

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ МАССЫ ТЕЛА ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ОЖИРЕНИЕМ

© 2009 О.Б. Калинин, В.А. Мельников
Самарский государственный медицинский университет.
Статья получена 02.09.2009 г.

Проведенное исследование показало достоверное снижение массы тела у 90% пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и ожирением в результате лечения сибутрамином, что свидетельствует о снижении в этой группе ведущего фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. Среднее снижение массы тела за период лечения составило 13% от исходной величины. У большинства больных снижение массы тела достигло клинически значимых величин. К концу исследования 50% пациенток достигли снижения массы тела более 5% от исходной величины. Масса тела у 40% пациенток снизилась на 10% и более от исходной, и только у 10% - менее 5%.

Ключевые слова: *масса тела, ожирение, синдром поликистозных яичников*

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это гетерогенная группа нарушений функции яичников с широкой клинической и биохимической вариабельностью, проявлениями гиперандрогении в сочетании с хронической ановуляцией вследствие нарушения механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарной системе [3]. До настоящего времени нет единой точки зрения на этиологию, патогенез и лечение этого заболевания [4, 5]. Нарушение стероидогенеза в яичниках при СПКЯ – установленный факт. Это может быть связано с врожденным дефектом яичника, а также с влиянием внеяичниковых факторов, в частности, с гиперсекрецией лютеинизирующего гормона и инсулина. С начала 80-х годов прошлого столетия предложен новый подход в объяснении патогенеза СПКЯ с позиции инсулинорезистентности и, как следствия, гиперинсулинемии [6].

Под инсулинорезистентностью понимают снижение инсулинзависимой утилизации глюкозы периферическими тканями, прежде всего, скелетными мышцами. В ответ на это за счет гиперфункции клеток поджелудочной железы развивается компенсаторная гиперинсулинемия. Проявлением данной патологии служит нарушение толерантности к глюкозе. При истощении резервов поджелудочной железы возникает гипергликемия и развивается инсулиннезависимый сахарный диабет (СД). Инсулинорезистентность характерна для всех пациенток с СПКЯ. Как следствие анаболического эффекта андрогенов развивается ожирение. Согласно литературным данным, ожирение встречается у 35-60% больных с СПКЯ [2, 6], причем они чаще, чем худые пациентки, страдают ановуляцией и гирсутизмом. Уровень

сывороточного тестостерона у женщин с ожирением и худых не отличается, а содержание половых стероидов связывающего глобулина значительно ниже у пациенток с ожирением. Манифестация гирсутизма у женщин с ожирением в какой-то мере может быть объяснена повышенным уровнем свободных андрогенов. Главным регулятором синтеза половых стероидов связывающего глобулина является инсулин. Взаимосвязь между гиперандрогенией и гиперинсулинемией в настоящее время доказана [5]. При снижении массы тела более чем на 5% уменьшается концентрация инсулина и увеличивается уровень половых стероидов связывающего глобулина, что способствует снижению уровня свободного тестостерона в сыворотке крови и андрогензависимых изменений кожи. Для больных с СПКЯ характерно абдоминальное или висцеральное ожирение, при котором соотношение объема талии к объему бедер (индекс ОТ/ОБ) превышает 0,8 [2, 6].

Основным морфологическим субстратом СПКЯ является двустороннее увеличение яичников с наличием в них множественных кистозно-атрезирующихся фолликулов. Гиперинсулинемия характерна для 30-40% больных без ожирения и для 70-75% - с ожирением, что указывает на неблагоприятное влияние избыточной массы тела на метаболические и гормональные параметры [6]. Лечебная тактика при СПКЯ в течение последних лет претерпела существенные изменения, однако, окончательно терапии ожирения при данной патологии не придается должного значения. Многочисленные исследования подтвердили, что при одинаковом индексе массы тела (ИМТ) абдоминальное ожирение сопровождается более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД типа 2, атеросклероза, чем периферическое ожирение [1]. Статистика неутешительна: средняя продолжительность жизни больных ожирением на 8-10 лет меньше,

*Калинкина Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1
Мельников Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1. E-mail:maiorof@mail.ru*

чем у людей с нормальной массой тела [1]. Так, увеличение массы тела всего лишь на 0,4 кг увеличивает риск смерти на 2% у лиц в возрасте 50-62 лет.

