

Синдром поликистозных яичников и метаболические нарушения

А.Н. Григоренко

Заведующий курсом онкогинекологии и оперативной гинекологии Винницкого национального медицинского университета

Несмотря на то, что синдром поликистозных яичников впервые был описан I.F. Stein et al. (Чикаго, США) еще в 1935 году, этиология, патогенез и последствия этого заболевания таят в себе очень много загадок. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа пациенток с нетипичными проявлениями синдрома, характеризующимися как клинической, так и биохимической неоднозначностью [Чечуга С.Б., 2013; Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome, 2012].

перхолестеринемии, гипертензии, сосудистых нарушений, что может привести к инвалидизации и повышению смертности. Затраты американской системы здравоохранения на ведение пациенток с СПКЯ составляют около \$4 млрд ежегодно, и это без включения лечения серьезных заболеваний, связанных с ним. Поэтому специалисты из разных стран регулярно собираются вместе, чтобы разработать стратегию ведения таких пациентов, а также определить эффективные методы не только лечения, диагностики, а и профилактики СПКЯ. Согласно итогам Роттердамского консенсуса (2003), СПКЯ остается диагнозом, требующим исключения других известных нарушений, которые проявляются универсальными клиническими признаками гиперандрогении, а поэтому могут протекать под маской СПКЯ (табл. 2). Наиболее значимыми являются заключения после семинаров, проведенных European Society of Human Reproduction and Embryology и American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/

Диагностические критерии синдрома поликистозных яичников

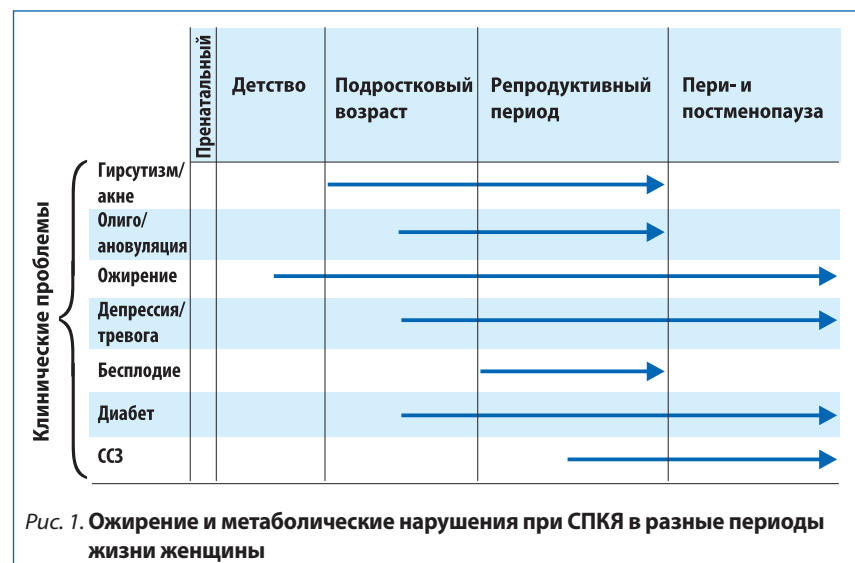
В последние годы все больше исследователей склоняются к мысли, что причиной синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) могут быть наследственные и генетические нарушения, и поэтому выделяют 4 фенотипа заболевания (табл. 1).

Наследственность, время возникновения и продолжительность течения СПКЯ определяют вид и тяжесть метаболических нарушений, которые постоянно присутствуют при данном заболевании. Метаболические нарушения могут длительно находиться в состоянии «компенсации» без лабораторных изменений. Ожирение (абдоминальное и висцеральное) сопровождается или становится причиной СПКЯ в любом периоде жизни. Именно ожирение оказывает большое влияние на формирование фенотипа СПКЯ и объясняет разное время появления тех или иных симптомов (уровень доказательности – УД В) (рис. 1).

У женщин с СПКЯ повышен риск развития диабета 2-го типа, ги-

Таблица 1. Алгоритм определения фенотипа синдрома поликистозных яичников [International Classification of Diseases]

Признаки	Фенотип А	Фенотип В	Фенотип С	Фенотип D
Клиническая гиперандрогения (гирсутизм, акне, алопеция)	+	+	-	+
Нарушение менструального цикла или ановуляция, или то и другое	+	-	+	+
Поликистозные яичники	-	+	+	+





ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

**Любуйся собою!
Насолоджуйся життям!**

Белара®

30 мг етинілестрадіолу + 2 мг хлормадинону ацетату
Комбінований оральний контрацептив

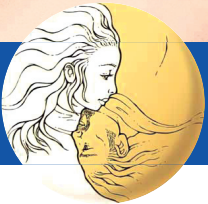


**Надійна контрацепція
з хлормадинону ацетатом —
прогестиним, що володіє
антиандроеновим ефектом**

Здорові шкіра і волосся¹

**Відсутність впливу
на лібідо²**

**Безпека тривалого
прийому³**



КОНТРАЦЕПЦІЯ ЗА ПРИНЦИПОМ

У єдності й гармонії

Література: 1. Zahradnik H.P., J. Goldberg J. and Andreas J.-O. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara, Contraception, 1998, 57:1–3–109. 2. Schramm G., Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties, Contraception, 2003, 67: 305–312. 3. Schramm G., Heskies B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate — containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study, Contraception, 2007, 76:84–90.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату БЕЛАРА (BELARA®)

