

КОНТРОЛЬ МАССЫ ТЕЛА — КЛЮЧ К УСПЕХУ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Т.В. Чеботникова, С.А. Бутрова, Г.А. Мельниченко

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(дир. — член-корр. РАН Г.А. Мельниченко)

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — клинический синдром, ассоциированный с хронической ановуляцией, нарушениями менструального цикла и овариальной гиперандрогенией в отсутствие иных причин гиперпродукции андрогенов (2003) [1].

Важнейшими патогенетическими звеньями ановуляции при СПЯ являются инсулинорезистентность и потенцирующее ее ожирение. Снижение чувствительности периферических тканей (прежде всего мышечной и жировой) к действию нормальных концентраций инсулина приводит к сопутствующей хронической компенсаторной гиперинсулинемии — состоянию, типичному для больных с СПЯ. В общей популяции гиперинсулинемия встречается у 10—25% людей, и доля таких людей возрастает в соответствии с увеличением индекса массы тела — ИМТ (см. рисунок) [2]. Наиболее неблагоприятно увеличение количества висцеральной жировой ткани. Общая закономерность заключается в прогрессивном увеличении числа людей с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией при нарастании массы тела.

Клинический фенотип СПЯ четко ассоциирован с инсулинорезистентностью. Результаты сравнения чувствительности к инсулину здоровых женщин и больных с СПЯ соответствующего возраста и ИМТ (исследование случай—контроль) методом эугликемического клэмпа свидетельствуют об очевидном влиянии самого заболевания на чувствительность к инсулину. При СПЯ чувствительность к инсулину снижена, данный эффект наблюдается независимо от массы тела [3]. Другими словами, СПЯ — самостоятельный фактор, снижающий восприимчивость тканей к инсулину. Вместе с тем ожирение, наблюдаемое у 40—60% больных с СПЯ, оказывает независимый негативный эффект, потенцируя инсулинорезистентность [2]. Инсулинорезистентность является интегральным механизмом формирования

цепи метаболических (задействуя медиаторы воспаления и факторы свертывания) и репродуктивных нарушений. Избыточная масса тела (ИМТ > 27 кг/м²) ассоциирована со снижением количества овуляторных циклов, а также со снижением эффективности протоколов индукции овуляции.

Терапия СПЯ до настоящего времени носит симптоматический характер и основана на решении конкретных клинических задач с применением средств различных фармакологических групп: улучшающих чувствительность к инсулину, нивелирующих проявления андрогензависимой дерматопии (гирсутизм, себорея и алопеция), использовании методов восстановления фертильности (как консервативных, так и оперативных). Попытки обосновать патогенетическое лечение априори безуспешны в связи с гетерогенностью самого заболевания. Ключевое место на всех этапах лечения СПЯ занимает контроль массы тела: почти у 60% пациенток имеется избыточная масса тела и ожирение.

Выделение клинических маркеров согласно диагностическим критериям Роттердамского международного консенсуса (Нидерланды, 2003) позволяет четко очертить круг задач и принять конкретное решение [1]. Тактика и очередность применения терапевтических методов, выбор препаратов или их комбинации определяются не только доминирующей симптоматикой, тем или иным сочетанием клинических признаков, но и **собственными планами пациентки**. Соответственно терапия пациентки с СПЯ, планирующей наступление беременности, будет абсолютно отлична от терапевтических целей пациентки, для которой основной задачей является решение косметических проблем. Оптимальная схема терапии обуславливает необходимость комбинации фармакологических и нефармакологических методов лечения.

