

# Інозитол у практиці акушера-гінеколога:

## Лікування підлітків із синдромом полікістозних яєчників: порівняння міо-інозитулу та оральних контрацептивів

Діагностика синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) у підлітків є склад-нішою, ніж у дорослих, враховуючи, що такі стани, як гіперандрогенія та олігоановуляція, а також гормональний дисбаланс, часті у період статевого дозрівання і, як правило, проходять самостійно. Так само у цей віковий період не завжди просто підібрати оптимальний метод терапії. Зазвичай препаратами першого вибору, з огляду на їхню ефективність, стають комбіновані оральні контрацептиви (КОК), але ведеться подальший пошук ефективних підходів до лікування СПКЯ.

У дослідженні L. Pkhaladze (2021) було проаналізовано різні методи лікування цього синдрому у підлітків із нормальною масою тіла та незначними метаболічними порушеннями. У дослідження увійшли підлітки із СПКЯ двох вікових діапазонів: 13-16 та 17-19 років. Протягом 3 міс вони отримували КОК, дроспіренон/етинілестрадіол (група А), міо-інозитол (група В) або КОК плюс міо-інозитол (група С). У групі підлітків 13-16 років, які отримували міо-інозитол, відбулося значне зниження ваги та індексу маси тіла (ІМТ), а також ефективне покращення метаболічних і гормональних параметрів. У старших підлітків віком 17-19 років лікування міо-інозитолом у поєднанні з КОК запобігало збільшенню ваги та ІМТ, покращувало метаболічний профіль та гормональні параметри пацієнтів.

Автори дійшли висновку, що терапія на основі міо-інозитулу, окремо або в поєднанні з КОК, ефективна для покращення як метаболічних, так і гормональних параметрів у підлітків із СПКЯ і, таким чином, може бути одним із варіантів лікування цього синдрому.

Pkhaladze L. et al. Treatment of lean PCOS teenagers: a follow-up comparison between Myo-Inositol and oral contraceptives. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2021; 25: 7476-7485

## Інноваційний підхід до лікування синдрому полікістозних яєчників

Міо-інозитол та D-хіро-інозитол є інсуліносенситивізаційними агентами, які призначають жінкам із СПКЯ для зниження резистентності до інсуліну та покращення фертильності. Гінеколог Вітторіо Унфер був першим, хто приділив особливу увагу ролі саме міо-інозитулу в лікуванні СПКЯ: ця важлива інновація відкрила нові шляхи для досліджень та визначення ефективних методів лікування на основі міо-інозитулу окремо або у поєднанні з низькими дозами D-хіро-інозитулу.

Слід зазначити, що клітинне поглинання глюкози здебільшого контролюється міо-інозитолом, і, відповідно до цієї фізіологічної ролі, вміст міо-інозитулу більший у тканинах із високим рівнем використання глюкози, таких як мозок, серце та яєчники (Bevilacqua, 2018). Крім того, міо-інозитол зменшує вивільнення вільних жирних кислот із жирової тканини за допомогою інгібування аденілатциклази (Croze, 2013). Натомість концентрації D-хіро-інозитулу високі у тканинах, які зберігають глікоген (наприклад, печінка та м'язи), і низькі у тих, де глюкоза активно використовується (Pak et al., 1992). На додаток до вищезазначених ефектів, міо-інозитол у яєчниках є одним із вторинних посередників фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) (Lagana et al., 2017), без жодної участі D-хіро-інозитулу. Концентрація міо-інозитулу у репродуктивному тракті значно вища, ніж у сироватці крові, що свідчить про те, що він відіграє специфічну роль на рівні яєчників, забезпечуючи правильне дозрівання ооцитів (Lewin et al., 1982). У минулому деякі подібні ефекти міо-інозитулу та D-хіро-інозитулу змушували деякого вважати, що ці два стереоізомери майже взаємозамінні, натомість їх терапевтичне обґрунтування дуже різне, в основному на рівні яєчників (Pizzo et al., 2014).

