

В.Ю. Довиденко, А.Р. Свита
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ
СИНДРОМА ПОЛИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Научный руководитель: ст. преп. А.В. Шелухина

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

V.Y. Dovidenko, A.R. Svita
CONTEMPORARY ASPECTS OF PHARMACOTHERAPY
OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Tutor: senior lecturer A.V. Shelukhina

Department of Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. При синдроме поликистозных яичников женщины имеют нарушенный менструальный цикл и не могут забеременеть, в половине случаев имеет место инсулинорезистентность. Главной причиной данного состояния является дисбаланс половых гормонов. Фармакотерапия направлена на нормализацию уровня половых гормонов и коррекцию метаболических нарушений.

Ключевые слова: СПКЯ, лечение, женское здоровье, бесплодие, ановуляция.

Resume. In polycystic ovary syndrome, women have an irregular menstrual cycle and cannot become pregnant, in half of the cases there is insulin resistance. The main reason for this condition is the imbalance of sex hormones. Pharmacotherapy is aimed at normalizing the level of sex hormones and correcting metabolic disorders.

Keywords: PCOS, treatment, women's health, infertility, anovulation.

Актуальность. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — мультифакторная гетерогенная патология, характеризующаяся нарушениями менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, кистозными изменениями яичников и бесплодием.

У женщин репродуктивного возраста СПКЯ встречается в 8-15% случаев, среди всех причин бесплодия это заболевание выявляют в 20-22%, при эндокринном бесплодии — в 50-60%.

СПКЯ является фактором риска осложнений беременности, ассоциирован с метаболическим синдромом, развитием СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель: выявление причин и механизма синдрома поликистозных яичников, анализ подходов в терапии заболевания.

Задачи:

1. Изучить этиологию и патогенез СПКЯ.
2. Сравнить подходы к лечению СПКЯ.
3. Описать новые тенденции в терапии данной патологии.

Материал и методы. При написании работы нами было проведено изучение методов и подходов в лечении синдрома поликистозных яичников согласно протоколам республики Беларусь и Соединенных Штатов Америки. Дополнительно были изучены русскоязычные и англоязычные статьи по поводу данного заболевания.

Для лечения СПКЯ, согласно протоколу Республики Беларусь [3], используются следующие группы лекарственных средств: аналоги эндогенного прогестерона, пероральные гипогликемические ЛС, при ЛГ выше 14 МЕ/л – гормональные контрацептивы для системного применения. Протоколы США [4] рекомендуют дополнительное использование таких групп лекарственных средств, как статины, ингибиторы ароматазы, антагонисты эстрогенов и прогестинов.

Был проведен сравнительный анализ наиболее важных групп лекарственных средств, а также некоторых препаратов внутри групп, изучены новые перспективные методы лечения СПКЯ.

Дополнительно были изучены новые подходы в лечении данного заболевания.

Методы исследования: описательный и аналитический.

Результаты и их обсуждение.

1. Причинами возникновения СПКЯ является нарушение функциональной активности одной из эндокринных желез системы гипоталамус — гипофиз — яичники — надпочечники: нарушение циклической секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, нарушение стероидогенеза в яичниках. Стимулируется рост множества фолликулов и нарушается процесс селекции доминантного фолликула, в результате чего яичники становятся мультифолликулярными. Нарушение стероидогенеза в надпочечниках приводит к гиперандрогемии и гирсутизму. Гиперинсулинемия стимулирует выработку яичниками и надпочечниками андрогенов, поэтому инсулинорезистентность является одной из причин заболевания [1,2].

2. Лечебная тактика зависит от индивидуальных целей пациентки и основывается на возрасте, жалобах и фенотипе.

Лечение направлено на восстановление менструального цикла, индукцию овуляции и восстановление генеративной функции, терапию дермопатии и гирсутизма, коррекцию проявлений метаболического синдрома.

В нашей научной работе будет рассмотрено 3 вариации лечения в зависимости от ситуации.

1) Лечение девушки, которая не планирует беременность.

В качестве терапии первой линии используются комбинированные гормональные контрацептивы и прогестины [3].

Прогестин, входящий в их состав, подавляет уровень лютеинизирующего гормона, что препятствует прогрессивному увеличению объема стромальной ткани и всего яичника и опосредованно приводит к снижению уровня яичниковых биодоступных андрогенов. В дополнение, некоторые прогестины имеют антиандрогенные свойства, обусловленные нарушениями взаимодействия с рецептором (антагонизм) и ингибацией менструальной функции.

Однако, комбинированные оральные контрацептивы могут быть связаны со значительным повышением циркулирующих триглицеридов, а также уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

2) Лечение пациентки с ожирением.

Если пациентка не планирует беременность, мы назначаем комбинированные оральные контрацептивы.

Кроме этого, важным направлением в лечении такой девушки будет модификация образа жизни [3,4]. Увеличение физической активности в сочетании с изменением диеты доказано снижает риск диабета сравнимо, а в некоторых случаях даже лучше, чем лекарственные средства. Потеря веса может улучшить метаболические нарушения, связанные с СПКЯ. Главным пунктом изменения диеты будет снижение калорийности пищи, так как калораж влияет сильнее, чем изменение состава рациона.

Часто СПКЯ сопряжен с инсулинорезистентностью, поэтому важным подходом в лечении будет назначение лекарственных средств, способствующих снижению инсулинорезистентности.

Средство выбора: метформин [3]. Программа профилактики диабета показала, что метформин может задержать развитие диабета у группы высокого риска (например, люди с нарушением толерантности).

Тиазолиндиионы (пиоглитазон, росиглитазон) рекомендованы женщинам с непереносимостью/устойчивостью к метформину.