Склад: діючі речовини: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить хлормадинону ацетату 2 мг, етинілестрадіолу 30 мкг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний; повідон, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 6000, пропіленгліколь, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени в комбінації з естрогенами. Код АТС G03A A. **Протипоказання.** Не можна приймати таблетки Белара чи потрібно відразу ж припинити застосування препарату при таких станах: вагітність; період годування груддю; тромбоемболічні захворювання вен чи артерій, наявні або в анамнезі; та біохімічні фактори, що вказують на спадкову або набуту схильність до венозних чи артеріальних тромбозів; тютюнопаління у віці старше 35 років; перед плановим оперативним втручанням і протягом періоду іммобілізації, наприклад, після нещасного випадку; продромальний період або перші ознаки тромбозу, тромбоемболії чи емболії; цукровий діабет зі змінами судин (ангіопатія); неконтрольований тяжкий перебіг цукрового діабету; тяжкий перебіг гіпертонічної хвороби чи виражені гіпертонічні кризи; ідіопатична жовтяниця, гепатит, генералізований свербіж, холестаз і порушення функції печінки, особливо протягом попередньої вагітності чи терапії естрогенами; після вірусного гепатиту, оскільки відбувається відновлення функції печінки, застосування таблеток Белара слід починати тільки через 6 місяців; синдром Дубіна-Джонсона, синдром Ротора, порушення відтоку жовчі; наявна або в анамнезі пухлина печінки; виражені болі у верхніх відділах живота, збільшення розмірів печінки чи симптоми внутрішньочеревної кровотечі; тяжка та/або

гостра ниркова недостатність; серпоподібно-клітинна анемія (захворювання крові); загострення чи вперше виявлена порфірія (захворювання, пов'язане з порушенням обміну речовин, що також стосується обміну гемоглобіну); всі 3 форми, особливо набута порфірія тощо (див. повну інструкцію). **Побічні реакції.** Підвищена чутливість до препарату, включаючи алергічні реакції шкіри. Пригнічений настрій, нервозність. Запаморочення, мігрень (та/або її посилення). Порушення зору. Кон'юнктивіт (наприклад, при застосуванні контактних лінз), нетолерантність до контактних лінз. Раптова втрата слуху, шум у вухах. Колапс (гостра судинна недостатність), артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, варикозне розширення вен. Тромбоз вен. Нудота. Блювання. Біль у ділянці живота, шлунково-кишкової розладу (здуття, діарея). Акне. Порушення пігментного обміну, хлоазма (коричневі плями на обличчі), сухість шкіри і випадання волосся. Кропив'янка, екзема, еритема, свербіж, гіпертрихоз, загострення псоріазу. Вузликова еритема. Важкість у спині. Біль у спині, важкість у м'язях. Виділення з піхви, дисменорея (біль під час менструального періоду), аменорея. Біль у нижніх відділах живота. Вагінальний кандидоз, виділення з молочної залози, доброякісні новоутворення сполучної тканини, запальні захворювання піхви. Хоча можна чекати на зниження ризику розвитку кістечника при застосуванні оральних протизапальних засобів, у деяких пацієнтів вони іноді спостерігаються. Збільшення молочних залоз, пролонгування і/чи посилення менструальної кровотечі, передменструальний синдром тощо (див. повну інструкцію). **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °C. **Упаковка.** Картонова коробка з білестерами 1 x 21 (№ 21), 3 x 21 (№ 63). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ВАР «Гедон Ріхтер», Угорщина/Gedeon Richter Plc, Hungary. **Ресстраційне посвідчення МОЗ України:** №UA/2059/01/01, Наказ №924 від 07.12.2009, зміни внесено Наказом №916 від 28.10.2013.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



RICHTER GEDEON

Підстаєвництво «Ріхтер Гедон» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

ASRM) в Роттердаме (2003), Салониках (2007), Амстердаме (2010) и семинара экспертов под руководством Национального института здоровья США (г. Бетесда, 3–5 декабря 2012 г.).

Основные диагностические критерии СПКЯ представлены в таблице 3.

Каждый из этих диагностических критериев (клинические проявления гиперандрогении, нарушения менструального цикла, поликистозные изменения яичников) имеет свои достоинства и недостатки. Необходимо также учитывать, что у женщин, которые принимают пероральные контрацептивные препараты (КОК), сохраняется «поликистозный» вид яичников на фоне их уменьшенных размеров (табл. 4).

