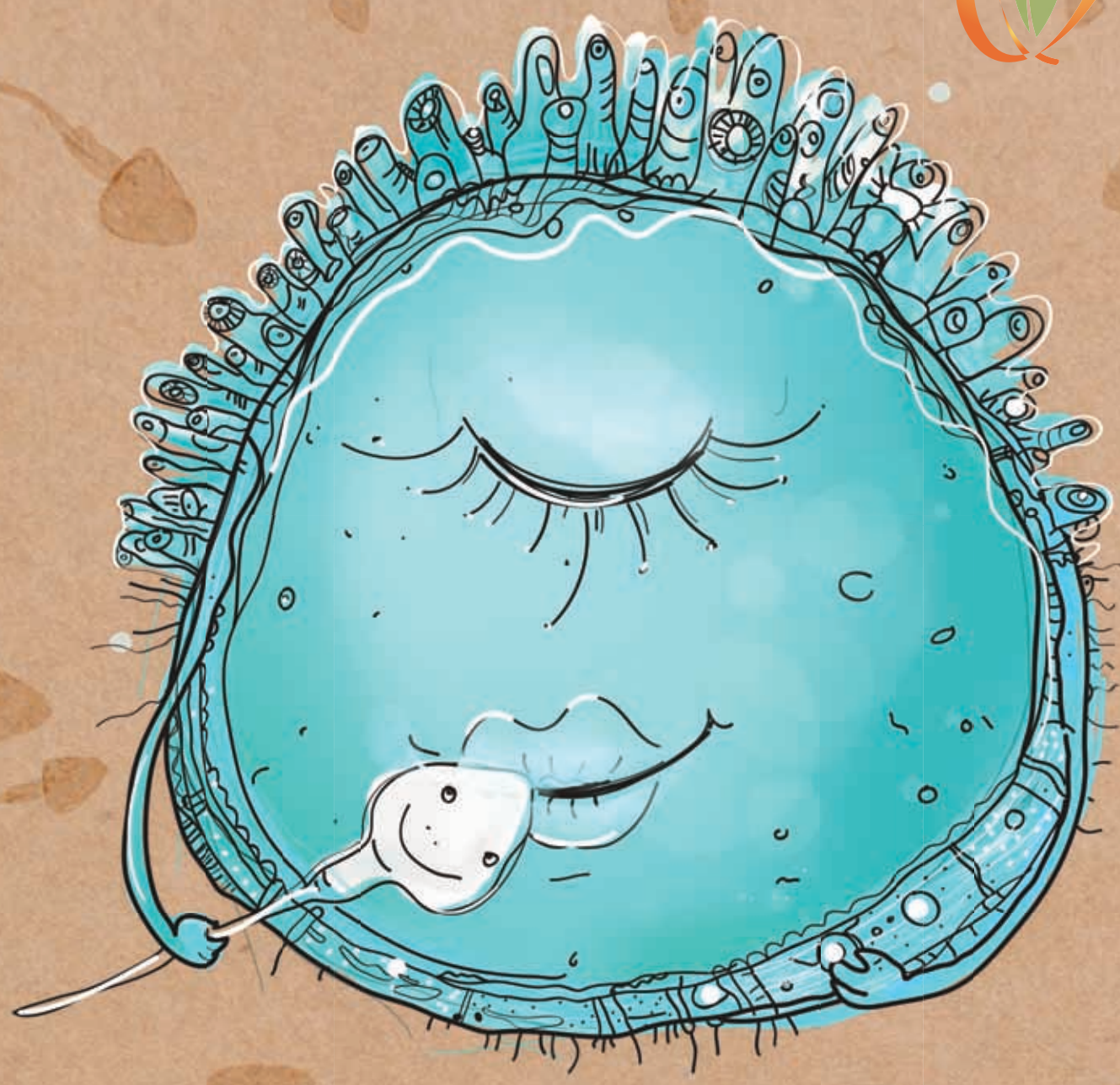
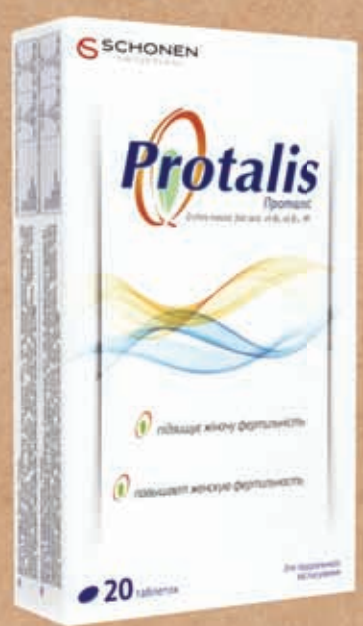
SCHONEN
SWITZERLAND