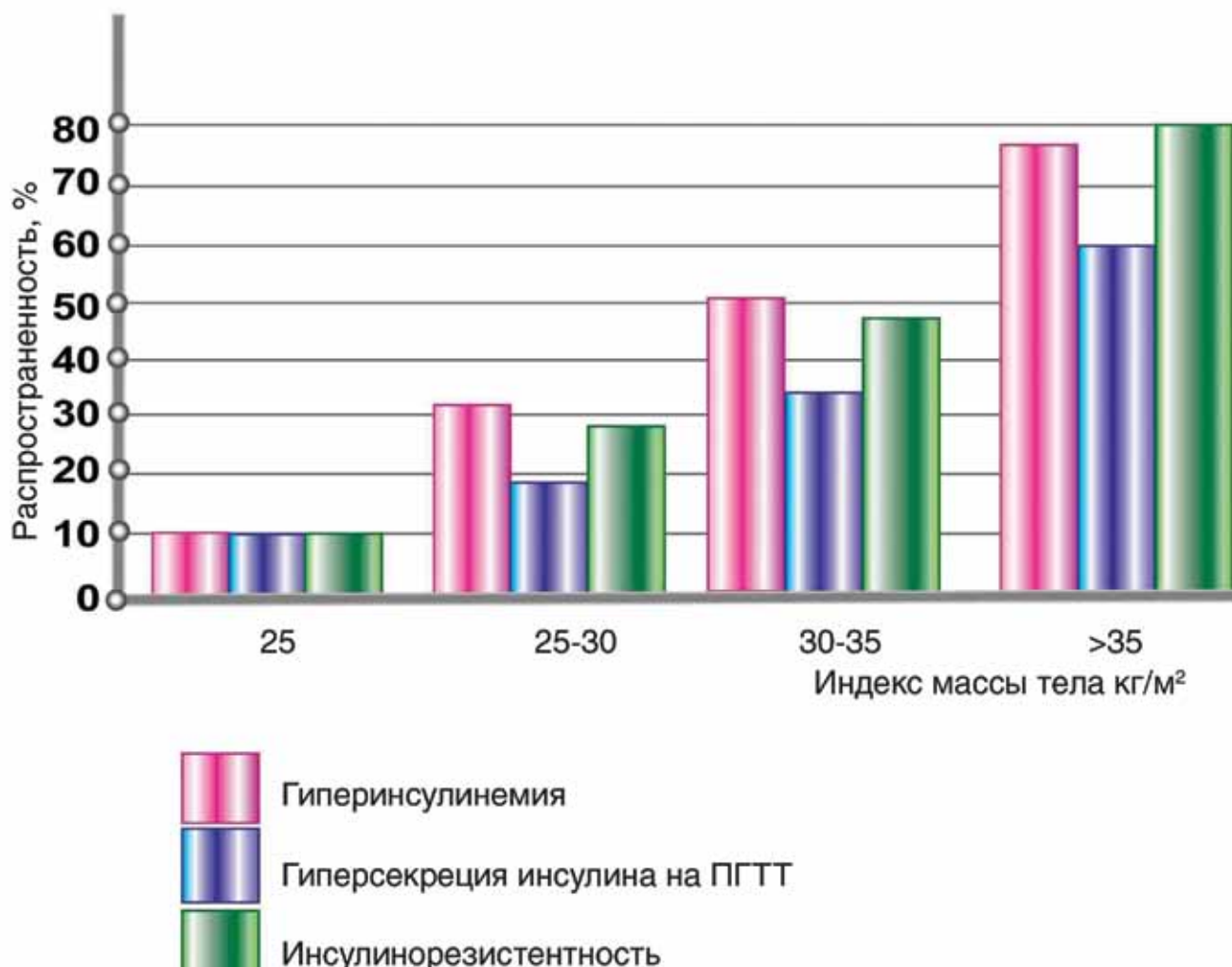


Рисунок. Распространенность гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и гиперсекреции инсулина (данные European Group for the Study of Insulin Resistance. E. Ferran-nini, 1997).

Цели лечения больных с СПЯ

1. Восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности.
2. Устранение проявлений андрогензависимой дермопатии.
3. Нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений.
4. Предупреждение поздних осложнений СПЯ.

В современной медицине к препаратам и

методам лечения предъявляются жесткие требования, основанные на доказанной эффективности [4]. Практические рекомендации по диагностике и лечению разрабатываются на основании клинических исследований, а систематизация полученных данных позволяет разрабатывать наиболее эффективные, безопасные и экономичные современные алгоритмы диагностики и стратегии лечения. Наиболее высоким уровнем доказательности обладают систематический обзор и мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ).

Уровень доказательности рекомендаций

- A** — основаны на исследованиях с I уровнем доказательности (РПКИ и систематические обзоры).
- B** — основаны на исследованиях с уровнем доказательности II и III (нерандомизированные когортные исследования и исследования случай—контроль).
- C** — основаны на исследованиях с IV уровнем доказательности (решения экспертных комитетов и мнение экспертов).

Современный арсенал препаратов для лечения больных с СПЯ довольно широк и включает препараты, усиливающие чувствительность к инсулину (так называемые сенситайзеры инсулина), пероральные контрацептивы, антиандрогены, применяющиеся в протоколах индукции овуляции антиэстрогены и ингибиторы ароматазы, гонадотропины, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и косметические средства. Оперативное лечение проводится только при неэффективности консервативной терапии в объеме каутеризации яичников при помощи лапароскопии. Вместе с тем прегравидарная подготовка и/или восстановление фертильности при СПЯ должно быть начато именно с достижения приемлемой массы тела: целевым значением ИМТ является 27 кг/м² и менее.

Снижение массы тела и восстановление фертильности

Любые терапевтические вмешательства, позволяющие снизить массу тела у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью, приводят к восстановлению или улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину. Для создания основы успешного лечения и закрепления его эффекта достаточно только нормализации массы тела. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ожирения (1998), разработанными Национальным институтом здоровья США (The National Institutes of Health — NIH) оптимальным считают ИМТ 18,5—24,9 кг/м², приемлемым 25—27 кг/м² [5]. Реальное достижение такой цели представляет значительные трудности. Снижение массы тела на 5—10% сопровождается уменьшением объема висцеральной жировой ткани на 30% и ощутимым благоприятным влиянием на метаболические маркеры [6].

Рекомендации по снижению массы тела при СПЯ не имеют специфики и не отличаются от прочих программ лечения ожирения. Даже

умеренный прогресс и снижение массы тела на 5% приводит к улучшению биохимических показателей (снижению базального уровня инсулина и биодоступной фракции андрогенов, увеличению уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС; сексстероид-связывающий глобулин) и позволяет добиться впечатляющих результатов: в течение 6 мес. овуляция восстанавливается у 55—80% больных [7, 8].

Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) рассматривается как повод для изменения образа жизни и снижения массы тела. А.М. Clark (1998) показал, что снижение массы тела на 10,2 кг (ИМТ -3,7 кг/м²) в течение 6 мес. привело к спонтанному восстановлению овуляции у 60 (90%) из 67 больных с бесплодием и ожирением (среди которых ранее только у 20% имелась нерегулярная овуляция, и 79% выборки составили больные с СПЯ), наступлению беременности у 52 (в том числе 18 спонтанных) и рождению 45 детей [9]. Поразителен экономический эффект: до проведения программы по снижению массы тела суммарная стоимость лечения 67 пациенток превысила 550 000 долларов США, но завершилась рождением только 2 детей. Затраты на рождение каждого ребенка составили 275 000 долларов США. Затраты на рождение одного ребенка в ходе проведения программы по снижению массы тела — только 4600 долларов США на каждого ребенка (всего 210 000 долларов США).

В исследовании А.А. Пищулина (2002) среди 15 больных с СПЯ после снижения массы тела (-3,1 кг/м²) несмотря на явные благоприятные изменения метаболических и гормональных параметров (гонадотропины, иммунореактивный инсулин — ИРИ, суррогатные показатели — индексы НОМА и Caro) только у 6 (40%) больных с СПЯ восстановилась регулярная менструальная функция, но мониторинг с помощью овуляции УЗИ не проводился, поэтому сравнение данных с результатами других авторов невозможно [10].



Снижение массы тела повышает эффективность индукции овуляции.

Снижение массы тела должно быть подготовительным этапом восстановления фертильности.

Рекомендация нормализовать массу тела для восстановления фертильности при СПЯ имеет уровень доказательности А.