В основе патогенеза СПКЯ лежат не только нарушения в обмене андрогенов, но и метаболические нарушения, которые отмечаются на фоне как нормального веса, так и ожирения. СПКЯ с наличием ожирения, как правило, возникает вследствие нарушения синтеза гонадотропинов. Это приводит к избытку содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ) и андрогенов. Причиной СПКЯ у женщин с нормальным весом чаще всего являются генетические изменения синтеза андрогенов на уровне ткани яичников, например, на уровне цитохрома P450. У этих женщин не происходит повышения уровня ЛГ и изменения соотношения ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Стероидные гормоны оказывают свойственные им эффекты, как по механизму эндокринного действия (действуют на удалении от целевой клетки), так и за счет паракринных (влияют непосредственно на функцию соседней клетки) и аутокринных механизмов (действуют на клентки, их продуцирующие). Например, дигидротестостерон и эстрадиол могут синтезироваться в тканях, которые являются мишенями действия андрогенов. Например, жировая ткань — одновременно место синтеза предшественника стероидного гормона (холестери-

Таблица 2. Дифференциальный диагноз синдрома поликистозных яичников и других причин гиперандрогении

СПКЯ — это диагноз исключения	
Гиперандрогенные состояния	Главные маркеры
Идиопатический гирсутизм	Индекс свободных андрогенов + «мужской анамнез» (родственники мужчины с ранним началом облысения и/или с семейным типом избыточного оволосения по мужской линии)
Неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников	17-оксипрогестерон + дегидроэпиандростерон-сульфат (дискриминационный порог выше 2–3 мкг/л)
Гиперпролактинемический гипогонадизм	Пролактин
Первичный гипотиреоз	Тиреотропный гормон
Вирилизующие опухоли	Вирилизация наружных половых органов и гортани (клиторомегалия, ларингомегалия, барифония) + «объем» Н/Я (при визуализации надпочечников и яичников)
Тотальный гиперкортицизм	«Кушингоидизация» внешности с перераспределением жира по верхнему типу, стероидные стрии, геморрагии, остеопороз + тиреотропный гормон

Таблица 3. Диагностические критерии синдрома поликистозных яичников [Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome, 2012]

NIH, 1990	Роттердам, 2003	AE-PCOS Society, 2006
- Хроническая ановуляция	- Олиго- и/или ановуляция	- Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении
- Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении (исключение других причин, например, врожденной гиперплазии коры надпочечников)	- Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении	- Дисфункция яичников (олиго- и/или ановуляция и/или морфологические признаки поликистозных яичников)
(Требуется наличие обоих критериев)	- Поликистозные яичники (Требуется наличие хотя бы двух критериев)	(Требуется наличие обоих критериев)
	Диагноз СПКЯ можно поставить только после исключения таких тяжелых расстройств, как тяжелая ИР, андроген-секретирующие опухоли, синдром Кушинга, гиперпролактинемия и нарушения функции щитовидной железы	СПКЯ является, главным образом, связанным с избытком андрогенов заболеванием

NIH = National Institutes of Health; Роттердам = European Society of Human Reproduction and Embryology и American Society for Reproductive Medicine; AES = Androgen Excess Society

Критерии NIH были разработаны первыми и поэтому наиболее широко применяются. Критерии Роттердам расширили дефиницию NIH. Эксперты AES провели обзор всех доступных данных и рекомендовали определение синдрома на основе доказательных данных.

на) и его метаболизма в собственном стероид, который может как поступить с током крови к другим органам-мишеням, так и оказать локальное воздействие здесь же, прямо в области синтеза. Поэтому при определенных фенотипах СПКЯ наблюдается локальная гиперандрогения за счет внегонадного (локального) синтеза андрогенов с последующими метаболическими

эффектами (с/без изменения уровня андрогенов в крови) [Струк Т.А., 2015].

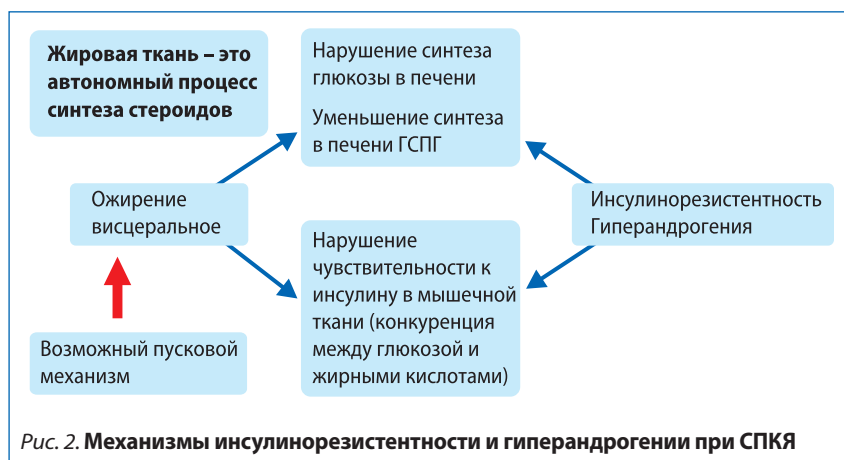
СПКЯ и инсулинорезистентность

Ранее считалось, что СПКЯ обязательно сочетается с инсулинорезистентностью. Сейчас эксперты



Таблица 4. Сила и ограничения отдельных диагностических критериев
[Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome, 2012]