# Protalis
Проталіс



# А Я ТАКА ФЕРТИЛЬНА...




*Сприяє:*

- *підвищенню фертильності*
- *нормалізації овуляції*
- *покращенню стану ооцитів*

Діюча речовина – D-chiro-inositol.
На правах реклами. Не є лікарським засобом. Висновок ДСЕЕ № 05.03.02-03/53222 від 01.12.2015. Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ» . Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

swiss standard

# Роль D-кіро-інозитолу в корекції порушень, пов'язаних із синдромом полікістозу яєчників

**Синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) – одне з найпоширеніших ендокринних захворювань серед жінок репродуктивного віку. СПКЯ пов'язаний з широким спектром захворювань (гормональними та метаболічними порушеннями, дисфункцією яєчників і порушеннями менструального циклу). При цьому в основі патогенезу СПКЯ серед багатьох етіологічних факторів, пов'язаних з типовими клінічними ознаками та гормональними порушеннями, лежить стан зниженої чутливості периферичних тканин до біологічної дії інсуліну – інсулінорезистентність.**

Резистентність до інсуліну і гіперінсулінемія зустрічаються приблизно у 40-50% хворих на СПКЯ (A.D. Genazzani et al., 2004; J.S. Laven et al., 2005). Однак у жінок із СПКЯ, котрі страждають на ожиріння, поширеність резистентності до інсуліну, яка супроводжується компенсаторною гіперінсулінемією, становить близько 80% (J.E. Nestler, 1997). Як відомо, гіперінсулінемія перешкоджає овуляції та стимулює вироблення тестостерону яєчниками. У таких жінок також відмічається підвищений ризик вродженого порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет 2 типу (J.E. Nestler et al., 1997; R.S. Legro et al., 1998; D.A. Ehrmann et al., 1999).

Інсулін активує мітогенні процеси в клітинах яєчників, збільшуючи транскрипцію стероїдогенного гострого регуляторного білка, і стимулює вироблення андрогенів. У свою чергу, гіперандрогенемія за рахунок активізації ліполізу та підвищення концентрації вільних жирних кислот знижує чутливість клітин до інсуліну. До того ж високий рівень андрогенів сприяє зниженню частки окисних м'язових волокон I типу відносно гліколітичних м'язових волокон II типу, що призводить до збільшення синтезу андрогенів в обох яєчниках і надниркових залозах і сприяє розвитку ожиріння і лептин-опосередкованого запалення.

Протягом останніх двох десятиліть опубліковано результати багатьох досліджень, предметом вивчення яких була ефективність стереоізомерів інозітолу, зокрема D-кіро-інозитолу (гексагідроксициклогексану з аналогічною до глюкози молекулярною формулою), відносно полегшення патологічних станів, пов'язаних із СПКЯ.

Так, у своєму дослідженні J.E. Nestler та співавт. (1999) перевірили гіпотезу, згідно з якою D-кіро-інозитол завдяки здатності підвищувати чутливість до інсуліну має позитивний вплив на овуляцію та вироблення яєчниками андрогенів у жінок із СПКЯ.

У дослідженні взяли участь 44 пацієнтки клініки м. Каракас (Венесуела) віком від 18 до 40 років із СПКЯ, олігоменореєю (≤8 менструальних циклів у попередньому році) і гіперандрогенією (високою концентрацією вільного тестостерону в плазмі крові або гірсутизмом).

