



DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232554>
УДК 616.379-008.64:618.173-078.577.175.6.088.6

Можливості використання препаратів ксилітолу та L-аргініну у менеджменті менопаузи

І.В. Лахно

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Менопауза супроводжується розвитком комплексу розладів, які призводять до виникнення метаболічного синдрому Х. У патогенезі цих порушень значну роль відводять гіпоестрогенемії та гіперандрогенемії, які спричинюють ожиріння, дисліпідемію та цукровий діабет 2-го типу. Жирова тканина є «полем» для синтезу медіаторів хронічного запалення та оксидативного стресу. На жаль, замісна гормональна терапія не визнана засобом профілактики розладів метаболізму. Оскільки метаболічні порушення знижують тривалість періоду працездатності та життя загалом, то необхідним є розроблення програми менеджменту, спрямованої на запобігання або зниження їхнього негативного впливу на стан жінки.

Ксилітол давно відомий як засіб забезпечення енергетичного балансу організму із відмінною антикатаболічною дією. Нещодавно встановлено, що рівень ксилітолу може бути використаний для предикції перспективи схуднення без хірургічних втручань у хворих із морбідним ожирінням. Нормалізація функції ендотелію є одним із ключових завдань менеджменту жінок у менопаузі. Доведено зниження рівня оксиду азоту у жінок перехідного віку, що зумовлює розвиток васкулопатії. L-аргінін є субстратом для синтезу оксиду азоту, і застосування його препаратів – перспективна опція для жінок, які отримують замісну гормональну терапію.

Розроблення лікувально-профілактичної стратегії із застосуванням замісної гормональної терапії, дозованих фізичних навантажень, дієтотерапії та використання препаратів ксилітолу та L-аргініну може стати резервом покращення якості життя жінок віком понад 45 років. Можливими критеріями оцінювання ефективності лікувальної програми, розрахованої на півроку, є артеріальний тиск, індекс маси тіла, рівень глюкози у крові, індекс НОМА, ліпидограма, рівень мікроелементів, а також оцінка за шкалою Купермана.

Ключові слова: менопауза, метаболічні розлади, ендотеліальна дисфункція, ксилітол, L-аргінін.

Возможности использования препаратов ксилитола и L-аргинина в менеджменте менопаузы

И.В. Лахно

Менопауза сопровождается развитием комплекса расстройств, приводящих к возникновению метаболического синдрома Х. В патогенезе этих нарушений значительную роль отводят гипоестрогенемии и гиперандрогенемии, которые вызывают ожирение, дислипидемию и сахарный диабет 2-го типа. Жировая ткань является «полем» для синтеза медиаторов хронического воспаления и оксидативного стресса. К сожалению, заместительная гормональная терапия не признана средством профилактики расстройств метаболизма. Поскольку метаболические нарушения снижают продолжительность периода работоспособности и жизни в целом, то необходима разработка программы менеджмента, направленной на предотвращение или снижение их негативного влияния на состояние женщины.

Ксилитол давно известен как средство обеспечения энергетического баланса организма с отличным антикатаболическим действием. Недавно установлено, что уровень ксилитола может быть использован для предикции перспективы похудения без хирургических вмешательств у больных морбидным ожирением. Нормализация функции эндотелия является одной из ключевых задач менеджмента женщин в менопаузе. Доказано, что снижение уровня оксида азота у женщин переходного возраста обуславливает развитие васкулопатии. L-аргинин является субстратом для синтеза оксида азота, и применение его препаратов – перспективная опция для женщин, получающих заместительную гормональную терапию.

Разработка лечебно-профилактической стратегии с применением заместительной гормональной терапии, дозированных физических нагрузок, диетотерапии и использованием препаратов ксилитола и L-аргинина может стать резервом улучшения качества жизни женщин старше 45 лет. Возможными критериями оценки эффективности лечебной программы, рассчитанной на полгода, является артериальное давление, индекс массы тела, уровень глюкозы в крови, индекс НОМА, липидограмма, уровень микроэлементов, а также оценка по шкале Купермана.

Ключевые слова: менопауза, метаболические расстройства, эндотелиальная дисфункция, ксилитол, L-аргинин.