Диагностические критерии	Сила	Ограничения
Гиперандрогения	<ul style="list-style-type: none"> - Включена, как компонент во все главные классификации - Определяет главное беспокойство пациенток с клинической точки зрения - Модели гиперандрогении на животных напоминают, но полностью не повторяют заболевание у человека 	<ul style="list-style-type: none"> - Измерение показателей выполняется только в крови - Концентрации отличаются в течение дня - Концентрации отличаются в зависимости от возраста - Нормативные данные четко не определены - Пробы не стандартизированы и могут отличаться в отдельных лабораториях - Трудности с количественной оценкой клинической гиперандрогении; может отличаться в отдельных этнических группах - Чувствительность ткани к андрогенам не оценена
Овуляторная дисфункция	<ul style="list-style-type: none"> - Включена, как компонент, во все главные классификации - Определяет главное беспокойство пациенток с клинической точки зрения - Бесплодие является наиболее распространенной клинической жалобой 	<ul style="list-style-type: none"> - Понятие «нормальная овуляция» до конца не определено - Нормальная овуляция изменяется в течение жизни женщины - Объективное подтверждение овуляторной дисфункции может быть затруднено
Поликистозные яичники (морфология)	<ul style="list-style-type: none"> - Этот критерий исторически связан с синдромом - Может наблюдаться в связи с гиперчувствительностью яичников к стимуляции 	<ul style="list-style-type: none"> - Зависит от техники оценки - Трудности при получении стандартизированного измерения - Нехватка нормативных стандартов в течение менструального цикла и в течение жизни (особенно в юности), так как морфология яичников может меняться в зависимости от возраста - Не разработана универсальная технология для точной визуализации яичников - При определенных обстоятельствах возможна неадекватная визуализация (например, у подростков)



пришли к мнению, что инсулинорезистентность может быть как первичным, так и вторичным со-

стоянием при СПКЯ. Влияние инсулинорезистентности на менструальные нарушения и гирсутизм

остается неясным (УД В) [Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome, 2012].

Инсулинорезистентность очень часто определяет степень тяжести СПКЯ.

Возможные механизмы формирования инсулинорезистентности таковы: генетическая предрасположенность, нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, нарушение метаболизма инсулина в печени, другие причины. Механизмы инсулинорезистентности при СПКЯ имеют свои особенности, что отличает их от других инсулинорезистентных состояний и связаны с развитием висцерального ожирения (рис. 2). У многих инсулинорезистентность при СПКЯ обусловлена не дефектом рецептора (генетическими мутациями), а нарушениями формы сигналов с рецептора, изменениями на уровне периферических тканей (особенно скелетных мышц) за счет уменьшения утилизации глюкозы (гиперинсулинемия — причина гиперандрогении). Инсулинорезистентность может присутствовать независимо от наличия и степени выраженности ожирения — как у тучных, так и у худых пациенток любого возраста, когда снижается периферическая чувствительность к инсулину, но сохраняется в яичниках и надпочечниках. Повышение уровня инсулина в данной ситуации приводит к усилению синтеза андрогенов в яичниках и надпочечниках.

Критерии диагностики висцерального ожирения: соотношении окружности талии и окружности бедер $>0,85$. Если данный показатель $<0,85$, определяется ожирение по женскому типу. Перспективным, простым и экономичным методом измерения висцерального жира и определение избыточного веса является калипометрия (body fat caliper) и биоимпедансометрия (BIA). Критерии диагностики инсулинорезистентности (метаболического синдрома), по данным ВОЗ: ИМТ >30 кг/м², соотношение объема талии к объему бедер

>0,85, уровень триглицеридов >1,7 ммоль/л, содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ≤1,0 ммоль/л, артериальное давление >140/90 мм рт. ст. или применение препаратов, снижающих артериальное давление, микроальбуминурия.

Согласно результатам Первого всемирного конгресса по инсулинорезистентности (Лос-Анджелес, США, 2003), данный диагноз может быть установлен при наличии как минимум двух из четырех суррогатных признаков: повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина ЛПВП, артериальная гипертензия, гипергликемия натощак или через 2 ч после углеводной нагрузки. Таким образом, согласно Роттердамскому консенсусу, на инсулинорезистентность обследуются только пациенты группы риска по метаболическому синдрому (ожирение, отягощенная наследственность по сахарному диабету 2-го типа). Функциональные тесты включают определение следующих показателей: ТТГ, гликозилированный гемоглобин, С-пептид, индекс НОМА (homeostasis model assessment). Повышение индекса >2,8 свидетельствует о наличии инсулинорезистентности. При проведении глюкозотолерантного теста необходимо определять содержание не только глюкозы, но и инсулина (в случае компенсированной инсулинорезистентности концентрация глюкозы сохраняется в пределах нормы).

Изменения уровней триглицеридов, ЛПВП, липопротеинов низкой и очень низкой плотности (Apolipoprotein B/Apolipoprotein A метаболизма) широко распространены у женщин с СПКЯ и являются более серьезными прогностическими факторами при сочетании с гиперандрогенией (УД В).

Таким образом, при СПКЯ всегда отмечаются нарушения жирового и углеводного обменов (рис. 3).

Метаболические изменения являются так же причинами повышения риска тромбозов у женщин с СПКЯ (рис. 4).

