 кг ( $p > 0,05$ ). К концу терапии были выявлены статистически значимые изменения в липидном спектре пациенток. Так, общий холестерин после лечения стал достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем до него: 5,39±0,07 по сравнению с 6,02±0,08 ммоль/л. Уровень триглицеридов также снизился с 1,96±0,12 до 1,46±0,08 ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Произошло статистически значимое повышение концентрации ЛПВП с 1,37±0,04 до 1,59±0,03 ммоль/л ( $p < 0,05$ ), при этом уровень ЛПНП понизился с 3,38±0,07 до 2,98±0,06 ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Коэффициент атерогенности также достоверно снизился с 3,74±0,18 до 2,48±0,08 ( $p < 0,05$ ). Проводимая терапия оказала положительное влияние на уровень трансаминаз: уровень АЛТ снизился с 26,68±1,02 до 18,58±0,9 ед/л, АСТ — с 20,49±0,85 до 17,07±0,67 ед/л ( $p < 0,05$ ). Концентрация щелочной фосфатазы снизилась с 150,32±6,15 до 107,56±5,62 ед/л ( $p < 0,05$ ). Исследование уровня билирубина и его фракций выявило статистически значимое снижение концентрации общего билирубина в крови с 9,37±0,52 до 7,04±0,36 мкмоль/л, прямого би-

лирубина — с 1,76±0,12 до 1,28±0,09 мкмоль/л, непрямого — с 7,61±0,43 до 5,76±0,3 мкмоль/л. Проводимая терапия не оказала достоверного влияния на компоненты свертывающей системы крови, — протромбиновый индекс, фибриноген, тромбиновое время остались практически неизменными ( $p > 0,05$ ), *таблица*.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что Фемостон в сочетании с Урсофальком оказывают многогранное воздействие на проявления климактерического синдрома, при этом они нормализуют липидный профиль пациенток, оказывая положительное влияние на гепатобилиарную систему.

### Выводы

Выбор препарата для заместительной гормональной терапии должен иметь строго индивидуальный подход. Особенно это касается данных жирового и углеводного обмена. Экзогенные и эндогенные гормоны способны значительно изменять уровень метаболизма, причем это влияние может иметь двоякий характер. Изучив особенность взаимодействия Фемостона и Урсофалька, их синергическое действие на уровень липидов крови, положительное влияние на состояние пациенток с некоторыми заболеваниями гепатобилиарной системы, целесообразно назначать комбинацию этих препаратов пациенткам с менопаузным метаболическим синдромом и холестаза́м.

## Литература

1. Тарасова М. А., Ярмолинская М. И. Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе: Практич. пособие для врачей / Под ред. Э. К. Айламазяна. СПб.: Н-Л, 2011. С. 5–6.
2. Репина М. А., Кузьмина-Крутецкая С. Р. Метаболический синдром у женщин: Метод. рекомендации / Под ред. Э. К. Айламазяна. СПб.: Н-Л, 2011. С. 6–7.
3. Мамедов М. Н., Оганов Р. Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома // Кардиология. 2004. № 9. С. 15.
4. Кузнецова И. В., Якокутова М. В. Влияние различных режимов заместительной гормональной терапии на показатели углеводного и липидного обмена // Гинекология. 2006. Т. 8. № 5–6. С. 3.
5. Григорян О. Р., Андреева Е. Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Альтернативные и дополнительные методы терапии в климактерии (обзор литературы) // Гинекология. 2011. Т. 13. № 3. С. 4–7.
6. Trigatti B. L., Krieger M., Rigotti A. Influence of the HDL receptor SRB-1 on lipoprotein metabolism and atherosclerosis // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. 2003. Vol. 23. P. 1732–1738.
7. Jansen H., Verhoeven A. J. M., Sijbrands J. G. Hepatic lipase: a pro- or anti-atherogenic protein? // Lipid. Res. 2002. Vol. 43. 1352–1362.
8. Yasui T., Umino Y., Takikawa M. et al. Effects of postmenopausal hormone therapy every day and every other day on lipid levels according to difference in body mass index // Menopause. 2005. Vol. 12 (2). P. 223–231.
9. Беляков Н. А., Сеидова Г. Б., Чубриева С. Ю., Глухов Н. В. Метаболический синдром у женщин. СПб.: МАПО, 2005. С. 274.
10. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Белоусова Л. Н., Петренко В. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2008. № 2. С. 92–96.
11. Селиверстов П. В., Скворцова Т. Э., Сафроненкова И. Г. Влияние препарата «Урсофальк» на состояние гепатобилиарной системы и микробиоценоз кишечника у пациентов с желчнокаменной болезнью // Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2009. № 1 (30).
12. Gabesaz G. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial // Rev. Clin. Esp. (Spain). 2004. Vol. 204. (iss. 12). P. 632–S.
13. Симаненков В. И., Саблин О. А., Лутаенко Е. А., Ильчишина Т. А. Возможность применения урсодезоксихолевой кислоты (препарата «Урдокса») при дискинезиях желчевыводящих путей // Гастроэнтерология СПб. 2010. № 2–3. С. 23–26.

**N. P. Gavrilova, N. A. Tatarova**

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

**Expierience of use of hormone replacement therapy and Ursolfalk  
in the correction of menopausal metabolic syndrome**

Research objective: Development of a program of follow-up for women with menopausal metabolic syndrome and cholestasis; determination of the effectiveness of the Femoston in combination with Ursolfalk. 71 women with climacteric syndrome, obesity and cholestasis were under observation; a comprehensive clinical and laboratory examination was carried out, measurement of modified menopausal index (MMI) before treatment and after 6 months. Positive changes in neurocirculation symptoms and lipid profile were obtained, a statistically significant reduction in transaminases and MMI, the coagulation parameters remained virtually unchanged. The Femoston and Ursolfalk positively influence the climacteric syndrome; normalize lipid profile, having positive influence on the hepatobiliary system. It is appropriate to prescribe these medicines to the patients with menopausal metabolic syndrome and cholestasis.

**Key words:** menopausal metabolic syndrome, Femoston, Ursolfalk