Менопауза є значною медико-соціальною проблемою сьогодення. Більшість жінок у перехідний період життя стурбовані погіршенням стану здоров'я, що проявляється у зростанні ризику ускладнень гіпертонічної хвороби, розвитку цукрового діабету (ЦД) на тлі збільшення маси тіла. За останні 30 років частота ЦД підвищилася у 4 рази [4, 12]. Безумовно, зниження рівня естрадіолу певним чином змінює акценти у дії тестостерону. Це призводить до ожиріння та інсулінорезистентності, що спричинює подальші порушення карбогідратного обміну та дисліпідемію [16]. Також відомо, що зниження рівня естрадіолу призводить до збільшення апетиту [3].

Жирова тканина є «полем» для синтезу медіаторів хронічного запалення та оксидативного стресу. Оскільки порушення обміну ліпідів є відомою ланкою розвитку дисфункції ендотелію, то патогенез серцево-судинної патології у жінок перименопаузального віку стає повністю зрозумілим [10, 12]. Гіпертрофовані адипоцити мають значну кількість генів, що беруть участь у запаленні та продукують цитокіни. Наявність тканинної гіпоксії, можливо, призводить до накопичення макрофагів та інших імунних клітин у жировій тканині. Запалення у жировій тканині спричинює порушення карбогідратного обміну у печінці та знижує чутливість скелетних м'язів до інсуліну.

У пацієнток з ожирінням спостерігається підвищений рівень маркерів запалення – IL-6 та С-реактивного білка (С-РБ) [8]. Прозапальні цитокіни: TNF- α , IL-6 та IL-1 β справляють паракринний ефект, що зумовлює інсулінорезистентність. Також відомо, що підвищений рівень прозапальних цитокінів у крові бере участь у розвитку атеросклерозу і хронічного запалення. IL-18, TNF- α , IL-6 та С-РБ є основними маркерами запалення, що виникає у жінок з гіперандрогенією. Досить цікаво, що і худорляві, і товсті жінки мають підвищений рівень прозапальних речовин, які сприяють розвитку інсулінорезистентності, атеросклерозу і артеріальної гіпертензії. Уже більше 10 років відомо, що у жінок з гіперандрогенією рівень С-РБ підвищений. Ця залежність збільшується з віком і зростанням маси тіла [5]. Можна вважати, що висока концентрація С-реактивного білка є маркером підвищеного ризику хронічного запалення у пацієнток з гіперандрогенією.

IL-6 також вважається показником ризику розвитку атеросклерозу, коронарної хвороби серця і артеріальної гіпертензії [7]. Саме IL-6 є потенційним індуктором синтезу С-РБ гепатоцитами. А зростання концентрації С-РБ свідчить про наявність важкого атеросклеротичного процесу, ризику інфаркту міокарда та інсульту [5]. У жінок з гіперандрогенією та інсулінорезистентністю рівні IL-6 і С-РБ підвищені. Оскільки лейкоцити розташовані у висцеральній жировій тканині та є джерелом прозапальних цитокінів, то можна вважати, що інсулінорезистентність є фактором підвищення активності лейкоцитів.

Встановлено наявність кореляції між С-РБ, IL-6 та індексом маси тіла [9]. Можливо, що дослідження С-РБ є важливим доповненням до традиційного скринінгу щодо ризику розвитку у жінок метаболічного синдрому Х. Прозапальні цитокіни можуть бути ранньою ознакою інсулінорезистентності та атеросклерозу [16]. Існують також інші відомі маркери запалення у жінок з гіперандрогенією.

Хемерин впливає на метаболічні фактори ризику та артеріальний тиск. Його рівень підвищений у жінок з гіперандрогенією. Відомо, що підвищений рівень вісфатину корелює з пошкодженням бета-клітин при ЦД 2-го типу. У пацієнток з гіперандрогенією рівень вісфатину підвищений і корелює з індексом маси тіла, інсулінорезистентністю і гіперінсулініємією. Також відзначається зростання концентрації вазіну, лептину і резистину, а рівень ірипсину

(«гормону фізичного навантаження») знижений у даній категорії пацієнток. Отже, менопауза зумовлює розвиток метаболічного синдрому Х. При цьому актуальними залишаються відповіді на наступні запитання: «Чи достатньо призначення лише препаратів замісної гормональної терапії для корекції метаболічних порушень у менопаузі та які ланки патогенезу слід додатково враховувати для розроблення новітніх підходів до ведення жінок у період менопаузи?»

