

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРИМЕНЕНИЕ СИОФОРА (МЕТФОРМИНА) В ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ В СТАЦИОНАРЕ

В.Б. Максименко, Г.Н. Провоторова, Д.И. Лахин, И.А. Волкорезов, В.П. Ли, В.И. Сухинин, С.М. Рябова

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко
МУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Липецка»*

Резюме

Цель. Оценить эффективность лечения сиофором гиперурикемии и других проявлений метаболического синдрома (МС) у больных подагрой в стационарных условиях.

Материал и методы. Обследовано 50 больных подагрой муж. ; средний возраст 54,5 ± 2,0 года. Диагноз подагры был установлен согласно рекомендациям S. Wallace с соавт.. МС диагностировали по общепризнанным критериям. Всем больным при поступлении и по завершении курса стационарного лечения проводили соматометрическое обследование: рост, вес; окружности: талии, бедер; измеряли толщину кожно-жировой складки над трицепсом. Подсчитывали индекс массы тела (ИМТ) и индекс окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Измеряли артериальное давление (АД). В крови определяли концентрацию мочевой кислоты, триглицеридов, холестерина, глюкозы, креатинина и мочевины. В группу больных, пролеченных сиофором (13 чел.), включались пациенты, не получавшие противоподагрической терапии и не имевшие противопоказаний. Доза сиоформа 500-1500 мл/сут, длительность лечения — 10-12 дней.

Результаты. В группе больных подагрой с МС частота гиперурикемии составила 72,9%. Установлена корреляционная связь концентрации МК, с одной стороны, соматических и лабораторных проявлений МС, — с другой. Стационарное лечение подагры сиофором сопровождалось достоверным уменьшением концентрации мочевой кислоты, а также тенденцией к снижению уровней триглицеридов и холестерина. Соматометрические признаки МС практически не изменились.

Заключение. Применение сиофора в стационаре — необходимый начальный этап длительной терапии подагры средствами, уменьшающими инсулинорезистентность. Задачи этого этапа — подбор эффективной дозы препарата, определение его переносимости, выяснение возможности коррекции других признаков МС.

Ключевые слова: подагра, метформин, сиофор, мочевая кислота, метаболический синдром

Распространенность метаболического синдрома (МС) в популяции, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 20% [11]. Частота сочетания трех признаков МС у городского населения — 8,9%; у муж. 8,4% и у жен. 9,4% [8]. У больных подагрой частота МС достигает 67,8% [2, 4]. Степень гиперурикемии нарастает в связи с увеличением выраженности отдельных признаков МС, напри-

мер, избытка веса, а также с возрастанием числа этих признаков. У больных подагрой без МС уровень гиперурикемии достоверно ниже, чем при его наличии [4]. В литературе имеются доказательства эффективности лечения подагры путем воздействия на инсулинорезистентность тканей с помощью сиофора (метформина). В результате шестимесячного применения сиофора у больных подагрой достоверно снижалась концентрация мочевой кислоты в крови и уменьшалась выраженность суставного синдрома [2].

Метформин, относящийся к бигуанидам, тради-

ционно применяется для лечения сахарного диабета. Наряду с этим известны положительные эффекты сиофора в лечении ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии, т.е. основных проявлений МС. К началу настоящего исследования сведения об эффективности препарата в лечении гиперурикемии и подагры отсутствовали.

Цель настоящего исследования: изучить частоту МС у больных подагрой и оценить эффективность лечения сиофором гиперурикемии и других проявлений МС в стационарных условиях.

Материал и методы

Обследованы 50 муж. с подагрой. Средний возраст больных — $54,5 \pm 2,0$ года (от 25 до 73 лет). Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении ревматологии МУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Липецка» в 2004 — 2006 гг. Пациенты были подразделены на две группы: контрольную, состоявшую из 37 больных подагрой с МС, не получавших лечения сиофором, и основную группу из 13 больных подагрой с МС, получавших сиофор. Диагноз подагры верифицировали на основании критериев S. Wallace с соавт. [14], рекомендованных ВОЗ.