Снижение массы тела исключительно благоприятно прогностически и не сопровождается побочными эффектами. Экономические расчеты и результативность программ по снижению массы тела при лечении ановуляторного бесплодия позволяет начинать восстановление фертильности именно с изменения образа жизни. Программа по снижению массы тела должна рассматриваться в качестве обязательного подготовительного этапа восстановления фертильности при ановуляторном бесплодии у больных ожирением.

Лечение метаболических нарушений

Ранее основной целью лечения больных с СПЯ было решение текущих проблем — восстановление фертильности, лечение акне и гирсутизма. Однако изменение представлений о механизмах, лежащих в основе СПЯ, а также частое сочетание его с нарушениями обмена липидов и глюкозы привели к изменению алгоритма обследования и тактики лечения больных. Исходя из современных представлений о принципиальной роли инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии в развитии СПЯ и сопряженных метаболических нарушений, логично предположить, что уменьшение инсулинорезистентности и гиперинсулинемии может благоприятно повлиять на течение заболевания.

При анализе современных данных следует отметить, что имеющаяся в нашем распоряжении информация обладает рядом ограничений: недавнее изменение диагностических критериев СПЯ (Роттердамский консенсус, 2003) привело к фактическому отсутствию длительных проспективных исследований по оценке эффективности различных вмешательств [1]. Кроме того, в большинстве публикаций в качестве показателей эффективности лечения использованы суррогатные маркеры (биохимические и гормональные), которые лишь условно валидны и не отражают влияние вмешательства на истинные клинические исходы, которые важны для больного и его врача. Основное внимание традиционно уделялось репродуктивному возрасту, и существует лишь

незначительное количество исследований, в которых проведена оценка отдаленных последствий заболевания.

Поскольку большинство пациенток с СПЯ страдают ожирением, имеющим принципиально важное значение в механизмах развития инсулинорезистентности, то терапевтическую значимость снижения массы тела переоценить трудно. R. Pasquali проанализировал эффективность низкокалорийной диеты (1000—1500 ккал/сут в течение 8 мес) у 20 больных с СПЯ (ИМТ 32 кг/м²). Снижение массы тела в среднем на 10 кг сопровождалось значительным снижением уровня инсулина на 120 мин перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [11]. Результаты, подтверждающие положительное влияние на содержание инсулина снижения массы тела у женщин с СПЯ, получены и другими исследователями. Привлекает внимание следующий факт: для достижения эффекта не требуется существенное снижение массы тела — эффект наблюдается при ее уменьшении на 2—5% от исходной [12]. При снижении массы тела не только происходят позитивные изменения биохимических и метаболических показателей, но и возможно восстановление овуляции [13]. Снижение массы тела сопровождается снижением содержания фракций с атерогенным потенциалом, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) и ХС липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). При соблюдении в течение 6 мес низкокалорийной диеты уровни общего ХС и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) снижаются на 10—15% от исходных [14].

Наличие убедительных данных о том, что умеренное снижение массы тела уменьшает риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа у больных с ожирением и НТГ, позволяет предположить, что контроль массы тела является эффективной мерой предупреждения СД 2 типа у больных с СПЯ. Исследования DPP (Diabetes Prevention Program) и DPS (Diabetes Prevention Study) показали: при снижении массы тела на 7% от исходной в течение 3 лет частота развития СД 2 типа уменьшилась на 58% (группу больных с СПЯ в анамнезе не вы-

деляли). Следовательно, можно ожидать, что мероприятия по снижению массы тела могут привести не только к решению текущих проблем и нивелировать клинические проявления заболевания (восстановить овуляторную функцию яичников и оказать положительное воздействие на углеводный и липидный обмен), но и снизить заболеваемость СД 2 типа, улучшив прогноз жизни пациенток. Приоритетным направлением и терапией первого ряда для женщин с СПЯ и ожирением должна стать коррекция массы тела.

При соответствии количества потребляемой энергии ее трате масса тела остается стабильной. Даже незначительное превышение потребления энергии над затратами приводит к увеличению массы тела. Ожирение прогрессирует вследствие нарушения энергетического баланса за счет переизбытка и низкой физической активности. Основой лечения ожирения является изменение образа жизни: снижение калорийности питания (энергетической ценности пищи) с увеличением двигательной активности, направленное на создание энергетического дефицита.

Для снижения массы тела необходимо создать умеренный дефицит энергетической ценности (калорийности) суточного рациона. Расчет энергетической ценности рациона проводят индивидуально по специальным формулам, предложенным ВОЗ, с учетом пола, возраста и уровня физической активности пациентки. Для снижения массы тела и создания отрицательного энергетического баланса полученную величину энергетической ценности суточного рациона уменьшают на 20% (500–600 ккал). Во избежание появления болезненного чувства голода и ухудшения психического состояния пациенток первоначальное уменьшение энергетической ценности не должно превышать 600–800 ккал/сут. Поэтому в случае потребления более 3000 ккал/сут уменьшение энергоемкости рациона проводят поэтапно в течение 4–8 нед до достижения индивидуальной нормы. Нижний порог ограничения энергетической ценности суточного рациона составляет 1200 ккал.

Вторым важным шагом является формирование сбалансированного рациона. При одинаковой суммарной энергетической ценности питание с высоким содержанием жиров вызывает более значительное увеличение массы тела, чем питание с высоким содержанием углеводов. Уменьшение же потребления жиров приводит к более стабильному снижению массы тела. Проведенный нами анализ дневников питания больных с ожирением показал, что они в большинстве своем предпочитают

жирную пищу, в их рационе преобладают продукты, содержащие так называемые скрытые жиры (готовые мясные и колбасные изделия, сыры, орехи). Жир — не только наиболее энергоемкий компонент пищи (1 г жира = 9 ккал), он также обладает высокой способностью к депонированию. Кроме того, придавая пище приятный вкус и вызывая лишь слабое чувство насыщения, жиры способствуют переизбытку. Рекомендуемая ВОЗ система питания со сниженной калорийностью и ограничением жиров получила широкое распространение при лечении ожирения. Предлагаемое потребление жиров составляет 25–30% от общей энергетической ценности рациона, в том числе насыщенных жиров не более 8–10%. Источниками насыщенных жиров являются продукты животного происхождения. Поэтому при коррекции питания предпочтение должно быть отдано растительным жирам (за исключением экзотических кокосового и пальмового масел), включающим преимущественно ненасыщенные жирные кислоты и не содержащим ХС. Однако необходимо помнить, что по энергетической ценности растительные жиры превосходят животные: в 100 г растительных масел содержится около 900 ккал, а в 100 г сливочного масла — 730 ккал.