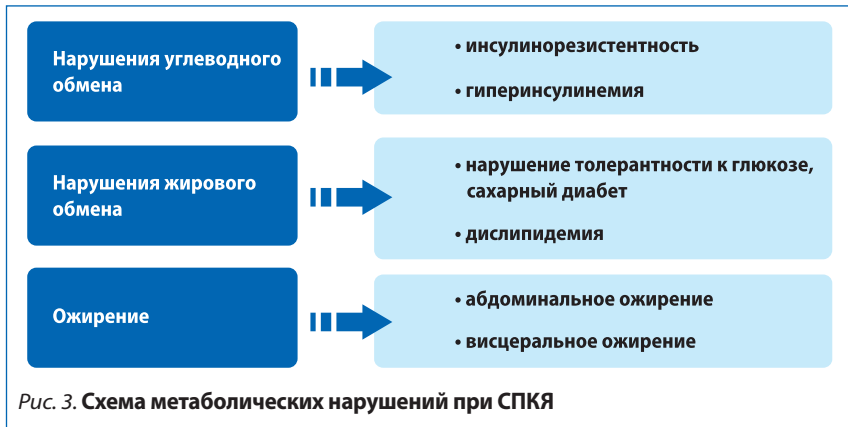


Рис. 3. Схема метаболических нарушений при СПКЯ

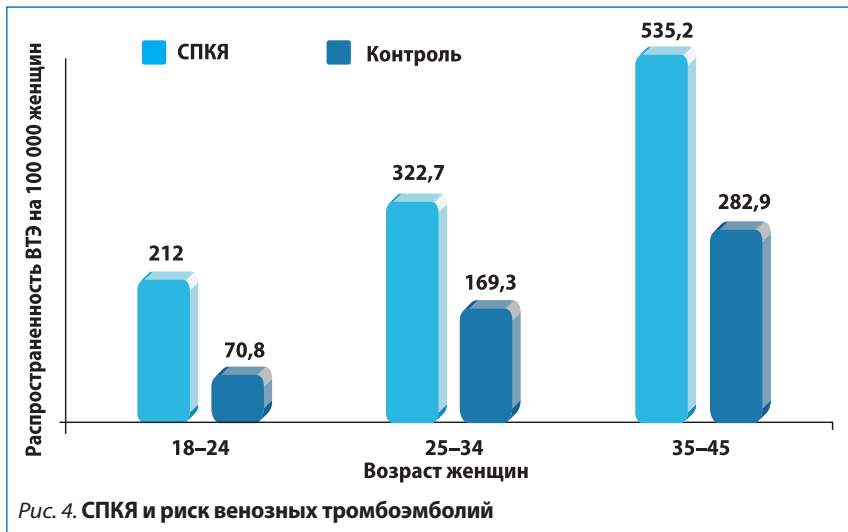


Рис. 4. СПКЯ и риск венозных тромбозов

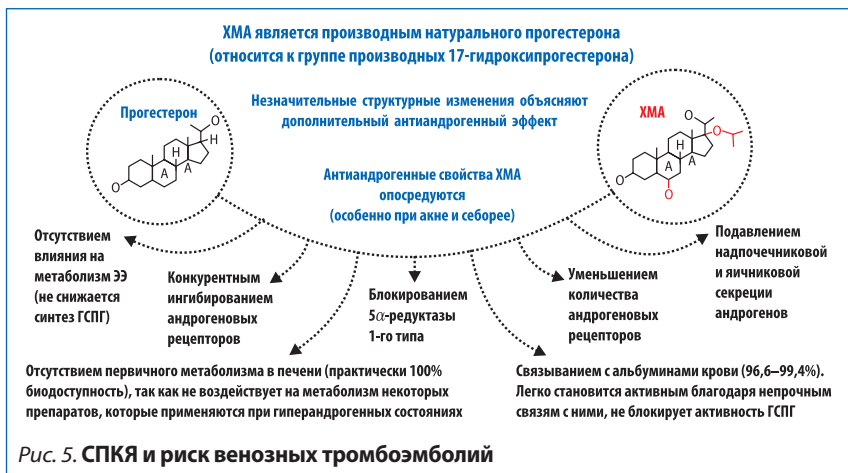


Рис. 5. СПКЯ и риск венозных тромбозов

Практический и научный интерес вызывает не только зависимость метаболических, гемостазиологических нарушений от СПКЯ, но и связь между СПКЯ и нарушением обмена нейромедиаторов, что проявляется психологическими, поведенческими расстройствами. Пациентки с СПКЯ подвержены более высокому риску развития психо-

логических нарушений (например, депрессии, тревоги) по сравнению со здоровыми женщинами, а также повышенному риску возникновения расстройств пищевого поведения, сексуальной дисфункции [Himelein&Thatcher, 2006]. Наличие метаболических и других нарушений приводит к снижению качества жизни (УД В) [Чечуга С.Б., 2013].