На момент включення в дослідження в усіх жінок діагностовано аналог фолікулярної фази менструального циклу, що підтвердили результати аналізу концентрації прогестерону в сироватці крові – нижче 2,5 нг/мл (8 нмоль/л).

Перший сеанс контрольного дослідження проводили вночі натщесерце (пацієнтки не вживали їжу останні 12 год), під час якого у жінок здійснили вимірювання маси тіла, зросту, співвідношення об'єму талії до об'єму стегна та артеріального тиску в положенні лежачи на спині. Зразки крові відібрано вранці о 8:30, 8:45 і 9:00. Для вимірювання рівня стероїдів і глобуліну взяли однаковий об'єм сироватки крові. О 9:00 всім жінкам було призначено 75 г декстрози перорально. Зразки крові відбирали через 30, 60, 90 і 120 хв для вимірювання рівня глюкози та інсуліну в плазмі крові. Після перорального тесту на толерантність до глюкози пацієнтки неситно поїли та о 16:00 пройшли леупролід-стимулюючий тест. За результатами останнього аналізу жінок було рандомізовано у дві групи: D-кіро-інозитолу (1200 мг перорально 1 р/день) та плацебо. До того ж усіх учасниць проінструктували задля того, щоб вони не змінювали своїх уподобань у харчуванні, фізичної активності або способу життя під час дослідження; їм також рекомендували утримуватися від статевих контактів або використовувати бар'єрний метод контрацепції.

Аналіз рівня прогестерону проводили щотижня. Вважалося, що овуляція відбулася, якщо значення перевищувало 8 нг/мл (25 нмоль/л). У разі встановлення фолікулярної фази менструального циклу, що підтверджував низький рівень прогестерону (<2,5 нг/мл), цим пацієнткам призначали повторний візит через 6 тижнів. Усі аналізи, проведені на початку дослідження, повторили під час цього візиту. Після 6 тижнів у 4 жінок із групи D-кіро-інозитолу та 4 жінок із групи плацебо відзначено рівень прогестерону сироватки в діапазоні, характерному для постовуляторного періоду, і вони продовжили отримувати досліджуваний засіб або плацебо. Шістьох із цих жінок обстежили на 7-му тижні, а 2 жінок (обидві отримували лікування D-кіро-інозитолом) – на 8-му тижні, коли концентрація прогестерону в плазмі була низькою. У пацієнток обох груп не відмічено жодних побічних ефектів.

На початковому етапі дослідження клінічні та біохімічні показники у жінок групи D-кіро-інозитолу та групи плацебо істотно не відрізнялися. У 6 жінок у 1-й групі і 4 жінок у 2-й групі виявлено порушення толерантності до глюкози.

У групі D-кіро-інозитолу відбулося зниження як діастолічного (з 89±5 до 85±6 мм рт. ст.), так і систолічного артеріального тиску (з 130±7 до 126±7 мм рт. ст.), і ці зміни сильно відрізнялися від відповідних змін у групі плацебо ($p<0,001$ і $p=0,05$ відповідно). Окрім цього, істотне зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів плазми, було зареєстровано у пацієнток, які отримували D-кіро-інозитол, у порівнянні з тими, що отримували плацебо ($p=0,03$ і $p=0,002$ відповідно).

Зменшення концентрації лютеїнізуючого гормона сироватки крові при ранній відповіді на леупролід в групі D-кіро-інозитолу відбулося з 66±55 мМО/мл на початку дослідження до 30±15 мМО/мл після 6-8 тижнів лікування і суттєво відрізнялося від змін у групі плацебо ($p=0,05$). Так само зниження при кінцевій відповіді лютеїнізуючого гормона сироватки на леупролід відбулося з 103±83 мМО/мл на початку дослідження до 49±29 мМО/мл після 6-8 тижнів й істотно відрізнялося від відповіді в групі плацебо ($p=0,04$).