Для снижения потребления жиров исключается или сводится к минимуму употребление продуктов с их высоким содержанием. Предпочтение отдается нежирным сортам рыбы и мяса, молочным продуктам и морепродуктам. Максимально ограничивается потребление продуктов, содержащих скрытые жиры (колбасные изделия, мороженое, шоколад, орехи и т.д.). Диета с низким содержанием жиров хорошо переносится, поскольку не требует категорических запретов на те или иные продукты. Такое питание не приводит к усилению аппетита и чувства голода и облегчает формирование нового стереотипа пищевого поведения пациентки. При соблюдении диеты с низким содержанием жиров улучшается липидный состав крови. Для того чтобы уменьшить поступление жиров с пищей, необходимо научиться правильно готовить пищу: продукты предпочтительно тушить или готовить на пару, салаты заправлять не майонезом, а низкокалорийными приправами (столовая ложка майонеза содержит 157 ккал и 17 г жира, а салатного соуса — 61 ккал и 6 г жира, кетчупа — 7 ккал и 0 г жира, сока лимона — 3 ккал и 0 г жира).

При правильно составленном рационе за счет углеводов должно обеспечиваться 55–60% суточной энергетической потребности организма. Углеводы имеют низкую энергетическую ценность (1 г = 4 ккал), быстро насыщают и



имеют низкую способность к депонированию. В рекомендуемом рационе должны преобладать продукты, содержащие неусвояемые (клетчатка, растительные волокна) и медленноусвояемые (крахмал) углеводы: овощи, фрукты, ягоды, бобовые, изделия из муки грубого помола, крупы. Богатые клетчаткой овощи и фрукты являются также источником минеральных солей и витаминов. Не менее 3—4 раз в дневной рацион должны включаться разнообразные овощи; умеренно сладкие фрукты — не менее 2—3 раз. Рационально каждый прием пищи начинать с овощного салата с низкокалорийной заправкой или без нее, добавлять овощи (кроме картофеля) в мясные и рыбные блюда, на десерт вместо кондитерских изделий употреблять свежие и печеные фрукты. Следует исключить из рациона продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы: сахар, мед, шоколад, кондитерские изделия, сладкие напитки; сладкие фрукты (виноград, бананы, финики, а также дыню). Без ограничений можно употреблять низкокалорийные овощи и зелень (помидоры, огурцы, различные виды капусты, сладкий перец, кабачки, баклажаны, морковь, свеклу).

Суточная потребность в белках составляет в среднем 1,5 г на 1 кг массы тела. При сбалансированном питании за счет белков пищи должно обеспечиваться 15% энергетических потребностей организма. Как источники животного белка наиболее рационально использовать нежирные сорта мяса и рыбы, птицу, нежирные молочные продукты (менее 2,5%) и сыры, морепродукты. Источниками растительного белка служат соя, фасоль, горох, грибы. Белковые продукты животного происхождения часто содержат жир и их энергетическая ценность выше, чем белковых продуктов растительного происхождения, поэтому полезно некоторое количество животных белков (примерно 1/3) заменить растительными. Это уменьшит калорийность пищи и увеличит поступление балластных веществ, способствующих наполнению желудка и улучшению работы кишечника.

Третьей, не менее важной, задачей является организация правильного режима питания пациентов: дробный прием пищи в течение дня с 3 основными и 2 промежуточными приемами. Ужинать следует не позднее чем за 4 ч до сна. Распределение суточной энергетической ценности между приемами пищи должно быть следующим: завтрак — 25%, второй завтрак — 10%, обед — 35%, полдник — 10% и ужин — 20%. Потребление жидкости не лимитируется: обычно достаточно 1,5 л в день.

Физические нагрузки являются важнейшей

составляющей в лечении ожирения. Ежедневные физические нагрузки исключительно благоприятны: стимулируют окисление жира, способствуют уменьшению массы висцеральной жировой ткани, улучшению чувствительности к инсулину, показателей липидного обмена, снижению артериального давления, увеличивают мышечную массу. Наиболее доступным и эффективным видом физической нагрузки является регулярная ходьба по 30—40 мин в день. Ходьба увеличивает расход энергии на 60—200 ккал/ч, что немаловажно для пациентов с избыточной массой тела или ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни. Кроме того, физические нагрузки также являются лучшим способом успешного удержания достигнутой массы тела.

Рекомендации при снижении массы тела

Контроль при помощи дневника питания.

Снижение энергетической ценности суточного рациона с шагом 20% (500—600 ккал).

Содержание количества жиров должно составлять 25—20%, белков 15%, углеводов 55—60%.

Не менее 70% энергетической ценности суточного рациона должно приниматься в первую половину дня.

Использование регулярных физических нагрузок.

Препараты, способствующие снижению массы тела

Известно, что снизить массу тела трудно, но еще труднее удержать ее на достигнутом уровне. В тех случаях, когда мероприятия по снижению энергетической ценности рациона и увеличению физической активности не позволяют достичь желаемых результатов, добавляют лекарственные препараты, способствующие снижению массы тела. Для лечения ожирения могут быть использованы препараты, имеющие следующие механизмы действия:

- 1) регуляция поглощения пищи;
- 2) регуляция поглощения пищи плюс коррекция метаболических параметров;
- 3) увеличение расхода энергии/окисления жиров.

Несмотря на то, что при регуляции аппетита задействовано множество механизмов, с

лечебной целью наиболее эффективны 2 варианта: непосредственно воздействующие на центральную нервную систему (ЦНС) или модулирующие периферические сигналы, направленные к ЦНС.