Основной целью лечения ожирения наряду со снижением массы тела является предотвращение или улучшение течения сопутствующих заболеваний, максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а также повышение качества жизни пациентов [1]. Полноценный успех и долговременные результаты достигаются лишь при проведении комплексной терапии этого хронического заболевания. Рекомендации по модификации образа жизни должны включать индивидуальный расчет диеты, изменение стереотипа питания, повышение физической активности и отказ от вредных привычек. Эффекты изменения образа жизни обычно оценивают через 3 месяца. Согласно современным рекомендациям, минимальное снижение массы тела, позитивно сказывающееся на метаболических расстройствах, составляет 5% от величины исходного веса пациента. Практика показывает, что более чем 90% людей, снизивших массу тела, в течение одного года вновь прибавляют свой вес, а в некоторых случаях масса тела становится даже больше исходной. И лишь 4-5% больных могут достигнуть положительных результатов без дополнительной фармакотерапии [1].

Фармакотерапия ожирения проводится, если при модификации образа жизни не удается добиться снижения веса на 5% в течение трех-шести месяцев. Кроме того, если у больного показатель ИМТ > 30 кг/м², или ИМТ > 27 кг/м², но есть факторы сердечно-сосудистого риска, в этом случае, показана медикаментозная терапия. Лечение позволяет не только повысить приверженность пациента к немедикаментозному лечению, но и достигнуть более эффективного снижения массы тела и его поддержания в течение длительного периода [1]. Современным препаратом для лечения ожирения является препарат Меридиа (сIBUTРАМИН), основные фармакологические эффекты которого обусловлены центральным механизмом действия и направлены на модификацию пищевого поведения тучного пациента [7]. Фармакологическое действие препарата, являющегося пролекарством, осуществляется за счет активных метаболитов (первичных и вторичных аминов) и состоит в селективном торможении обратного захвата нейромедиаторов серотонина и норадреналина из синаптической щели в ЦНС. Вместе с тем, Меридиа не усиливает секрецию серотонина нейронами ЦНС, поэтому не вызывает лекарственной зависимости, а также не влияет на высвобождение моноаминов. Именно нейромедиатору серотонину отводится основная роль в формировании чувства

насыщения [7]. Результатом накопления серотонина в межнейрональной щели является усиление и пролонгирование чувства насыщения и, как следствие, постепенное уменьшение объема потребляемой пищи [10]. Это один из механизмов действия препарата, способствующий снижению аппетита и формированию правильного пищевого поведения пациента. В целом, как свидетельствуют результаты исследований, 87% пациентов придерживаются сформированного пищевого поведения, выработанного в процессе терапии препаратом Меридиа [7]. Наряду с этим, активируя 3-3 и p-2 адренорецепторы жировой ткани, препарат стимулирует процессы термогенеза, увеличивает расход энергии организма и тем самым инициирует липолиз. Благодаря этому эффекту сIBUTРАМИН тормозит снижение скорости метаболических процессов, происходящее на фоне похудения [1]. Специфический механизм действия позволяет препарату комплексно воздействовать на ведущую причину ожирения - переедание, в результате снижается количество потребляемой пищи, число дополнительных перекусов, устраняются ночные приемы пищи у тучных пациентов [7]. Клиническая эффективность и безопасность препарата Меридиа были продемонстрированы в большом количестве многоцентровых исследований [7]. В исследовании STORM (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance), в рамках которого непрерывный прием препарата Меридиа продолжался в течение 2 лет, показан четкий дозозависимый эффект препарата [9]. Препарат снизил массу тела более чем на 10% у 70% тучных пациентов, а объем висцерального жира - на 22% от исходной величины, что было доказано при проведении магнитно-резонансной томографии. Следует подчеркнуть, что в отношении снижения массы тела и объема талии, Меридиа был эффективней по сравнению с плацебо соответственно в 3 и 1,9 раза. Показательно и позитивное влияние препарата на нарушения обмена липидов, о чем свидетельствовало повышение на 21% содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) при снижении показателей липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ).