Однако, ни один из отмеченных антидиабетических агентов в настоящее время не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения менструальной дисфункции, связанной с СПКЯ. Кроме этого нет рандомизированных контролируемых исследований лечения этими агентами в течение 1 года и более в группах из женщин, детей или подростков с СПКЯ.

Протоколы США рекомендуют также использование статинов [4], которые обеспечивают улучшение сердечно-сосудистых и эндокринных показателей у женщин с СПКЯ.

3) Пациентка с СПКЯ, которая хочет забеременеть.

Лечение бесплодия при СПКЯ проводят в 2 этапа:

- первый этап — подготовительный;
- второй этап — стимуляция овуляции.

а) На подготовительном этапе:

Американское общество репродуктивной медицины и Европейское общество репродуктологии и эмбриологии (ASRM/ESHRE) рекомендуют, чтобы перед началом любого вмешательства было проведено консультирование о важности модификации образа жизни [4], отказ от курения и снижение потребления алкоголя.

б) На этапе стимуляции овуляции:

В предыдущие года рекомендуемая терапия первой линии для индукции овуляции – лекарственное средство кломифена цитрат. Несколько многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаний подтвердили использование цитрата кломифена в качестве ЛС первой линии для лечения бесплодия по сравнению с монотерапией метформином или плацебо.

Однако данные недавних рандомизированных контролируемых исследований и результаты Кокрейновского систематического обзора показывают, что ингибитор ароматазы летрозол эффективнее повышает частоту овуляции, частоту клинической беременности и частоту живорождения по сравнению с кломифена цитратом [4].

Табл. 1. Сравнение летрозола и кломифена цитрата

	Кломифена цитрат	Летрозол
Механизм действия	Связывается с эстрогенными рецепторами гипоталамуса и гипофиза → повышает секрецию гонадотропных гормонов → стимуляция созревания фолликула в яичнике + последующее образование и стимулирование функции желтого тела.	Конкурентно связывается с субъединицей ароматазы (способствует превращению андрогенов в эстрон и эстрадиол) → снижение биосинтеза эстрогенов → в организме вырабатывается большое количество ФСГ и образование одного или нескольких фолликулов.
Эффективность	Шестимесячная живорождаемость от 20% до 40%. Большинство беременностей наступает в течение первых 6 овуляторных циклов + ежемесячное увеличение наступления беременности	В последнем исследовании у летрозола был более высокий коэффициентом живорождений (27,5% против 10,1% у кломифена) и большая частота наступления овуляции (61,7% по сравнению с 48,3%).
Побочные эффекты	Все препараты для индукции овуляции связаны с увеличением числа многоплодных беременностей У цитрата кломифена и летрозола приблизительно одинаковый риск беременности двойней.	
Другие аспекты сравнения	Средняя цена кломифена цитрата около 150 бел. руб. за 30 таб	Цена летрозола 2,5 мг 30 таб. согласно сайту tabletki.by на 26.03.2022 - 550 бел. руб.

Следовательно, летрозол является более эффективным лекарственным средством с теми же побочными эффектами, как и у кломифена цитрата. Однако летрозол не входит в протоколы республики Беларусь.

Дополнительные лекарственные средства

I. Антагонисты андрогенов

Они противодействуют связыванию тестостерона и других андрогенов с рецептором андрогена. Могут назначаться для лечения гирсутизма, однако антиандрогены являются тератогенными и представляют риск феминизации наружных гениталий у плода мужского пола, если пациентка забеременеет. Поэтому их часто используют в сочетании с оральными контрацептивами. Примером такого лекарственного средства может быть финастерид.

II. Антагонисты альдостерона (спиронолактон), также связывается с рецептором андрогена в качестве антагониста. Приблизительно у 20% женщин, принимающих спиронолактон, отмечается учащение менструаций. Снижает выраженность гирсутизма.

3. Новым подходом к лечению является применения производных инозитола – миоинозитола (МХИ) и д-хиро-инозитола (ДХИ), являющимся внутриклеточными посредниками при воздействии инсулина на рецепторы в яичниках. А также МХИ способствует оогенезу, ДХИ – стимулирует синтез тестостерона. Дополнительный прием добавок МХИ с в течение 3-6 месяцев достоверно улучшает функцию яичников, восстанавливает менструальный цикл, корректирует метаболические нарушения [5]. Не вызывают побочных эффектов в сравнении с метформином.

Выводы:

1. Лечение назначается для восстановления менструального цикла и генеративной функции, терапии гирсутизма, коррекцию проявлений метаболического синдрома.

2. Низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы чаще всего используются для долгосрочного управления при условии, если пациентка не планирует беременность, и рекомендуются в качестве основного лечения нарушений менструального цикла при СПКЯ.

3. В целях индукции овуляции конкурируют два препарата кломифена цитрат и летрозол, последний из которых считается наиболее эффективным и превышает первый по количеству живорождений.

4. При отсутствии фармакологического эффекта проводится хирургическое лечение.

5. Изменение образа жизни является важным компонентом в лечении СПКЯ. Доказано, что выполнение физических нагрузок и соблюдение диеты снижает риск диабета сравнимо, а в некоторых случаях и лучше лекарственных средств.

Литература

1. Jie Qiao 1, Huai L Feng: Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. Hum, Reprod. Update Jan-Feb 2011;17(1):17-33

2. Vincenzo De Leo 1, Antonio Ia Marca, Felice Petraglia: Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev 2003 Oct;24(5):633-67

3. Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17)

4. Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists: American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. 2018

5. Arturo Bevilacqua 1, Gianfranco Carlomagno: Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology--assisted reproduction technology. Gynecol Endocrinol 2015 Jun;31(6):441-6.