В ЦНС препараты блокируют сигнал возбуждения аппетита или стимулируют сигнал подавления аппетита. Препараты периферического действия блокируют гормональные сигналы, стимулирующие аппетит (например, грелин) или имитируют сигналы, подавляющие аппетит (например, холецистокинин). В настоящее время большая часть препаратов, предназначенных для фармакологической терапии ожирения, находится на стадии изучения. В клинической практике при фармакологическом лечении ожирения в настоящее время широко применяются орлистат и сибутрамин.

Орлистат (ксеникал) — препарат периферического действия, оказывающий терапевтическое воздействие только в пределах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и не дающий системного эффекта. Орлистат является специфическим длительно действующим ингибитором желудочно-кишечных липаз. Препарат ковалентно связывается с активным центром фермента, инактивируя его. Орлистат препятствует расщеплению и последующему всасыванию 30% жиров, поступающих с пищей, создавая дефицит энергии, что способствует снижению массы тела. Одновременно орлистат уменьшает количество свободных жирных кислот (СЖК) и моноглицеридов в просвете кишечника, что снижает растворимость и последующее всасывание ХС, способствуя уменьшению его содержания в крови.

В РПКИ снижение массы тела при применении орлистата (9,2%) существенно больше, чем при применении плацебо (5,8%). Причем эффективное снижение массы тела при лечении орлистатом сопровождается снижением факторов риска развития ССЗ (гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия) и снижением уровня АД. Эффект действия препарата зависит от дозы: оптимальный результат получен при приеме дозы 360 мг/сут. Орлистат принимают 3 раза в день по 120 мг во время еды или в течение 1 ч после нее.

Побочное действие орлистата ограничивается симптомами нарушения функции ЖКТ, которые, по сути, служат проявлениями механизма действия препарата: жирный стул, позывы и учащение дефекации, маслянистые выделения из заднего прохода, метеоризм. Побочные эффекты слабо выражены и возникают на ранних этапах лечения. Побочное действие орлистата непосредственно связа-

но с избыточным содержанием жира в пище. Наличие таких симптомов свидетельствует о нарушениях в рационе и заставляет пациентку самостоятельно корректировать питание (орлистат дисциплинирует больных с СПЯ и ожирением).

Сибутрамин (меридиа) — препарат центрального действия. Его фармакологическое действие заключается в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС. Вследствие такого двойного механизма действия сибутрамин оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса: усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи, снимает пищевую зависимость и способствует нормализации пищевого поведения. Сибутрамин увеличивает расход энергии (вследствие усиления термогенеза), уменьшает снижение скорости метаболизма, происходящее при похудении, помогая удержанию достигнутого результата.

Оптимальными суточными дозами сибутрамина, которые безопасны и хорошо переносятся, являются 10 и 15 мг. Применение препарата в сочетании с низкокалорийной диетой и изменением образа жизни позволяет добиться большего снижения массы тела и эффективности в удержании результатов лечения, чем при применении плацебо. В многоцентровых РПКИ при применении сибутрамина в течение года клинически значимое снижение массы тела (на 5% и более от исходного) достигнуто у 82% пациентов с ожирением. Применение сибутрамина сопровождалось не только снижением массы тела, но и улучшением липидного состава крови, показателей гликемии и мочевой кислоты. Из-за механизма своего действия препарат может вызывать умеренное зависимость от дозы повышение частоты сердечных сокращений (на 2—5 уд/мин) и АД (на 0,3—3 мм рт.ст.). Уточнение данных РПКИ по безопасности сибутрамина позволило выявить, что АГ является редким побочным эффектом препарата (< 1,5%) и, в целом изменение АД при применении сибутрамина у пациентов без АГ и у пациентов с хорошо контролируемой АГ сравнимо с таковым в группе плацебо.

Применение сибутрамина в сочетании с изменением образа жизни в значительной степени повышает эффективность немедикаментозной терапии в снижении массы тела и последующего удержания достигнутых результатов, в улучшении гликемического контроля и липидных фракций (ТГ и ХС ЛПВП).

В процессе клинических исследований на-



ходятся несколько подающих надежды препаратов [15].

Препараты центрального действия

APD356 — селективный агонист рецепторов серотонина (5-HT_{2C}-рецепторов), в настоящее время проходит II фазу клинических испытаний. Исследователи выражают надежду, что избирательное воздействие APD356 на 5-HT_{2C}-рецепторы позволит избежать негативных эффектов, которые были получены при применении предшествующих поколений агонистов рецепторов серотонина (фенфлюрамина и дексфенфлюрамина) [16].

Римонабант. Эндоканнабиоидная система включает ряд короткоживущих эндогенных медиаторов (производные фосфолипидов, так называемые эндоканнабиониды) и рецепторов к ним, которые экспрессируются на поверхности различных клеток, локализованных в головном мозге, вегетативной нервной системе, печени, жировой, мышечной ткани и ЖКТ. Основное действие эндоканнабиоидной системы заключается в восстановлении организма после стресса: снижении болевой чувствительности и мышечного тонуса, повышении аппетита. Ключевую роль в энергетическом обмене и поддержании массы тела играют каннабионидные рецепторы 1-го типа (CB₁-рецепторы). Стимуляция CB₁-рецепторов приводит к увеличению аппетита, повышению массы тела и снижению продукции адипонектина в жировой ткани. Блокада каннабионидных рецепторов потенциально способна снизить мотивацию к приему пищи независимо от метаболических особенностей пациентов с ожирением. Римонабант (rimonabant) — первый селективный блокатор CB₁-рецепторов. При приеме препарата получен заметный эффект снижения массы тела, уменьшения окружности талии и снижения риска развития ССЗ и метаболических нарушений. В настоящее время уже завершена III фаза РКПИ Rimonabant in Obesity/Overweight (RIO), в котором в общей сложности участвовали более 6600 пациентов в возрасте 8—21 лет [17—21].