При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, был диагностирован МС, критериями которого является наличие по крайней мере 3^х из следующих признаков: абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см у муж. и > 89 см у жен.); нарушение толерантности к глюкозе (сахар крови $\geq 6,1$ ммоль/л); уровень АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.; дислипидемия: уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л или уровень холестерина —ЛПВП $< 1,04$ ммоль/л для муж. и $< 1,3$ ммоль/л для жен.; уровень гликемии натощак $\geq 6,1$ ммоль/л [9]. Возможны следующие варианты сочетания признаков МС, в том числе латентных форм:

1) избыточная масса тела (ИМТ > 25 кг/м² при окружности талии > 94 см у муж. и > 80 см у жен.), АД $> 140/90$ мм рт.ст. и хотя бы одно из проявлений изолированной умеренной гиперлипидемии (общий холестерин $> 5,0$ ммоль/л, триглицериды $> 2,0$ ммоль/л);

2) избыточная масса тела, артериальная гипертензия (АГ) и комбинированная дислипидемия (общий холестерин $> 5,0$ ммоль/л, триглицериды $> 2,0$ ммоль/л, холестерин-ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л);

3) сахарный диабет (СД) 2 типа или нарушенная толерантность к глюкозе, абдоминальное ожирение и АГ.

В исследование не включались больные, имевшие противопоказания к назначению сиофора: гипоксические состояния (сердечная или дыхательная недостаточность); декомпенсация функций печени и почек; повышенная чувствительность к метформину или другим компонентам препарата,

а также пациенты, получавшие лечение по поводу СД. Во время стационарного лечения больные основной группы не получали противоподагрические лекарственные средства. По мере необходимости им назначались нестероидные противовоспалительные препараты, антигипертензивные и другие средства симптоматического лечения.

Соматометрические методы исследования включали измерение: роста (см); веса (кг); окружностей талии (ОТ) (см) и бедер (ОБ) (см). На основании произведенных измерений подсчитывали индексы: индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²), индекс окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Полученные результаты использовались для оценки физического развития пациентов. Так, по величине ИМТ (норма $19 - 25$ кг/м²) диагностировали избыточную массу тела (ИМТ $25,1 - 29,9$ кг/м²) и ожирение. 1^{ая} степень ожирения — ИМТ $30 - 35$ кг/м², 2^{ая} степень — ИМТ $35,1 - 40$ кг/м², 3^{ая} степень — ИМТ $40,1$ кг/м² и выше. По величине ОТ и индексу ОТ/ОБ определяли абдоминальную форму ожирения (ОТ свыше 102 см, а индекс ОТ/ОБ свыше $1,0$).

Биохимическими методами определяли концентрацию в крови мочевой кислоты; показатели липидного спектра: холестерин суммарный, триглицериды; глюкозу; креатинин, мочевины; активность печеночных ферментов: АлаТ, АсаТ, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы.

К началу данного исследования в литературе отсутствовали данные, указывающие на гипоурикемическое действие сиофора, сведения о котором появились позже [2]. В связи с чем эмпирический выбор дозы сиофора основывался на диагностике степени абдоминального ожирения. Сиофор назначали при избыточной массе тела — 500 мг/сут, при ожирении 1^{ой} и 2^{ой} степеней — 1000 мг/сут, при ожирении 3^{ей} степени — 1500 мг/сут. Средний курс стационарного лечения составил $10 - 12$ дней. Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с помощью программы Microsoft Excell. Подсчитывали величину средней, ошибки средней, коэффициент парной линейной корреляции. Достоверность различий изученных показателей в контрольной и опытной группах определяли по критерию Стьюдента.

Результаты

Динамика гиперурикемии при лечении подагры и МС сиофором. Гиперурикемия была обнаружена у 27 ($72,9\%$) больных подагрой и МС при поступлении в стационар. У пациентов контрольной группы концентрация мочевой кислоты колебалась от 335 до $846,6$ мкмоль/л. Уровень мочевой кислоты достоверно коррелировал с концентрацией в крови триглицеридов, холестерина, глюкозы, креатинина и мочевины, причем с холестерином установлена отрицательная зависимость (табл.1).