Мета-анализ ряда рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включившим больных с ожирением (ИМТ 30-40 кг/м²) продолжительностью 3-24 месяца, показал, что на фоне приема препарата Меридиа снижение массы тела на 5% и более было отмечено у 19-95% пациентов [7]. Снижение массы тела на 10% и более было отмечено у 19-39% пациентов. В группе плацебо масса тела уменьшилась на 5% и более - у 11-20%, на 10% и более - у 5-7% пациентов. Четко продемонстрировано, что максимальные положительные результаты

наблюдаются при длительном курсе терапии. В целом 3 из 5 пациентов, принимавших препарат Меридиа в течение 12 месяцев, достигают потери массы тела более 5% и 3 из 8-10% и более. Терапия сибутрамином сопровождается снижением висцеро-абдоминального отложения жира во всех половозрастных группах, о чем свидетельствует уменьшение ОТ (на 8,0-12,51 см) [1].

Следует заметить, что лечение препаратом Меридиа сопровождается позитивными сдвигами в липидном обмене [1]. В исследовании DiJonpe С.А. и соавт., продолжавшемся в течение 24 недель и включавшем 332 пациента с избыточной массой тела (ИМТ>27 кг/м²) и дислипидемией (концентрация ТГ>250 мг/дл, ЛПВП<45 мг/дл у женщин, 40 мг/дл у мужчин), наряду с положительной динамикой антропометрических показателей было отмечено значительное снижение уровней ТГ по сравнению с исходным уровнем и группой контроля, наибольших у тех пациентов, которые снизили массу тела более 10% [8].

Снижение скорости метаболизма затрудняет дальнейшую эффективную потерю массы тела у пациентов. Так, среди пациентов, ранее получавших лечение препаратом Меридиа, 74% сохранили свой вес на прежнем уровне или в дальнейшем еще снизили массу тела по сравнению с 41% в группе пациентов, принимавших плацебо [1].

Результаты исследования эффективности и переносимости сибутрамина на фоне гипокалорийного питания и увеличения физической активности у больных с СПКЯ и ожирением, проведенного на кафедре акушерства и гинекологии №1 Сам ГМУ, свидетельствуют о высокой эффективности препарата у данной категории больных. В исследовании вошли 25 пациенток с СПКЯ и ожирением в возрасте от 18 до 30 лет с ИМТ более 27 кг/м. Не включались пациенты, имеющие СД, неконтролируемую АГ, булимию, психические и тяжелые соматические заболевания. Как показали данные опроса больных, большинство, включенных в наше исследование, в прошлом имели несколько безуспешных попыток по снижению массы тела (2-3 попытки – 30%, 3 и более – 70% больных). Продолжительность исследования составила 12 недель, в ходе которого у всех пациентов наблюдалась положительная динамика антропометрических показателей. Старт терапии препаратом Меридиа начинали с начальной дозы 10 мг, принимаемой однократно утром.

Согласно данным антропометрического исследования на фоне терапии сибутрамином, у всех больных отмечалась положительная динамика показателей антропометрии (массы тела, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ). Уменьшение массы тела, наблюдаемое спустя одну неделю от начала

лечения, продолжалось в течение всего периода наблюдения. Через 12 недель терапии у всех больных наблюдали снижение масса тела, индивидуальные показатели которого колебались от 2,6 до 15 кг. Среднее снижение массы тела за период лечения составило 13% от исходной величины. У большинства больных снижение массы тела достигло клинически значимых величин. К концу исследования 50% пациентов достигли снижения массы тела более 5% от исходной величины. Масса тела у 40% пациентов снизилась на 10% и более от исходной и только у 10% - менее 5%. Также за период наблюдения ОТ уменьшилась не менее, чем на 4 см у 80% больных, у 20% - на 10 см и более по сравнению с исходным показателем (медиана - 6 см). Также отмечено уменьшение ОБ.