В исследовании RIO-Europe, продолжавшемся более 1 года (n = 1507), прием 20 мг/сут римонабанта привел к снижению массы тела: эффекта снижения на ≥5% достигли 67% пациентов, снижения ≥10% — 39% пациентов, по сравнению с соответственно 30 и 12% в группе плацебо. Уменьшение окружности талии также более выражено у пациентов, получавших римонабант [17]. В исследовании RIO-Lipids (n = 1036) 54% пациентов исходно соответствовали критериям метаболического синдрома согласно Adult Treatment Panel III [21]. После завер-

шения исследования через 1 год только 25,8% пациентов, получавших 20 мг/сут римонабанта, соответствовали критериям диагноза «метаболический синдром» по сравнению с 41% пациентов в группе плацебо (p<0,001) [18]. В исследовании RIO-North America добровольцы в течение 2 лет получали 20 мг/сут римонабанта или плацебо в сочетании с диетой. При приеме римонабанта пациенты добились заметно большего успеха в снижении факторов риска развития ССЗ (масса тела, окружность талии, уровень ТГ и ЛПНП) [19]. В исследовании RIO-Diabetes 1045 пациентов в дополнение к метформину или препаратам сульфонилмочевины получали 20 мг/сут римонабанта или плацебо [20]. В итоге целевой уровень гликированного гемоглобина (6,5%) был достигнут у 42,9% пациентов, получавших селективный блокатор CB₁-рецепторов, и только у 20,8% — в группе плацебо (p<0,001). Причем у 50% пациентов данный эффект не зависел от снижения массы тела. В итоге результаты 4 РКПИ III фазы свидетельствуют, что римонабант снижает факторы риска развития ССЗ и метаболических нарушений у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, включая пациентов с СД и дислипидемией. Препарат оказывает мощное центральное действие, подавляя аппетит, и обладает независимым влиянием на метаболические показатели.

Препараты периферического действия

Агонисты рецепторов холецистокинина. Холецистокинин — первый открытый среди гормонов, вырабатываемых клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Действие холецистокинина было описано более 30 лет назад: его физиологическое действие заключается в замедлении моторики желудка, стимуляции секреторной деятельности поджелудочной железы и сокращения желчного пузыря. Эффект подавления аппетита наблюдается при активации рецепторов к холецистокинину 1-го типа n. vagus. В преклинической фазе исследований находится butabindide — мощный специфический ингибитор, защищающий эндогенный холецистокинин от инактивации и вызывающий чувство насыщения благодаря активации рецепторов к холецистокинину типа А. Второй агонист рецепторов к холецистокинину GSK181771 проходит I фазу клинических испытаний [15].

Антагонисты грелина. Грелин стимулирует секрецию гормона роста и повышает аппетит. В РПКИ у здоровых добровольцев инфузия грелина по сравнению с плацебо (изотонический раствор натрия хлорида) повышала аппетит на 28%. Соответственно была сформулиро-

вана гипотеза, согласно которой антагонисты грелина могут блокировать эндогенные сигналы, повышающие аппетит. В настоящее время синтетический пептид — антагонист грелина — находится на доклинической фазе исследований. В целом, первые результаты клинических исследований препаратов центрального и периферического действия вполне обнадеживают.

В центре внимания находятся потенциально перспективные направления в лечении ожирения: селективные агонисты α_3 -адренергических рецепторов, стимулирующие термогенез и увеличивающие энергетические затраты (клинические исследования CL 316-243), однако значительного снижения массы тела получено не было [15]. Препарат AOD9604, представляющий собой фрагмент молекулы гормона роста, избирательно стимулирует мобилизацию и окисление липидов и во II фазе клинических исследований был высокоэффективен при снижении массы тела и улучшении чувствительности к инсулину (больные СД 2 типа, метод эугликемического клемпа) [15].

Сенситайзеры инсулина

Четкая ассоциация между гиперинсулинемией и ановуляцией при СПЯ подтверждает необходимость снижения концентрации инсулина. Снижение массы тела помогает решить проблему, однако существует довольно заметная группа больных с гиперинсулинемией при нормальной массе тела. Итак, назначение препаратов, позволяющих улучшить чувствительность к инсулину, должно рассматриваться как один из методов подготовки восстановления фертильности. Сенситайзеры инсулина позволяют не только улучшить результаты лечения бесплодия, но и предотвращают ассоциированные с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией метаболические нарушения. В настоящее время опубликованы данные около 340 исследований, в том числе рандомизированных, позволившие подвести первые итоги. Однако это лишь начало долгого пути осознания возможностей класса сенситайзеров инсулина и перспектив их применения. В соответствии с точками приложения их действия препараты делят на 2 группы:

- 1. Уменьшающие инсулинорезистентность и соответственно повышающие чувствительность к инсулину. К ним относят бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (глитазоны).**
- 2. Подавляющие всасывание углеводов в кишечнике — ингибиторы α -глюкозидазы и балластные вещества.**

Ингибиторы α -глюкозидазы и балластные вещества, на которые ранее возлагались надежды, оказались малоэффективными при коррекции массы тела у больных с СПЯ. Убедительных данных их результативности в ходе программ снижения массы тела и восстановления фертильности по сравнению с плацебо не получено.