Таблица 1

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ КООНЦЕНТРАЦИИ
МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ С НЕКОТОРЫМИ
БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРОВИ
БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ ДО ЛЕЧЕНИЯ СИОФОРОМ

	Триглицериды	Холестерин	Глюкоза	Креатинин	Мочевина
Мочевая кислота	0,352**	-0,361**	0,423**	0,654**	0,402**

xx – $\rho \leq 0,05$

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИОФОРОМ
НА КОНЦЕНТРАЦИЮ В КРОВИ НЕКОТОРЫХ
БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Показатель	До лечения, n=13	После лечения, n=13	% по отношению к исходному
Мочевая кислота (мкмоль/л)	481,2 ± 2,4	356,6 ± 28,9***	74,1
Триглицериды (ммоль/л)	2,46 ± 0,25	1,98 ± 0,2	80,5
Холестерин (ммоль/л)	5,4 ± 0,2	4,9 ± 0,2	90,7
Креатинин (мкмоль/л)	96 ± 5,7	96 ± 4,2	100
Мочевина (ммоль/л)	6,4 ± 0,5	6,9 ± 0,9	107,8

xxx – $\rho \leq 0,001$

В результате проведенного лечения 13 больных сиофором концентрация мочевой кислоты снизилась у них на 25,9% (табл.2), у 81,8 % пациентов она достигла уровня в 416,5 – 202,3 мкмоль/л. В основной группе урикемия после лечения сиофором колебалась от 212,2 до 582,9 мкмоль/л. Достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь сохранилась только между концентрациями мочевой кислоты и холестерина ($r = -0,466^*$), тогда как с другими биохимическими показателями достоверной корреляции не было обнаружено.

Динамика показателей дислипидемии при лечении подагры и МС сиофором. Наличие дислипидемии констатировали при обнаружении гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Повышение концентрации триглицеридов в начале исследования было установлено в целом 78,4% обследованных пациентов основной группы, их содержание колебалось от 0,77 до 6,85 ммоль/л. Гиперхолестеринемия была обнаружена у 62,2% обследованных, с колебанием концентрации от 4,1 до 7,1 ммоль/л. Уровень триглицеридов был достоверно связан с особенностями физического развития пациентов с подагрой и МС: установлена достоверная положительная корреляция концентрации триглицеридов в крови с весом ($r = 0,429^*$), ИМТ ($r = 0,352^*$), ОТ ($r = 0,265^*$), ОБ ($r = 0,265^*$), ОТ/ОБ ($r = 0,250^*$).

Можно предположить, что определяющим фактором является степень развития жировой ткани,

на что указывает положительная корреляция с ОТ, ОБ, индексом ОТ/ОБ, а также с толщиной кожно-жировой складки над трицепсом ($r = 0,336^*$).

В результате стационарного лечения метформином концентрация триглицеридов в сыворотке крови снизилась на 19,5%, (табл. 2), однако это снижение было статистически недостоверным. Нормальные значения триглицеридемии были получены у 78,9% пациентов основной группы, с колебаниями их концентрации в крови от 0,88 до 3,61 ммоль/л. После лечения сиофором концентрация триглицеридов достоверно коррелировала только с ОТ больных ($r = 0,494^*$).

Лечение сиофором также сопровождалось снижением уровня холестеринемии на 9,3% (статистически недостоверно). При этом нормохолестеринемия определялась только у 72,7% пациентов с колебаниями его концентрации в группе от 4,4 до 6,4 ммоль/л.

Динамика избыточной массы тела и ожирения у больных подагрой и МС. У всех больных при поступлении в стационар выявлялась избыточная масса тела или ожирение. Данный критерий был одним из основных при диагностике МС (табл.3). Избыточная масса тела обнаружена у 35,1%, а ожирение у 64,9% пациентов. Величина ОТ была достоверно связана с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови ($r = -0,436^*$) и триглицеридов ($r = 0,494^*$). Стационарное лечение сиофором не оказало достоверного влияния на уровень физического развития больных подагрой и МС.

Динамика артериальной гипертензии у больных подагрой и МС. При поступлении в стационар АГ была обнаружена у 75,7% больных подагрой и МС (табл. 3). При этом имелась достоверная корреляция между систолическим АД и диастолическим АД ($r = 0,693$), и между диастолическим АД и концентрацией триглицеридов ($r = 0,661^{**}$). Наряду с терапией сиофором, все больные подагрой и МС получали антигипертензивные лекарственные средства.