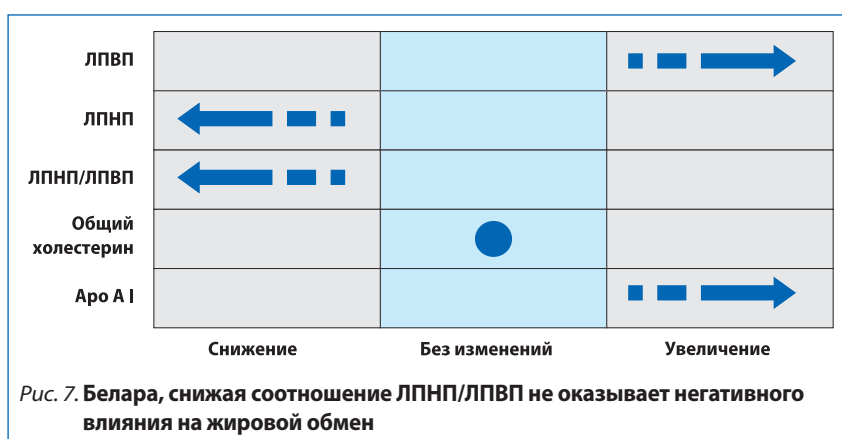
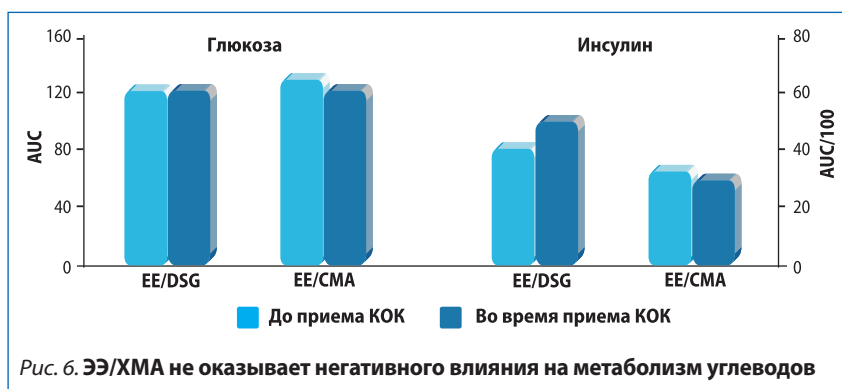
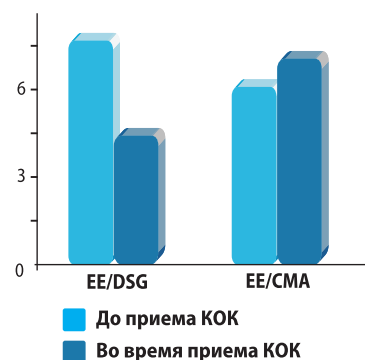


Таблица 5. Сравнительная оценка риска ВТЭ

Гестаген / ЭЭ	Частота ВТЭ на 100000 женщин в год	Исследования
Хлормадинона ацетат/ЭЭ	16	Schramm GAK, 2002, 2003
Ципротерона ацетат/ЭЭ	70	Lidegaard, 2009
Левоноргестрел/ЭЭ	20	EMA Pharmacovigilance Working Party, 2011
Беременность	70	EMA Pharmacovigilance Working Party, 2011
Спонтанные случаи, не связанные с приемом КОК	5-10	EMA Pharmacovigilance Working Party, 2011

Прием КОК с ХМА не вызывал снижения чувствительности периферических рецепторов к инсулину и даже демонстрировал некоторое повышение их чувствительности



Лечение СПКЯ

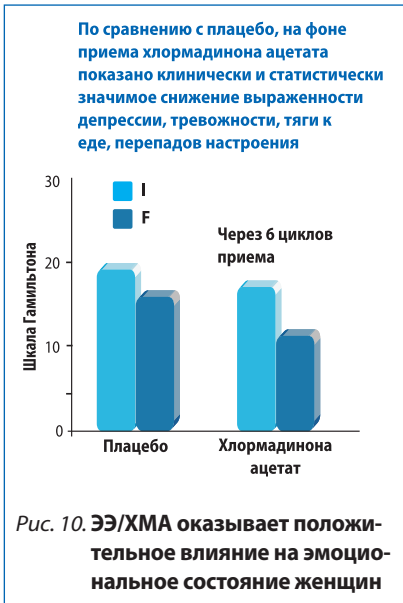
Лечебные мероприятия при СПКЯ зависят от репродуктивных планов женщины, ее возраста, сопутствующих нарушений обмена веществ, особенностей психологического статуса. Профилактические мероприятия необходимо начинать с подросткового возраста. Базовая терапия предусматривает два основных сценария лечения:

- 1) для женщин с нормальным весом без гиперинсулинизма — антиандрогенные ± эстрогенгестагенные препараты (КОК);
- 2) для имеющих избыточную массу тела — сенситайзеры инсулина в сочетании с мероприятиями по нормализации массы тела.

Модификация образа жизни и снижение веса снижают эффекты андрогенов, благоприятно влияют на овуляцию и улучшают чувствительность к инсулину. Хирургическое лечение улучшает фертильность, но влияние на функцию яичников является краткосрочным, поэтому консервативная терапия играет главенствующую роль в лечении СПКЯ и профилактики его осложнений.