В настоящее время из всех препаратов группы бигуанидов применяется лишь метформин (глюкофаж, сиофор). Его действие на углеводный обмен обусловлено метаболическими эффектами. Метформин не влияет на секрецию инсулина, поэтому его эффекты принято обозначать не как истинно гипогликемические, а как антигипергликемические. Под воздействием метформина происходит увеличение чувствительности мышечной ткани к инсулину на 20—50%, его эффект в жировой ткани менее выражен. Метформин подавляет печеночный глюконеогенез. Данный эффект обусловлен повышением чувствительности печеночных клеток к инсулину, угнетением в печени процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, увеличением синтеза гликогена. Метформин оказывает слабое аноректигенное действие, уменьшение потребления пищи, ведет к снижению концентрации глюкозы и снижению избыточной массы тела за счет жировой ткани. Однако при СПЯ эффекта снижения массы тела не наблюдается [22], поэтому **назначение его с целью снижения массы тела не имеет смысла**. Метформин усиливает анаэробный гликолиз в тонкой кишке, что замедляет процесс поступления глюкозы в кровь после приема пищи и снижает уровень постпрандиальной гипергликемии. За счет влияния на печеночные функции (подавление синтеза ЛПНП) метформин улучшает соотношение липидных фракций. Нельзя полностью пренебрегать и его вторичным влиянием вследствие снижения базальной гликемии. Метформин усиливает фибринолитические свойства крови. В целом метформин позволяет лишь отчасти решать задачу преодоления инсулинорезистентности, устраняя ее преимущественно в печени и значительно слабее влияя на мышечную и жировую ткани. Метформин назначают 1—3 раза в сутки, максимальная доза не превышает 2,25 г. Повышение дозировки должно происходить постепенно, с интервалом не менее 1 нед., что позволяет предупредить побочные реакции ЖКТ (дисфагия и металлический привкус). Препарат противопоказан во время беременности, но это не мешает назначать его с целью восстановления фертильности с последующей отменой при наступлении беременности. Ограничение наложено вследствие недостаточной изученности его безопасности у беременных.



Метформин, назначенный по показаниям и с учетом противопоказаний, осложнений не вызывает.

Улучшение чувствительности к инсулину при приеме метформина в дозе 1500 мг/сут в течение 6 мес. у пациенток с СПЯ показано при использовании эугликемического клэмпса [23—25]. При применении метформина в течение 8 нед. в качестве терапии первого ряда у женщин с СПЯ снижается уровень инсулина, что сопровождается позитивной динамикой гормональных маркеров: как общего, так и свободного тестостерона, повышение уровня ГСПС и снижение уровня лютеинизирующего гормона. L. Harborne (2003), проанализировав результаты 7 РПКИ (6 из которых двойные слепые) по применению метформина при СПЯ, выяснил, что применение препарата в сочетании с изменением образа жизни благоприятно влияет на компоненты метаболического синдрома: уровень инсулина снижается на 27%, масса тела — на 4% при положительной динамике уровней ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [26]. Положительная динамика гормональных показателей сопровождается клиническим улучшением: при снижении уровня андрогенов на 21%, у каждой второй пациентки восстановился овуляторный менструальный цикл.

В исследовании, проведенном в 2001—2003 гг., показано, что длительное применение метформина у лиц с НТГ снижает риск развития СД 2 типа на 31%. У больных СД метформин — единственный из антидиабетических препаратов, снижающий риск развития ССЗ и их осложнений. В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) у больных СД 2 типа с избыточной массой тела, получавших метформин, выявлено снижение общей смертности на 36%, смертности, связанной с СД, инфарктом миокарда и инсультом — на 42, 39 и 41% соответственно по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, получавших инсулин или препараты сульфонилмочевины. Степень компенсации нарушений углеводного обмена во всех группах больных одинаковая.

Метформин позитивно влияет на маркеры риска развития ССЗ не только при СД 2 типа, но и при метаболическом синдроме. В РПКИ BIGPRO (Biganides and Prevention of the Risk of Obesity), включавшем 324 больных с абдоминальным ожирением, применение метформина сопровождалось снижением массы тела, уровней инсулина плазмы, общего ХС и показателей фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, PAI-I и фактора Виллебранда) более выраженным, чем при применении плацебо [27]. В экспериментальных и клинических исследованиях выявлено пря-

мое благоприятное действие метформина на микроциркуляцию и функцию эндотелия. При изучении влияния метформина на липидный обмен как при СД 2 типа, так и при абдоминальном ожирении и дислипидемии без СД обнаружено благоприятное влияние препарата на показатели липидных фракций.

Итак, механизм действия метформина и результаты его применения в клинической практике как у больных СД 2 типа, так и при абдоминальном ожирении, дислипидемии, метаболическом синдроме позволяют предположить, что назначение препарата женщинам с СПЯ будет способствовать не только восстановлению фертильности, но и позволит снизить влияние факторов риска, предотвращая развитие ССЗ и СД 2 типа.

Глитазоны (тиазолидиндионы) — синтетические лиганды рецепторов активаторов пролиферации пероксисом подтипа (PPAR- γ), которые располагаются преимущественно в ядрах клеток мышечной и жировой ткани, а также печени. Соединяясь с ядерными PPAR- γ , глитазоны вызывают активацию в основном пострецепторного звена метаболизма углеводов и липидов. Другими словами, глитазоны усиливают действие собственного эндогенного инсулина во всех периферических тканях, вторично снижая его базальную концентрацию в крови.

В настоящее время с успехом применяются 2 препарата — пиоглитазон (авандия) и розиглитазон (актос). Воздействуя на специфические ядерные PPAR- γ , расположенные в жировой, мышечной ткани и паренхиматозных органах, глитазоны регулируют метаболизм глюкозы и липидов. Глитазоны снижают уровень инсулина. В экспериментальных исследованиях глитазоны, активируя PPAR- γ , ускоряют дифференцировку адипоцитов, приводя к увеличению числа малых адипоцитов — более чувствительных к инсулину, чем зрелые формы. Однако активацией PPAR- γ нельзя объяснить все влияния глитазонов на метаболизм глюкозы. В ряде доклинических исследований показано влияние препаратов на метаболизм глюкозы, не зависящий от PPAR- γ . Глитазоны снижают образование СЖК и α -фактора некроза опухолей (ФНО- α) адипоцитами и косвенно улучшают обмен глюкозы в мышцах и снижают продукцию глюкозы печенью [28].

О применении глитазонов у больных с СПЯ относительно немного сведений. В основном изучено влияние на суррогатные показатели (гормональные и биохимические маркеры). В исследованиях И.И. Дедова и соавт., а также А. Shobokshi показано, что применение глита-

зонов у женщин с СПЯ уменьшает инсулино-резистентность, гиперандрогению и существенно увеличивает долю овуляторных циклов, не влияя на массу тела [29]. Однако в краткосрочных исследованиях применения троглитазона у женщин с СПЯ не было отмечено существенной динамики уровней общего ХС, ЛПНП, ЛПВП или ТГ, хотя заметно снизилось содержание PAI-I и активатора тканевого плазминогена (tPA).