Безумовно, старіння є значним фактором ризику розвитку ЦД 2-го типу. Наявність ожиріння, гіподинамії, незбалансованого харчування, паління, надмірного споживання алкоголю та вживання деяких лікарських засобів зумовлюють розвиток цього захворювання. До того ж дефіцит вітаміну D₃ та кальцію збільшують ризик виникнення ЦД обох типів [12].

Важливою групою ризику розвитку метаболічних розладів є жінки з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). На думку Р. Азіза, історія цього захворювання налічує близько 40 тис. років. Саме тоді, у палеоліті, суворі умови життя людей спонукали до пригнічення фертильності та накопичення жирових запасів. Хвиля міграції первісних людей з Африки до Європи привела до потреби виживання в умовах суворої зими та дефіциту харчів. Запасанню додаткових енергетичних резервів сприяло підвищення рівня інсуліну та надмірний розвиток жирової тканини. Зниження фертильності також підвищувало шанси на виживання тодішніх жінок. Тому СПКЯ сприяв збереженню людства і може вважатися ендокринопатією віциліх нащадків інсулінорезистентних пращурів [1].

У жінок з СПКЯ гіперандрогенія зберігається і після менопаузи. Також у них відзначено зростання рівня С-РБ та інших маркерів запалення [7]. Також встановлено, що раннє або пізнє менархе може призводити до метаболічних розладів у період менопаузи [10]. Окремою проблемою є остеопенічний синдром і остеопороз. Нещодавно було виявлено, що у жінок з остеопенією встановлені порушення стану кишкової мікрофлори [13].

На жаль, замісна гормональна терапія (ЗГТ) не визнана засобом профілактики розладів метаболізму [16]. Оскільки метаболічні порушення знижують тривалість періоду працездатності та життя загалом, то важливим є розроблення терапевтичної стратегії, спрямованої на запобігання або зниження їхнього негативного впливу на стан жінки. Жінкам з нормальною масою тіла до настання менопаузи слід рекомендувати підвищити фізичну активність, а пацієнткам з надмірною масою тіла додатково потрібно використання редукційної дієти [4].

За даними дослідження, проведеного в Індонезії, щоденне споживання 400 г овочів протягом 3 тиж нормалізувало обмін ліпідів та глікемічний контроль у жінок з ожирінням і менопаузою [14]. Існуючий досвід використання оздоровчих антиейджингових програм свідчить про доцільність комплексного використання лікувального харчування і фізкультури. Проте питання забезпечення комфорту на тлі схуднення залишається відкритим.

Відомо, що стан помірного кетозу знижує апетит пацієнток у процесі лікувальної дієтотерапії [3]. Однак, урахуовуючи зазначені вище зміни вуглеводного обміну та інсулінорезистентність у менопаузальний період, це може призводити до переважання анаеробного гліколізу, накопичення у тканинах лактату і продуктів перекисного окиснення ліпідів. Це підтримує оксидативний стрес і несприятливо впливає на печінковий метаболізм ліпідів. Підвищений кетогенез є небезпечним для осіб із ЦД і вимагає корекції дози інсуліну або препарату сульфонілсечовини.

Як можна запобігти зазначеним відхиленням? Перспективою є застосування препаратів ксилітолу, який не є інсулінозалежним джерелом енергії та може перешкоджати переходу з циклу Кребса на інші шляхи метаболізму [2].

З одного боку, ксилітол посилює утворення пірвіноградної кислоти, яка є необхідним джерелом оксалатно-ацетатної кислоти. Це сприяє окисненню ацетилкоензиму А у циклі Кребса. Ксилітол посилює синтез глікогену у печінці, що зменшує мобілізацію жиру на периферії і тим самим зменшує формування кетонів тіл. З іншого боку, ксилітол шляхом метаболізму через пентозофосфатний цикл є джерелом гліцерофосфату, тим самим зменшуючи кількість вільних жирних кислот, здатних окиснюватися у ацетилкоензим А. До того ж ксилітол стимулює секрецію ендogenous інсуліну, що є особливо позитивним при інсулінорезистентності та метаболічному синдромі.