Дослідження Унфера дозволили виявити «парадокс D-хіро-інозитулу у яєчниках», також відомий як «яєчниковий парадокс», та підібрати найкраще співвідношення міо-інозитол/D-хіро-інозитол (МІ/ДХІ) (40:1) для лікування СПКЯ. Багато доклінічних досліджень і клінічних випробувань підтвердили твердження Унфера про найбільш оптимальне співвідношення МІ/ДХІ у плазмі – 40:1. Nordio et al. (2019) провели рандомізоване інтервенційне відкрите дослідження, у якому вперше безпосередньо оцінювалась ефективність декількох різних співвідношень МІ/ДХІ, що їх застосовували у пацієнтів із СПКЯ. Протягом 3 міс жінки отримували інозитол у співвідношеннях МІ/ДХІ – 1:3,5; 2,5:1; 5:1; 20:1; 40:1; 80:1. Найкращі результати лікування було отримано при використанні співвідношення 40:1, що призвело до відновлення овуляції у 62,5% жінок. Крім того, таке співвідношення ефективніше нормалізувало рівень прогестерону, лютеїнізуючого гормону, естрадіолу, тестостерону та ін. (Bevilacqua et al., 2019).

Bizzarri M. et al. An innovative approach to polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 25 Jun 2021

## Міо-інозитол у терапії гірсутизму

Протягом десятиліть КОК були основою терапії пацієнток із гірсутизмом, оскільки вони вважалися найпростішими, найбезпечнішими та найдешевшими лікарськими засобами (Escobar-Morreale et al., 2000). Проте протизаплідні препарати пов'язані з кількома несприятливими ефектами, включаючи зміну метаболізму глюкози та ліпідів, збільшення ваги, головний біль і т.д. (Azziz, 2003). Тому надзвичайно важливо приділяти увагу пошуку нових підходів до боротьби з гірсутизмом. Так, наприклад, у дослідженні M. Minozzi et al. (2008) було проведено оцінку ефективності застосування міо-інозитулу у таких пацієнток. Через 6 міс після початку терапії у жінок спостерігалось зменшення проявів гірсутизму ( $p < 0,001$ ), зниження концентрації загальних андрогенів, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів і підвищення рівня естрадіолу. Також було виявлене незначне зниження концентрації загального холестерину, підвищення концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності й зниження концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності. Терапія міо-інозитолом також сприяла зниженню інсулінорезистентності ( $p < 0,01$ ). Таким чином, дослідження

показало, що пероральне застосування міо-інозитулу значно зменшує гірсутизм та гіперандрогенію й покращує аномальний метаболічний профіль у жінок із гірсутизмом.

Minozzi M. et al. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reproductive BioMedicine Onlin.* Vol. 17 No. 4. 2008:579-582.

## Міо-інозитол для покращення фертильності та підтримки фізіологічної гестації

Наявні докази свідчать, що міо-інозитол підвищує ймовірність вагітності й зменшує ризик її несприятливого перебігу та неонатальних ускладнень. Міо-інозитол сприяє нормалізації овуляції та відновленню фізіологічного менструального циклу в безплідних жінок, особливо із СПКЯ.

У дослідженні D. Costantino (2009) у жінок із СПКЯ, яким призначали міо-інозитол та фолієву кислоту, спостерігалось значне покращення овуляції. E. Papaleo et al. (2007) вивчали вплив комбінації міо-інозитулу та фолієвої кислоти на менструальний цикл. Як результат, у 88% пацієнток спостерігалась принаймні один нормальний менструальний цикл, а у 72% жінок зберігалась регулярна овуляторна активність у подальшому. Протягом періоду дослідження 40% пацієнток завагітніли, що продемонструвало обнадійливість застосування міо-інозитулу для відновлення фертильності.

Враховуючи здатність індукувати овуляцію у жінок із СПКЯ, ефективність добавок міо-інозитулу також оцінювали при підготовці до протоколів допоміжних репродуктивних технологій. K. Ravanos et al. (2017) встановили сильну кореляцію між вищим вмістом міо-інозитулу та вищою якістю ембріонів. Здатність міо-інозитулу покращувати фертильність також була перевірена на пацієнтах без СПКЯ, яким проводили екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) (Lisi F., 2012). Жінкам, які отримували лікування міо-інозитолом, була потрібна значно нижча кількість ФСГ, щоб досягти дозрівання фолікулів. Крім того, як повідомляли Colazingari et al. (2013), міо-інозитол у жінок із СПКЯ, яким проводили ЕКЗ, сприяв прогресуванню фолікулогенезу та утворенню великих фолікулів, таким чином зменшуючи ризик гіперстимуляції яєчників.