В настоящее время к этим задачам добавляется подбор оптимального метода контрацепции и коррекция психологических нарушений с



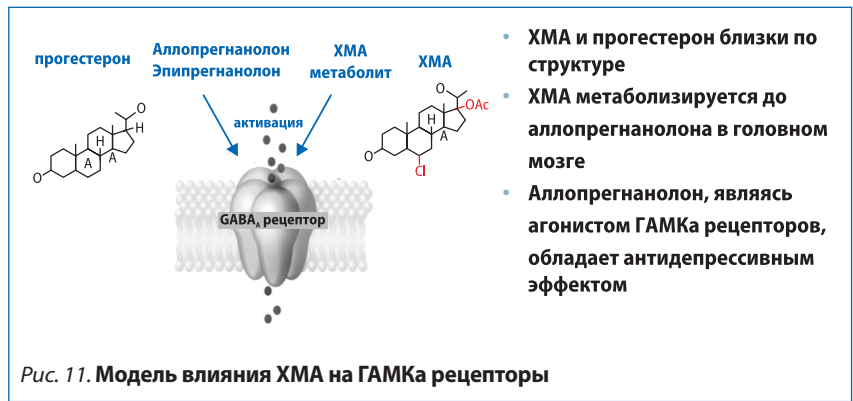


целью улучшения качества жизни. КОК рассматриваются как препараты первой линии лечения у женщин с СПКЯ, которые не планируют беременность и не имеют абсолютных противопоказаний к их назначению. В инструкции (показания к назначению КОК) отсутствует СПКЯ, однако они назначаются по показаниям офф-лейбл (от англ. off-label). «Офф-лейбл» — использование лекарственных средств по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению. Эти показания основаны на клиническом опыте применения, рекомендациях специалистов, заключениях консенсусов.

Важность применения КОК (как самого надежного метода) при СПКЯ особенно высока, так как их назначают с целью контрацепции при лечении другими препаратами (флутамид, спиронолактон, ципротерона ацетат, финастерид), на фоне приема которых при наступлении беременности возможна феминизация плода мужского пола.

Преимущества от использования КОК превышают риски у большинства больных с СПКЯ (УД В).

Одним из наиболее удачных решений для терапии первой линии при гиперандрогенных дерматопатиях, СПКЯ (в отсутствие признаков тяжёлой андрогенизации) является



- ХМА и прогестерон близки по структуре
- ХМА метаболизируется до аллопрегнанолона в головном мозге
- Аллопрегнанолон, являясь агонистом ГАМКа рецепторов, обладает антидепрессивным эффектом

КОК с хлормадиноном ацетатом (ХМА) — Белара.

В настоящее время с целью всестороннего изучения свойств ХМА выполнено более 1700 (!) работ, в которые были включены в общей сложности более 1 млн пациентов: в составе комбинированного эстроген-гестагенного средства его назначают в 40 странах мира.

ХМА является производным натурального прогестерона, что объясняет не только его антиандрогенный эффект, а и относительную метаболическую нейтральность, незначительное влияние на частоту рисков венозных тромбозов (рис. 5).

Белара обладает благоприятными лечебными эффектами, напоминая механизм действия стероидов (было описано выше):

— действует системно и на тканевом уровне на обмен андрогенов, метаболизм жиров и углеводов. Системное действие Белары: уменьшается синтез андрогенов в яичниках и надпочечниках, в результате чего снижается их концентрация в крови. Действие Белары на тканевом уровне: уменьшается внегонадный синтез андрогенов, уменьшается количество висцерального жира и повышается чувствительность мышечной ткани к действию инсулина за счет блокады 5-альфа редуктазы I типа и накопление ХМА в жировой ткани (рис. 2).

— периферическим действием на уровне рецепторов. Антиандрогеновое действие за счет умень-

шения количества андрогеновых рецепторов (Kuhl H., 1999) и изменения характера взаимодействия с ними (Tegouanne B., 2002) (рис. 13). Также некоторое повышение чувствительности рецепторов к действию инсулина приводит к улучшению состояния при инсулинорезистентности, что объясняет метаболическую нейтральность на фоне антиандрогенного эффекта Белары. (рис. 8).

— меняется передача сигналов между клетками и внутри клеток, продуцирующей стероид (адипоциты, клетки ооцита и т.д.), что требует дальнейшего изучения и объясняет интерес к ХМА в настоящее время.

ХМА не взаимодействует с ГСПС, не вытесняет из связи с ним тестостерон и, тем самым, не изменяет содержание свободной фракции этого андрогена в системном кровотоке. Это значит, что на концентрацию ГСПС при приёме указан-

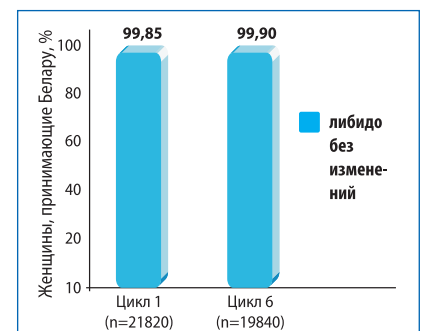


Рис. 12. Отсутствие влияния ХМА 2 мг/ЕЕ 0,03 мг на сексуальное желание во время длительного применения (Schramm G, 2002)

ной комбинации влияет только этинилэстрадиол, увеличивая его синтез, но не настолько, как это сделал бы препарат с иным гестагенным компонентом. Благодаря своим липофильным свойствам ХМА хорошо проникает и отчасти депонируется в жировой ткани. По этой причине он длительно сохраняется в организме: период полувыведения составляет 36–39 ч. Накопление ХМА в жировой ткани, позитивное влияние на пищевое поведение (уменьшается аппетит) и на обмен липидов: снижение уровня липопротеинов низкой плотности — ЛПНП и увеличение уровня липопротеинов высокой плотности — ЛПВП (рис. 7)) объясняет, что на фоне приема Белары происходит (уменьшение количества висцерального жира (рис. 9). Таким образом, к концу 7-дневного перерыва остаётся невыведенной около четверти последней дозы этого гестагена, что свидетельствует о минимальной остаточной антиандрогенной активности вещества.