Таблица 3

СОМАТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЕ
ДАВЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ С
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
СИОФОРОМ

Показатели	До лечения, n=13	После лечения, n=13	%
Вес (кг)	97,1 ± 2,9	97,1 ± 3,9	100
ИМТ (кг/м2)	32,5 ± 0,76	31,6 ± 0,9	97,2
ОТ (см)	110,0 ± 2,0	110,8 ± 2,2	100,7
ОБ (см)	114,0 ± 2,0	115,4 ± 2,7	101,2
ОТ/ОБ	0,98 ± 0,03	0,95 ± 0,01	96,9
Систолическое АД (мм рт.ст.)	154,4 ± 4,4	123,0 ± 1,0	79,7
Диастолическое АД(мм рт. ст.)	89,3 ± 1,5***	80 ± 0,***	89,6

*** – $\rho \leq 0,001$

3. Донсков А.С., Балкаров И.М., Голубь Г.В. и др. Клиническое значение индекса массы тела и индекса талия/бедро у пациентов с артериальной гипертензией: связь с уровнем мочевой кислоты. Клин. медиц., 2002, 80, 1, 31-34
4. Елисеев М.С. Синдром инсулинорезистентности при подагре. Автореф. дисс. кмн, М., 2006, 24 с.
5. Кудаева Ф.М. Функциональное состояние почек при подагре. Автореф. дисс. кмн, М., 2006, 14 с.
6. Мадянов И.В., Балаболкина М.И., Григорьев А.А. и др. Гиперурикемия как составляющая метаболического синдрома Х. Проблемы эндокринологии, 1997, 43, 6, 30-32
7. Никитин Ю.П., Ванач И.Г., Шамовский Г.Г. и др. Уровень мочевой кислоты в крови у здоровых и больных ишемической болезнью сердца. Тер. архив, 1987, 59, 5, 115-118
8. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.И.. Распространенность компонентов метаболического синдрома Х в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование). Кардиология, 2001, 41, 9, 37-40.
9. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Шельцына Н.В. и др. Проявления метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертензии с отдельными факторами коронарного риска. Кардиология, 2005, 45, 7, 27-33.
10. Титов В.Н., Творогова М.Г. Мочевая кислота: диагностическое значение и методы исследования. Клин. лаб. диагностика, 1993, 5, 67-72
11. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Артер. гипертенз., 2002, 7, 1, 7-10
12. Grundy S., Hansen B., Smith S. et al. For Conference participants. Report at the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. Circulation, 2004, 109, 551-556
13. Kerkalainen P., Sarlund H., Laakso M. Long – term association of cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension, 1999, 39, 144-150.
14. Wallace S., Robinson H., Masi A. et al. Uk T.-F. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthr. Rheum., 1977, 20, 895 – 900.

Поступила 10.06.07

Abstract

V.B. Maximenko, G.N. Provotorova, D.I. Lahin, I.A. Volkoresov, V.P. Li, V.I. Suhinin, S.M. Ryabova

Siofor (metformin) administration in the treatment of metabolic syndrome in patients with gout in hospital

Objective. To assess efficacy of hyperuricemia and other metabolic syndrome (MS) features treatment with siofor in patients with gout in hospital.

Material and methods. 50 male pts with gout (mean age $54,5 \pm 2,0$ years) were included. Diagnosis of gout fulfilled recommendations of S. Wallace et al [14]. MS was diagnosed according to common criteria. All pts were examined at admission and after completion of hospital treatment. Height, weight, waist and thighs circumference, skin fold thickness above triceps muscle and blood pressure were measured. Body mass index, waist circumference/thighs circumference (WC/TC) index were counted. Uric acid (UA), triglycerides, cholesterol, glucose, creatinine and urea blood concentration was evaluated. 13 pts without contraindications and anti-gout therapy were treated with siofor.

Results. Hyperuricemia was present in 72,9% of gout pts with MS. UA concentration correlated with somatic and laboratory features of MS. Hospital treatment with siofor provided significant decrease of UA concentration and tendency to decrease triglycerides and cholesterol. Somatometric features of MS did not change.

Conclusion. Administration of siofor in hospital is a necessary initial stage of long term gout therapy with medications decreasing insulin resistance. This stage should include choice of effective dose of the drug, assessment of its tolerability, evaluation of possibility of other MS features correction.

Key words: *gout, metformin, siofor, uric acid, metabolic syndrome*