У групі D-кіро-інозитолу спостерігалося зниження пікової концентрації 17α-гідроксипрогестерону в сироватці крові після введення леупроліду з 319±212 нг/дл на початку дослідження до 183±117 нг/дл після 6-8 тижнів (9,6±6,4 до 5,5±3,5 нмоль/л), що значно відрізнялося від групи плацебо ($p=0,05$).

Прийом D-кіро-інозитолу був пов'язаний зі зниженням концентрації тестостерону сироватки і підвищенням концентрації глобуліну, що зв'язує статеві гормони у сироватці, ці зміни істотно відрізнялися від показників у групі плацебо ($p=0,003$ для обох порівнянь). Це привело до зниження концентрації вільного тестостерону в сироватці на 55% у групі D-кіро-інозитолу: з 1,1±0,8 до 0,5±0,5 нг/дл (38±28 до 17±17 пмоль/л), що значно відрізнялося від групи плацебо ($p=0,006$). Зниження сироваткового дегідроепіандростерон-сульфату на 47% в групі D-кіро-інозитолу істотно відрізнялося від такого в групі плацебо ($p=0,001$). Концентрації інших стероїдів у сироватці крові істотно не змінювались у жодній із груп.

У 19 з 22 жінок з групи D-кіро-інозитолу (86%) була відновлена овуляція порівняно з 6 із 22 жінок (27%) у групі плацебо ($p<0,001$). Середня пікова концентрація прогестерону в сироватці крові у 19 жінок у групі D-кіро-інозитолу, в яких була нормалізована овуляція, становила 12,4±1,7 нг/мл (39,4±5,4 нмоль/л).

Ґрунтуючись на результатах дослідження, автори зробили висновок про те, що D-кіро-інозитол нормалізує овуляцію та усуває деякі метаболічні порушення, пов'язані з інсулінорезистентністю в жінок із СПКЯ. Їх спостереження також показують, що застосування D-кіро-інозитолу може виявитися ефективним й у лікуванні інших розладів, які патофізіологічно пов'язані з інсулінорезистентністю.

Згідно з даними V. Unfer і співавт. (2016) в яєчнику D-кіро-інозитол бере участь в інсулін-опосередкованому синтезі андрогенів і контролює їх надмірну продукцію. Дефіцит цієї сполуки – «критичний» фактор у патогенезі СПКЯ.

Відносна концентрація D-кіро-інозитолу є динамічною і характеризується різними показниками для кожного конкретного органа. Крім того, вона може змінюватися як у нормі, так і при патології.

D-кіро-інозитол майже неможливо виявити у зразках біопсії м'язів у хворих на діабет 2 типу, а його концентрація не змінюється при інсулінотерапії. У пацієнтів з ожирінням підвищений нирковий кліренс може бути причиною підвищеної концентрації D-кіро-інозитолу за результатами аналізу сечі.

Загалом на тлі прогресування порушень толерантності до глюкози та розвитку діабету 2 типу у подальшому концентрація D-кіро-інозитолу в сечі поступово зменшується, що повною мірою пов'язано з інсулінорезистентністю. Саме цей сценарій розвитку дефіциту D-кіро-інозитолу зустрічається у жінок із СПКЯ і прееклампсією.

Проаналізувавши останні опубліковані дані, B. Karla і співавт. (2016) з'ясували, що застосування D-кіро-інозитолу дозволяє підвищити чутливість до інсуліну, покращити функцію яєчників, а також знизити рівень андрогенів у жінок із СПКЯ. Як повідомляється, сироватковий рівень D-кіро-інозитолу в жінок із СПКЯ є дуже низьким і не змінюється після проведення тестів навантажень із глюкозою. При включенні D-кіро-інозитолу до лікувальних схем було виявлено істотне зниження рівня інсуліну, ліпідів і кров'яного тиску в жінок із СКПЯ.