Як відомо, вагітність пов'язана з підвищенням інсулінорезистентності матері через зниження поглинання глюкози й ліпідів материнськими тканинами та мобілізацію ресурсів для забезпечення ними плода, особливо у другій половині вагітності (Napso et al., 2018). Інозитол діє як сигнал, що забезпечує комунікацію по осі «мати – плацента – плід» щодо регуляції глікемії та ліпідемії матері, функції плаценти та фізіології плода, а отже, безпосередньо впливає на гестацію. Дослідники припускають, що велика частина цього інозитулу має фетальне походження й, імовірно, регулюється такими факторами, як потенціал та швидкість росту плода, що забезпечує зворотний зв'язок між ним та матір'ю й дає змогу плоду контролювати харчування відповідно до своїх потреб. Таким чином, інозитол під час вагітності, незалежно від їх походження (материнське, фетальне або плацентарне), діють як біологічні сигнали, які можуть регулювати материнський та плацентарний обмін глюкози й ліпідів, ендокринну активність і постачання плода поживними речовинами, а отже, його ріст і розвиток. Однак регуляторна дія інозитулу порушується під час вагітності, ускладненої такими розладами, як гестаційний цукровий діабет (ГЦД), що призводить до порушень росту плода та до інсулінорезистентності в матері.

Міо-інозитол бере участь у сигнальному каскаді інсуліну й сприяє поглинанню глюкози з кровотоку, знижуючи системну глікемію, що стає стимулом для підшлункової залози до пригнічення вивільнення інсуліну. Таким чином, додаткове введення міо-інозитулу призводить до зниження рівня глюкози та інсуліну, запобігаючи ГЦД.

Matarrelli et al. (2013) вивчали здатність міо-інозитулу запобігати ГЦД у жінок без СПКЯ із підвищеною глюкозою натще у I триместрі. Наприкінці II триместру значення орального тесту на толерантність до глюкози були за межами норми у 27 із 38 жінок у контрольній групі, натомість як у групі міо-інозитулу порушення виявили лише у 2 із 35 жінок. Вісім жінок у контрольній групі потребували призначення інсуліну, на противагу одній жінці із групи міо-інозитулу. У 10 дітей із контрольної групи була діагностована гіпоглікемія новонароджених, натомість як у всіх дітей у групі міо-інозитулу був нормальний вміст глюкози крові. Ці висновки є першим доказом того, що міо-інозитол може покращувати глікемічний статус у вагітних. D'Anna et al. (2013) досліджували подібні параметри у жінок без ожиріння із сімейним анамнезом діабету 2-го типу та нормальним значенням глюкози. Пацієнтам контрольної групи призначали лише фолієву кислоту двічі на добу, натомість як жінкам досліджуваної групи – міо-інозитол та фолієву кислоту двічі на добу. Частота ГЦД у контрольній групі склала 15,3% порівняно із 6% у групі, яка проходила лікування міо-інозитолом.

До того ж A. Santamaria et al. (2018) виявили, що застосування міо-інозитулу було пов'язане зі значним зниженням частоти передчасних пологів (3,4% у групі міо-інозитулу проти 7,6% у контрольній групі) та макросомії плода (4,8% у групі міо-інозитулу проти 8,9% у контрольній групі).

Також були опубліковані дані, що застосування міо-інозитулу дозволяє запобігти до 70% дефектів нервової трубки плода за наявності у жінки резистентності до фолієвої кислоти (Gamboli, 2021).

Gamboli R. et al. Myo-Inositol as a Key Supporter of Fertility and Physiological Gestation. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 504

## Інозитол і антиоксиданти: безпека та ефективність під час вагітності

Дотепер для лікування ожиріння та інсулінорезистентності під час вагітності можна було вдаватися лише до дієти та зміни способу життя, а інсулін залишається єдиним терапевтичним варіантом лікування цукрового діабету у вагітних. Проте

# актуальні дані доказової медицини

в останні роки у різноманітних експериментальних моделях інсулін-сенситивізуючу, протизапальну та антиоксидантну властивості показали інозитолі та антиоксиданти. Це стало причиною збільшення використання інозитолів жінками репродуктивного віку та вагітними, що ініціювало низку досліджень не лише ефективності, а й безпечності цих сполук.

Доклінічні дані вказують на відсутність токсичних ефектів інозитолів із точки зору ниркових і когнітивних функцій або канцерогенезу (Correy L.J., 2002). G. Carlomagno et al. (2011) використовували міо-інозитол у недоношених дітей (<29 тиж гестаційного віку) із респіраторним дистрес-синдромом для оцінки безпеки та фармакокінетики різних добових доз міо-інозитолу. Призначення міо-інозитолу у дозі 80 мг/кг/добу протягом більше 10 тиж не призводило до збільшення частоти будь-яких побічних ефектів. А в дослідженні D.L. Phelps (2016) лише при використанні >12 г міо-інозитолу на добу протягом 1-12 міс зрідка відзначалися легкі шлунково-кишкові симптоми (нудота, метеоризм та діарея). Згідно з вищезгаданими даними, міо-інозитол визначається FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США) як безпечна добавка, що дозволяє використовувати його також у немовлят. Що стосується безпеки плода, трансплацентарне проходження міо-інозитолу до плода, здається, не має клінічного значення (Staat B.C., 2012).