Ксилітол відомий як засіб для забезпечення енергетичного балансу організму із вираженою антикатаболічною дією. Нещодавно встановлено, що рівень ксилітолу може бути використаний для предикції перспективи схуднення без хірургічних втручань у хворих з морбідним ожирінням [10].

Багаторічний досвід використання ксилітолу свідчить про його протизапальну та антибактеріальну дію [11]. Ксилітол здатен компенсувати дефіцит НАДН у хворих на гемолітичну анемію. Також є дані, що він може знижувати проліферацію онкоклітин [2, 4]. Ксилітол підсилює процеси ліполізу, сприяє редукції жирової тканини та чинить лікувальний вплив при дисліпідемії. Він захищає серце, печінку, нирки та підшлункову залозу від негативної дії оксидативного стресу [16]. Також відомо, що в експерименті на тваринах ксилітол сприяв кращому метаболізму кальцію та фосфору і запобігав виникненню остеопорозу після двобічної оофоректомії. В експериментальному дослідженні було встановлено, що ксилітол чинить сприятливий вплив на нормальну кишкову мікрофлору та підвищує абсорбцію фітоестрогенів. Ксилат як інсуліннезалежне джерело енергії може перешкоджати переходу з циклу Кребса на інші шляхи метаболізму. Це може бути запорукою його використання для профілактики та лікування остеопорозу [2].

Нормалізація функції ендотелію є одним із ключових завдань менеджменту жінок у менопаузі. Доведено зниження рівня оксиду азоту у жінок перехідного віку, що зумовлює розвиток васкулопатії [6]. Відомо, що ЗГТ сприяє нормалізації ліпідограми, підвищує активність синтази оксиду азоту та вивільнення цього потужного вазодилатора з ендотелію. Саме вплив на рівень синтази оксиду азоту є запорукою вазорелаксувального ефекту естрадіолу [15].

Естрогени гальмують окиснення ліпідів у стінках судин та сприяють проникненню оксиду азоту у клітини гладеньких м'язів для забезпечення вазодилаторного ефекту. Оскільки L-аргінін (Тівортін) є незамінним субстратом для синтезу оксиду азоту, то застосування аргінінвмісних лікарських засобів – перспективна опція для жінок, які отримують ЗГТ. Це може забезпечити протизапальну, метаболічну та вазоактивну дію [6].

Лівообертальний стеріоізомер аргініну є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. L-аргінін активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії (VCAM-1, MCP-1), запобігаючи таким чином утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок з посиленням проявів ендотеліальної дисфункції. Він пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки.

Тівортін пригнічує також синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендogenous стимулятора оксидативного стресу. Можливо, що саме дефіцит L-аргініну відіграє ключову роль у виникненні ендотеліальної дисфункції під час менопаузи, оскільки відповідає за ендотеліальне посилення мікроциркуляції та зменшення явищ астенії. У дослідженні було встановлено, що поєднання аеробних фізичних вправ і регулярного вживання L-аргініну сприяло зниженню артеріального тиску та рівня показників запалення у жінок літнього віку [11].

Розроблення лікувально-профілактичної стратегії із застосуванням замісної гормональної терапії, дозованих фізичних навантажень, дієтотерапії та використання препаратів ксилітолу та L-аргініну може стати резервом покращення якості життя жінок віком понад 45 років. Розчин ксилітолу з електролітами (Ксилат) слід вводити інфузійно по 200 мл з перших днів редукційної дієти 1 раз на 3 міс протягом 5 днів. Уведення L-аргініну (Тівортін) слід розпочинати внутрішньовенно по 200 мл один раз на добу протягом тижня, а потім продовжувати вживати питний розчин препарату Тівортін аспартат по 5 мл тричі на день ще 3 тиж. Можливими критеріями оцінювання ефективності лікувальної програми, розрахованої на півроку, є артеріальний тиск, індекс маси тіла, рівень глюкози у крові, індекс НОМА, ліпідограма, рівень мікроелементів, а також оцінка за шкалою Купермана.