Серед класичних схем медикаментозного лікування СПКЯ, які використовуються з метою поліпшення функції овуляції та зменшення рівня циркулюючих андрогенів, найбільш поширеною є призначення інсулін-сенсибілізуючих препаратів, а саме метформіну. Однак досі немає офіційно підтверджених даних щодо ефективності та безпечності його використання у пацієнток «за межею» діагнозу діабету 2 типу. Тому включення метформіну у схеми лікування жінок із СПКЯ, але без діабету слід розглядати як метод «не за прямим призначенням», а також враховувати низку побічних реакцій, таких як нудота, діарея, збільшення маси тіла тощо.

Водночас використання D-кіро-інозитолу має велику доказову базу. Різні автори вивчали його вплив на ендокринні, метаболічні та репродуктивні параметри СПКЯ. Призначення D-кіро-інозитолу в дозі 600 мг/день протягом 6-8 тижнів жінкам із СПКЯ і нормальною масою тіла (індекс маси тіла – 20,0-24,4 кг/м$^2$) дозволяє знизити рівень інсуліну, вільного тестостерону і тригліцеридів у сироватці крові при одночасному зниженні систолічного та діастолічного артеріального тиску. Під час цього дослідження також відмічено нормалізацію овуляції (M.J. Iuorno et al., 2002).

В іншому дослідженні за участю жінок із СПКЯ та ожирінням (індекс маси тіла – >26 кг/м$^2$) встановлено, що використання D-кіро-інозитолу дозволяє покращити ендокринні параметри, включаючи нормалізацію рівня тестостерону, сироваткового андростендіону і гонадотропін-рилізинг гормон-індуковану відповідь лютеїнізуючого гормона. Крім того, D-кіро-інозитол сприяє зменшенню індексу маси тіла і підвищенню чутливості до інсуліну в пацієнток із СПКЯ та цукровим діабетом у сімейному анамнезі (A.D. Genazzani et al., 2014).

Відомо, що використання D-кіро-інозитолу асоційоване з нормалізацією менструального циклу. Цю закономірність пов'язують зі зменшенням концентрації антимюллерівського гормона (АМГ) і зниженням інсулінорезистентності. Саме низькі рівні АМГ, високі показники гомеостатичної моделі оцінки, а також наявність олігоменореї, яку встановлено під час перших контрольних візитів до лікаря-гінеколога або гінеколога-ендокринолога, є незалежними прогностичними факторами досягнення нормалізації менструального циклу на тлі лікування D-кіро-інозитолом (A. La Marca et al., 2015).

Механізм цього ефекту, який вірогідно реалізується за рахунок зниження оксидативного стресу у фолікулярній рідині, розглянуто у дослідженні P. Piomboni і співавт. (2014) за участю 68 жінок із СПКЯ. Згідно з дизайном дослідження усіх пацієнток розділили на 3 групи залежно від схеми медикаментозної підготовки до оваріальної стимуляції: 1 група – жінки, які отримували D-кіро-інозитол (500 мг/день), 2 група – метформін (850 мг/день), контрольна група – пацієнтки, котрі не отримували жодного засобу терапії. Через 3 міс лікування у групі D-кіро-інозитолу зареєстровано значне поліпшення зрілості та якості ооцитів, а також зниження оксидативного стресу. Прийом D-кіро-інозитолу в 1-й групі не був асоційований з якими-небудь несприятливими побічними ефектами.

Результати аналізу останніх досліджень доповнюють дані застарілого огляду Cochrane (T. Tang et al., 2012) щодо застосування інсулін-сенсибілізуючих препаратів при СПКЯ. Вони підтверджують те, що D-кіро-інозитол підсилює дію інсуліну в пацієнток із СПКЯ, покращуючи таким чином овуляторну функцію та знижуючи концентрацію андрогенів у сироватці крові, артеріальний тиск і концентрацію тригліцеридів у плазмі крові.

Отже, застосування D-кіро-інозитолу – це раціональний та безпечний вибір для лікування СПКЯ. При цьому для гарантованого відновлення овуляції найбільш доцільним є курс лікування із призначенням дози 1000 мг/день протягом 2 міс. Подальші ґрунтовні дослідження сприятимуть більш широкому використанню цього ізомеру у клінічній практиці.

*Підготував* ***Антон Вовчек***