Среди пациентов, включенных в исследование, у половины сопутствующим заболеванием была контролируемая АГ. В ходе лечения сибутрамином не потребовалось как увеличения суточных доз препаратов, так и схемы гипотензивной терапии, о чем свидетельствовало наблюдение за динамикой АД у больных МС. Кроме того, в течение всего периода лечения, у обследуемых пациентов не отмечалось резких колебаний АД. До лечения медиана и размах показателей САД и ДАД у больных составили соответственно 140,0 мм рт. ст. (130,0; 140,0), 132,0 мм рт. ст. (126,0; 134,0). Через 12 недель терапии показатели САД и ДАД достоверно снизились, медиана и размах составили соответственно 132,0 мм рт. ст. (126,0; 134,0), 84,0 мм рт. ст. (80,0; 88,0). Не было отмечено достоверных изменений частоты сердечных сокращений. Под влиянием препарата снижение массы тела и висцеральной жировой ткани сопровождалось положительной динамикой и ряда других сердечно-сосудистых факторов риска. Так, наблюдались антиатерогенные изменения липидного профиля крови: снизилась концентрация общего холестерина (ОХ), ТГ на 16,6% и 17,2% соответственно. Отмечено достоверное снижение содержания ОХ (до лечения 5,9 ммоль/л (4,8; 6,9), через 12 недель - 5,2 ммоль/л (4,1; 6,1), ТГ - 1,83 ммоль/л (1,76; 2,64) до лечения, 1,53 ммоль/л (1,12; 2,13) - через 12 недель. Превышение верхней границы нормального уровня ОХ и ТГ было зарегистрировано соответственно у 35% и 60% пациентов. До терапии концентрация ЛПВП ниже минимальной границы нормы была выявлена у 30% больных. Через 12 недель терапии обнаруживалось повышение содержания ЛПВП (до лечения - 1,0 ммоль/л (0,9; 1,2), через 12 недель - 1,3 ммоль/л (1,0; 1,4). В соответствии с этим медиана соотношения ТГ/ХС ЛПВП снизилась с 1,59 (1,25; 2,55) исходно до 1,12 (0,80; 1,69) через 12 недель терапии сибутрамином. В результате среднее значение атерогенного

показателя соотношения ТГ/ХС ЛПВП улучшилось на 35,7%. Максимальное уменьшение степени факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний было отмечено у пациентов, которые снизили массу тела более 10%.

Выводы: проведенное нами исследование показало достоверное снижение массы тела у 90% пациенток с СПКЯ и ожирением в результате лечения сибутрамином (Меридиа), что свидетельствует о снижении в этой группе ведущего фактора риска сердечно-сосудистых осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Бирюкова, Е.В.* Эпидемия ожирения - ремя активных действий / *Е.В. Бирюкова, А.М. Мкртумян* // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. - 2008. №2. - С. 2-7.
2. *Коколина, В.Ф.* Поликистоз яичников./ *В.Ф. Коколина, А.А. Каухова* // Методические рекомендации. М, 2001. - 185 с.
3. *Манухин, И.Б.* Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / *И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А.Геворкян* // Медицинское ин-
4. *Богданова, Е.А.* Гирсутизм у девочек и молодых женщин / *Е.А. Богданова, А.В. Телунц* // М., 2002. - С. 54-66.
5. *Чернуха, Г.Е.* Современные представления о синдроме поликистозных яичников./ *Г.Е. Чернуха* // Cons Mod. - 2002. - 4(10). - С. 16-19.
6. *Сметник, В.П.* Неоперативная гинекология./ *В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович* // Медицинское информационное агентство. - М.: 1997. - С. 188-207.
7. *Arterburn, D.E.* The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review / *D.E. Arterburn, P.K. Crane, D.L. Veenstra* / Arch Intern Med. - 2004. - 164. - P. 994-1003.
8. *Dujovne, C.A.* Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia / *C.A. Dujovne, J.H. Zavoral, E. Rowe, C.M. Mendel* // Am Heart j. - 2001. - 142. - P. 489-497.
9. *Hansen, D.* Prediction of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity: results from the European multi-center STORM trial / *D. Hansen, A. Astrub, S. Toubro* et al. / Int. J. G. Obes. - 2002. - 25. - P. 496-501.

EFFICIENCY OF BODY WEIGHT CORRECTION AT PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIES SYNDROME AND ADIPOSITY

© 2009 О.В. Kalinkina, V.A. Melnikov
Samara State Medical University.
Article is received 2009/09/02

Carried out research has shown authentic decrease in body weight at 90% of patients with polycystic ovaries syndrome and adiposity as a result of treatment with Sibutramon, that testifies to decrease in this group a leading risk factor of cardiovascular complications. Average decrease in body weight for the period of treatment has made 13% from initial size. At the majority of patients decrease in body weight has reached clinically significant sizes. By the end of research of 50% of patients decrease in body weight more than 5% from initial size have reached. The body weight at 40% of patients has decreased on 10% and more from initial, and only at 10% - less than 5%.

Key words: *body weight, adiposity, polycystic ovaries syndrome*