Нещодавній консенсус Італійського діабетологічного товариства (SID) зазначає, що, хоча для підтвердження ефективності та безпеки міо-інозитолу необхідні подальші дослідження, його можна розглядати у якості засобу для профілактики (рівень I, сила B) та лікування ГЦД у жінок європейської раси (рівень II, сила B).

Formoso G. et al. Inositol and antioxidant supplementation: Safety and efficacy in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35: e3154

## Інозитолі в умовах порушення регуляції інсуліну під час вагітності

Інозитолі та їхні похідні є біологічно активними молекулами, які впливають на регуляцію глікемії, передачу сигналів інсуліну та метаболізм ліпідів. Оптимальне споживання, метаболізм, транспортування й виведення інозитолів необхідні для здорової вагітності, а порушення цих процесів призводить до станів, пов'язаних з інсулінорезистентністю, дисглікемією та дисліпідемією, у т.ч. таких, як ГЦД та прееклампсія.

Зміни рівня інозитолів у біологічних рідинах є очевидними за багато тижнів до клінічного виявлення гіперглікемії та діагностики ГЦД (Murphy et al., 2016). Сучасні дані свідчать про те, що вміст інозитолу у плаценті значно знижується у вагітних із ГЦД порівняно зі здоровою вагітністю (Pillai et al., 2020). Тому добавки інозитолів є багатообіцяючим засобом для профілактики та лікування ГЦД. Останній метааналіз (Zhang et al., 2019) за участі вагітних жінок із метаболічними факторами ризику виявив, що щоденне вживання міо-інозитолу на ранніх термінах вагітності знижувало частоту ГЦД та передчасних пологів. Дослідження Celentano et al. (2020) також показало, що лікування інозитолом значно знижувало глікемію натще і після їди та зменшувало ризик розвитку ГЦД.

Дослідження дії інозитолу у жінок із діагнозом ГЦД показали, що міо-інозитол зменшує резистентність до інсуліну й підвищує рівень циркулюючого адипонектину (Corgado et al., 2011). Інше дослідження продемонструвало, що резистентність до інсуліну значно знижувалася у жінок, які отримували міо-інозитол, і вагітні рідше потребували інсулінотерапії (Lubin et al., 2016). У сукупності ці дослідження свідчать про те, що міо-інозитол потенційно можна розглядати як терапію ГЦД першої лінії або як допоміжну терапію до інсуліну для зниження дози останнього та зменшення ризику гіпоглікемії, пов'язаної із цим лікуванням.

Інозитолі можуть діяти як антиоксиданти та поглиначі активних форм кисню (Valluru, 2011). Jiang et al. (2009) показали, що міо-інозитол підвищує антиоксидантну активність шляхом зміни активності каталази, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази, супероксиддисмутази та глутатіон-S-трансферази. А враховуючи те, що неускладнена вагітність, прееклампсія, вагітність на фоні цукрового діабету, ГЦД також пов'язані з підвищеним оксидативним стресом загалом (Jauniaux, 2004), застосування інозитолів може бути корисним ще й із цієї точки зору. Однак на сьогодні лише використання добавок, що містять міо-інозитол (без інших інозитолів), показало ефективність у зниженні ризику ГЦД (Zheng et al., 2015). Лікування лише D-хіро-інозитолом не показало жодного ефекту у профілактиці ГЦД. Порівнюючи вплив міо-інозитолу і метформіну у пацієнтів зі зміненим рівнем інсуліну, Fruzzetti et al. (2017) зробили висновок, що міо-інозитол виявився настільки ж ефективним, як і метформін, у зниженні рівня інсуліну. А порівняння співвідношення «ризик/користь» для цих двох молекул показало, що міо-інозитол є гарною альтернативою метформіну, враховуючи його більшу безпечність та переносимість (Shokrgour M., 2019).

Прееклампсія також є станом підвищеної резистентності до інсуліну, тому метаболічні зміни за цієї патології подібні до змін при ГЦД (Sibai, 2012), що також стосується і регуляції та метаболізму інозитолів. Тому тривають клінічні дослідження можливостей цих сполук у лікуванні прееклампсії.