В связи с этим нельзя судить об антиандрогенной активности Белары, используя только данные теста Хершбергера, который характеризует антиандрогенную активность прогестинов только на уровне рецепторов, не учитывая влияния на ГСПГ, эффекты эстрогенов и влияние на обмен и синтез андрогенов в жировой ткани.

В крупнейшем постмаркетинговом исследовании (данные для которого предоставили около 1600 гинекологов Германии) с участием 11638 пациенток, неудовлетворённых приёмом других гормональных контрацептивов по поводу акне/себореи и поэтому перешедших на ХМА-содержащий препарат, было показано, что длительное использование Белары не влияет на степень кардиоваскулярного риска и не вызывает ожирения. Снижение кардиоваскулярных рисков на фоне приема Белары, вероятно, происходило за счет уменьшения концентрации МР-2 в плазме у женщин с СПКЯ [Fatar M. et al., 2005; Vanden Borne S.W. et al., 2009].

Также на фоне приема Белары было подтверждено отсутствие негативного влияния препарата на инсулинорезистентность и липидный профиль, а также снижение риска тромбозов [Schneider J. et al., 2009] (рис. 6–10, табл. 5).

Нельзя однозначно говорить о том, что применение КОК при СПКЯ повышает риск ВТЭ [Bird S.T. et al., 2012]. В исследованиях центров по контролю и профилактике заболеваний не было отмечено негативного влияния КОК, наоборот, наблюдалось протективное действие данных препаратов. Благоприятный эффект КОК исследователи объясняют тем, что под их влиянием нормализуется соотношение ЛГ/ФСГ и уровень андрогенов, что оказывает положительное влияние на фибринолиз. Для того, чтобы утверждать, что прием КОК на фоне СПКЯ повышает риск возникновения ВТЭ, необходимо проведение дополнительных исследований. Белара является достаточно изученной в этом вопросе, доказано, что она обладает минимальным риском возникновения венозных тромбозов (табл. 5).

Благодаря описанным особенностям ХМА его применение в составе Белары безопасно у женщин, имеющих предрасположенность к развитию инсулинорезистентности, метаболическим нарушениям на фоне гиперандрогении [Bouchard P., 2005].

Дополнительные преимущества Белары связаны с тем, что хлормадинона ацетат в головном мозге, как и натуральный прогестерон, метаболизируется до одного и того же нейростероида — аллопрегнанолон. Аллопрегнанолон является **агонистом** ГАМК_A рецепторов, за счет чего и реализует свои положительные эффекты (рис. 10, 11). Это особенно важно, так как при СПКЯ происходит изменения психологического статуса женщин, а применение препаратов с выраженным антиандрогенным эффектом может усугублять это состояние. Также Белара не оказывает отрицательного влияния на либидо женщин (рис. 12).

Транскрипционная активность AP в клетках PALM в присутствии ХМА или ЦПА. Клетки были инкубированы $R 1881 5 \cdot 10^{-10}$ М, в присутствии возрастающих концентраций ХМА или ЦПА (Terouanne V., 2002)

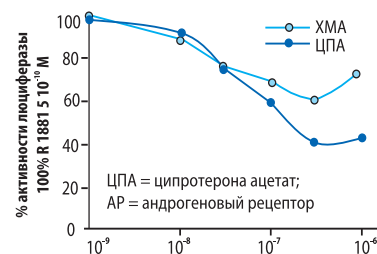


Рис. 13. ХМА — сопоставимая эффективность с ЦПА (ципротерона ацетатом) в конкурентном связывании с андрогенными рецепторами

Выводы

Синдром поликистозных яичников является междисциплинарной проблемой. Связь СПКЯ и метаболического синдрома требует комплексного подхода в диагностике, лечении и профилактике. Препараты, которые применяются при СПКЯ, должны не только обладать антиандрогенным действием, но и быть относительно метаболически нейтральными.

Неоспоримое преимущество Белары — ее нейтральное воздействие на свёртывающую систему крови при одновременной способности оказывать антиатерогенное действие — позволяет считать ее препаратом выбора у пациенток с СПКЯ, метаболическим синдромом и системными заболеваниями.

Применение Белары поможет улучшить качество жизни за счет хорошего контроля цикла, позитивного изменения настроения, улучшения общего физического и эмоционального здоровья, устранения дисменореи, повышения самооценки физической привлекательности (влияние на акне, стабильный вес тела), положительного влияния на сексуальное качество жизни.