Монотерапия метформином приводит к восстановлению овуляции и/или менструального цикла у 23—90% больных, добавление пиоглитазона заметно потенцирует эффект метформина именно в тех случаях, когда монотерапия метформином неэффективна – комбинированная терапия метформином и пиоглитазоном увеличивает эффективность восстановления репродуктивной функции в 2 раза у ранее резистентных к метформину больных. В небольшом хорошо спланированном открытом проспективном исследовании C.J. Glueck (n=39, в том числе 30 больных с ожирением) больным СПЯ в течение 12 месяцев проводилась комбинированная терапия метформином в дозе 2550 мг/сут. в сочетании с модификацией образа жизни (суточная калорийность пищи не превышала 1500—200 ккал/сут) [30]. После 12 месяцев консервативной терапии регулярный менструальный цикл восстановился у 26 (67%) пациенток с СПЯ (в том числе 20 больных ожирением, ИМТ $36,4 \pm 8$ кг/м²). 11 из 13 больных СПЯ (в том числе 10 больных с ожирением, ИМТ 38 ± 9 кг/м²), не ответившим на проведенное в течение 12 месяцев лечение, к терапии был добавлен пиоглитазон в дозе 45 мг/сут. Через

10 месяцев регулярный менструальный цикл наблюдался у 77% больных (ранее – у этих же больных при лечении метформином были только эпизодические менструации). Глитазоны эффективно восстанавливают овуляторную функцию у больных с СПЯ и ожирением, резистентных к метформину, – сдерживающим моментом и наибольшим препятствием сегодня для широкого использования глитазонов является более высокая стоимость препаратов.

Таким образом, лечение женщин с СПЯ должно проводиться с учетом клинических проявлений заболевания. Оптимальный результат достигается в том случае, если терапия включает мероприятия, направленные на компенсацию и/или предупреждение нарушений метаболизма. При восстановлении фертильности нормализация массы тела должна проводиться на этапе планирования беременности и предшествовать медикаментозным методам.

Снижение массы тела исключительно благоприятно прогностически и не сопровождается побочными эффектами. Экономические расчеты и результативность программ по снижению массы тела при лечении ановуляторного бесплодия позволяют рекомендовать начинать восстановление фертильности именно с изменения образа жизни пациентки. Программа по снижению массы тела должна рассматриваться в качестве обязательного подготовительного этапа восстановления фертильности при ановуляторном бесплодии у больных с ожирением.

Литература

1. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41—47.
2. Ferrannini E., Natali A., Bell P. on behalf of the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997; 100: 1166—1173.
3. Dunaif A., Segal K.R., Futterweit W. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in PCOS. *Diabetes* 1989; 38:1165—1174.
4. Guidelines for the Development and Implementation of Clinical Practice Guidelines, 1998.
5. Krauss R.M., Winston M., Fletcher B.J. Obesity: impact on cardiovascular disease. *Circulation*. 1998; 98: 1472—1476.
6. Despres J.P., Lemieux I., Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716—720.
7. Guzick D.S., Wing R., Smith D. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994; 61: 598—604.
8. Pasquali R., Gambineri A. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the PCOS. *JCE&M* 2000; 85 (8): 2767—2774.



9. Clark A.M., Thornley B., Tomlinson L. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502—1505.
10. Пищулин А.А. Синдром поликистозных яичников: патогенез, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук 2002.
11. Pasquali R., Casimirri F., Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome *Hum Reprod* 1997; 12: 82—87.
12. Kiddy D. S., Hamilton-Firley D., Bush A. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with PCOS. *Clin Endocrinol (oxf)* 1992; 36: 105—111.
13. Huber-Buchholz M.M., Carey D., Norman R.J. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese PCOS. *JCE&M* 1999; 84: 1470—1474.
14. Andersen P. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1995; 44 (5): 611—616.
15. Jensen M.D. Potential Role of New Therapies in Modifying Cardiovascular Risk in Overweight Patients with Metabolic Risk Factors. *Obesity*, 2006; 14: 143S—149S.
16. Halford J.C., Harrold J.A., Lawton C.L. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 201—213.
17. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389—1397.
18. Despres J.P., Golay A., Sjostrom L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121—2134.
19. Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761—775.
20. Scheen A.J. Rimonabant in patients with type 2 diabetes: results from the RIO-Diabetes trial). 65th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Diego. CA 2005.
21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486—2497.
22. Lord J.M., Flight I.H., Norman R.J. Metformin in PCOS: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2003; 327: 951.
23. Morin-Papunen L.C., Vauhkonen I., Koivunen R.M. et al. Endocrine and metabolic effects of metformin vs. ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with PCOS: a randomized study. *JCE&M* 2000; 85: 3161—3168.
24. Diamanti-Kandarakis E., Kouli C., Tsianateli T., Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in PCOS. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 269—274.
25. Moghetti P., Castello R., Negri C. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *JCE&M* 2000; 85: 139—146.
26. Harborne L., Fleming R., Lyall H. et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in PCOS. *Lancet* 2003; 361: 1894—901.
27. Charles A., Vague P., Morange P. et al. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects. The BIGPROI Study. *Diabetes Care* 1998; 11: 1967—1972.
28. Okuno A., Tamemoto H. et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *Diabetes* 1998; 101: 1354—1361.
29. Дедов И.И., Пищулин А.А., Яровая И.С., Акмаев Р.И. Опыт применения пиоглитазона (Актоса) в лечении синдрома поликистозных яичников *Пробл эндокр* 2005; 1: 15—19.
30. Glueck C.J., Moreira A., Goldenberg N. Pioglitazone and metformin in obese women with PCOS not optimally responsive to metformin. *Hum Reprod*. 2003 Aug; 18 (8): 1618-25.

Поступила 07.07.07