Збільшення жіночого контингенту старших вікових груп є реаліями сьогодення, що спонукає до пошуку шляхів забезпечення довголіття. Використання препаратів ксилітолу (Ксилат) і L-аргініну (Тівортін) може стати підґрунтям для створення нової терапевтичної доктрини менеджменту менопаузи.

Відомості про автора

Лакно Ігор Вікторович – Кафедра акушерства та гінекології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

Information about the author

Lakhno Igor V. – Department of Obstetrics and Gynecology, V. N. Karazin Kharkiv National University, 61022, Kharkiv, 4 Maidan Svobody. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

Сведения об авторе

Лакно Игорь Викторович – Кафедра акушерства и гинекологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, площадь Свободы, 4. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

(Список літератури знаходиться в редакції)

ТІВОРТІН®

НЕЗАМІННИЙ ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ



10 РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



✓ Сприяє збільшенню кількості клітин-попередників ендотеліоцитів³

✓ Зменшує адгезію тромбоцитів до ендотелію судин

✓ Показаний при астенії

КСИЛАТ®

ІНСУЛІННЕЗАЛЕЖНЕ
ДЖЕРЕЛО ЕНЕРГІЇ¹

✓ Підвищення секції ендогенного інсуліну²

✓ Корекція метаболічного ацидозу¹

✓ Виражена антикетогенна дія¹



Коротка інформація про лікарський засіб: Тівортін, р-н для інфузій, РП МОЗ України UA/8954/01/01. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду. Амінокислоти. Код АТХ B05X B01. Тівортін аспартат. РП МОЗ України UA/9941/01/01. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г. Амінокислоти. Код АТХ C01E. Фарм. властивості. Чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію. Показання: затримка розвитку плода і прееклампсія - в складі комплексної терапії, діабетична ангіопатія, артеріальна гіпертензія та ін. Побічні реакції. Біль у суглобах, відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, реакції гіперчутливості, включаючи бронхоспазм, гіперкаліємія та ін. Повний перелік див. в інструкції для мед. застосування.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ксилат.

Склад: діючі речовини: 1 мл розчину містять ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахуванні на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахуванні на кальцію хлорид) 0,1 мг, кальцію хлориду 0,3 мг, магію хлориду гексагідрату (у перерахуванні на магію хлорид) 0,1 мг, допоміжні речовини: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна рідина. Енергетична цінність - 200 ккал/л. Теоретична осмолярність 610 мОсмоль/л, рН 6,0-7,6. **Показання.** Для зменшення інтоксикації, покращення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби у вуглеводах, при порушеннях утилізації глюкози, при передопераційній підготовці та у післяопераційний період, при гострій кровотраті. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим вводять внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 50-70 крапель на хвилину, тобто 2,1-3 мл/кг/год або 150-210 мл/год. Максимальна доза для дорослих - 2100 мл на добу або 1,5 г ксилітолу/кг маси тіла/добу. Максимальна швидкість інфузії - 210 мл/год (70 крапель на хвилину) = 0,15 г ксилітолу/кг маси тіла/год. **Побічні реакції.** Алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, рідко - тахікардія, підвищення температури тіла, подразнення периферичних вен у місці введення. РП. UA/1070/01/01, термін дії р.п. необхідний з 02.01.2019. Перед призначенням ознайомитися з повним текстом інструкції виробника.

Даний матеріал призначений для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів.

ЮРІЯ-ФАРМ

www.uf.ua | www.tivortin.com

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат. 2. Islam MS, Indrajit M. Effects of Xylitol on Blood Glucose, Glucose Tolerance, Serum Insulin and Lipid Profile in a Type 2 Diabetic Model of Rats. Annals of Nutrition and Metabolism. 2012. 3. Татарчук Т. Ф. Новые подходы к проблемным вопросам лечения генитального эндометриоза / Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. - 2013. - № 3. - С. 36-45.