Watkins O.C. et al. A review of the role of inositols in conditions of insulin dysregulation and in uncomplicated and pathological pregnancy. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 07 Dec 2020

## Приєм D-хіро-інозитолу або інгібіторів транспортера глюкози знижує абсорбцію міо-інозитолу в кишечнику

S. Garzon et al. (2019) у своєму дослідженні перевірили гіпотезу, що D-хіро-інозитол та інгібітори транспортера глюкози можуть пригнічувати всмоктування міо-інозитолу. Натщесерце здорові добровольці отримували перорально 6000 мг міо-інозитолу, 6000 мг міо-інозитолу з 1000 мг D-хіро-інозитолу та 6000 мг міо-інозитолу із сорбітом, мальтодекстрином та сукралозою (СМС).

Результати показали, що максимальна концентрація міо-інозитолу у плазмі при окремому його введенні (час досягнення максимальної концентрації у плазмі  $[T_{max}]$  180 хв) була в 1,29 раза вищою, ніж при одночасному призначенні міо-інозитолу та D-хіро-інозитолу ( $T_{max}=180$  хв) ( $p<0,001$ ), і в 1,69 раза вищою, ніж при введенні міо-інозитолу із СМС ( $T_{max}=240$  хв) ( $p<0,001$ ). Площа під кривою «час – концентрація» була знижена на 19,09% при введенні міо-інозитолу та D-хіро-інозитолу ( $p=0,0118$ ) і на 31,8% – при застосуванні міо-інозитолу та СМС ( $p<0,001$ ) порівняно з одним міо-інозитолом.

Таким чином, D-хіро-інозитол та інгібітори транспортера глюкози, такі як сукралоза, сорбіт і мальтодекстрин, можуть пригнічувати всмоктування міо-інозитолу, знижуючи його концентрацію у плазмі.

Garzon S. et al. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiro-inositol or by glucose transporter inhibitors. *Expert opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 31 July 2019

## «Яєчниковий парадокс»

Від 16 до 80% пацієнтів із СПКЯ мають інсулінорезистентність. Серед методів її лікування найбільш перспективними є інсуліносенситивізуючі засоби, зокрема інозитолі: міо-інозитол та D-хіро-інозитол. У дослідженнях D-хіро-інозитол використовували у пацієнтів із гіперінсулінемією, СПКЯ та ожирінням, внаслідок чого у них відбувалося відновлення овуляції та покращення гормонального профілю. Проте нещодавні дані свідчать, що міо-інозитол, який також сприяє відновленню овуляції, додатково сприяє відновленню регулярних менструацій і здатний покращувати якість ооцитів та ембріонів.

На відміну від таких тканин, як м'язи та печінка, яєчники ніколи не стають резистентними до інсуліну. Тому автори висунули гіпотезу, що у пацієнтів із СПКЯ та гіперінсулінемією спостерігається посилення епімеризації міо-інозитолу до D-хіро-інозитолу в яєчниках, що призводить до збільшення співвідношення D-хіро-інозитол/міо-інозитол (тобто до надлишкової продукції першого та дефіциту другого). А виснаження міо-інозитолу може бути причиною поганої якості ооцитів у цих пацієнтів.

Це явище має назву «парадокс D-хіро-інозитолу» й згадується в літературі як «яєчниковий парадокс»: хоча D-хіро-інозитол корисний для зменшення інсулінорезистентності, його додатковий прийом може негативно впливати на ооцити. До того ж підвищене вивільнення фосфогліканів D-хіро-інозитолу при стимуляції інсуліном посилює біосинтез тестостерону de novo з тека-клітин яєчників, підвищуючи таким чином рівень андрогенів у сироватці крові.

Carlomagno G. et al. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertility and Sterility.* Vol. 95, No. 8, June 30, 2011

**ІНОФОЛІК софтгель**  
**ІНОФОЛІК КОМБІ • АНДРОЗИТОЛ**

Мікронутрієнти для підтримки репродуктивного здоров'я у жінок та чоловіків



**Шлях до здійснення мрії!**

**ZENTIVA**

Реклама добавки до раціону харчування. Не є лікарським засобом. Харчові добавки не можуть замінити різноманітну та збалансовану дієту і здоровий спосіб життя.  
Звіт НЦД превентивної токсикології та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України: № 3/9-А/5-268-6685Е від 17.01.2019  
Інофолік комбі: № 3/9-А/5-11-64698Е від 24.07.2017 (Інофолік). Науково-експертна оцінка №123 від 28.12.2018  
ДІТ: державного науково-дослідного центру з проблем гінекології МОЗ України. Інформація Сабіталь.  
ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА», 02002, м. Київ, Броварський проспект, 5и, тел./факс: (044) 517 75 00, www.alvogen.ua