

Избыточная масса тела и репродуктивное здоровье женщины: комплексный взгляд на проблему

Актуальность проблемы ожирения в современном обществе

Отрицательное влияние избыточной массы тела на здоровье человека общеизвестно. В настоящее время ожирение рассматривается не только с эстетической точки зрения, прежде всего это — медицинская проблема, так как ассоциируется с повышением смертности и заболеваемости, в частности, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, остеоартрозом, заболеваниями желчного пузыря. Кроме того, ожирение способствует нарушению метаболизма половых стероидных гормонов, что является основой возникновения нарушений менструально-репродуктивной функции у женщин.

Связь ожирения с нарушениями менструально-репродуктивной функции

Жировая ткань является одним из важных эндокринных органов и участвует в процессах синтеза, накопления и метаболизма гормонов. Проблема ожирения является краеугольным камнем практически любой дисгормональной гинекологической патологии. Доказана связь ожирения с нарушениями менструальной функции по типу хронической ановуляции, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), гиперпластическими процессами эндометрия, дисфункциональными маточными кровотечениями. Высокая частота нарушений менструального цикла (от аменореи до маточных кровотечений), андрогенизации, снижения фертильности, а также возникновения гормонозависимых карцином у женщин с избыточной массой тела указывает на наличие тесной взаимосвязи ожирения с патологией репродуктивной системы. Около 40% женщин, обращающихся за медицинской помощью по поводу бесплодия, имеют избыточную массу тела, а более 15% из них страдают ожирением. В Европейском многоцентровом исследовании было показано, что у женщин с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 частота бесплодия в 2,7 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела, при этом чаще оно носит ановуляторный характер и плохо поддается терапии, направленной на восстановление фертильности (Rich-Edwards и соавт., 1994). При этом результаты влияния лечения ожирения на репродуктивную функцию обнадеживающие. Исследования M. Hollmann и C. Galletly (1996) свидетельствуют о том, что на фоне снижения массы тела происходит восстановление менструальной функции у 80% женщин без назначения другой терапии и у 29% из них наступает беременность без стимуляции овуляции.

Клинические наблюдения свидетельствуют о нормализации гормонального статуса и исчезновении дисгормональных проявлений при уменьшении массы тела без применения дополнительной терапии (M. Ashwell, 2000).

Риск развития сопутствующих ожирению заболеваний в значительной степени определяется особенностями отложения жировой ткани в организме. Наиболее неблагоприятным является абдоминальный тип ожирения, сочетающийся, как правило, с комплексом гормональных и метаболических факторов риска. Абдоминальный тип ожирения чаще сопровождается инсулинорезистентностью, дислипидемией и артериальной гипертензией, формируя метаболический

синдром, а также гиперандрогенией и гирсутизмом.

Современные возможности коррекции массы тела и гормональных нарушений при ожирении

Несмотря на простоту диагностики ожирения, успехи в профилактике и лечении пока нельзя считать удовлетворительными. Не каждая пациентка, обратившаяся к гинекологу по поводу проблем, связанных с нарушениями менструальной и репродуктивной функции, предъявляет жалобы на избыточную массу тела. Но лечение любой дисгормональной патологии необходимо начинать с уменьшения избыточной массы тела.

Одним из современных эффективных фармакологических средств для коррекции массы тела является препарат Линдакса (сIBUTРАМИН) — селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС. Его главное преимущество перед другими средствами подобного действия заключается в минимальном воздействии на дофаминергическую систему, а также на высвобождение нейромедиаторов в нервных окончаниях. Вследствие повышения концентрации серотонина в ЦНС, которому отводится основная роль в формировании чувства насыщения [2, 8], наблюдается снижение чувства голода, за счет чего уменьшается объем потребляемой пищи [1, 2, 5, 9]. Это способствует снижению аппетита и формированию правильного пищевого поведения пациента. По результатам исследований, в среднем, 87% пациентов придерживаются сформированного пищевого поведения, выработанного в процессе терапии препаратами сIBUTРАМИНА [7]. Кроме того, сIBUTРАМИН активирует β_2 - и β_3 -адренорецепторы жировой ткани, за счет чего происходит усиление термогенеза, увеличивается расход энергии и усиливается липолиз. Этот эффект препарата препятствует снижению скорости метаболических процессов, происходящему на фоне похудения, что имеет большое значение в долгосрочном снижении массы тела и его поддержании после отмены препарата [10]. Таким образом, действуя на несколько звеньев патогенеза ожирения, сIBUTРАМИН способствует не только эффективному снижению массы тела, но длительному поддержанию достигнутого нормального веса. Линдакса (сIBUTРАМИН) назначается по 1 капсуле 1 раз в день независимо от приема пищи. Начинают лечение с дозировки 10 мг/сут. При снижении массы тела менее чем на 2 кг за 4 недели переходят на прием 15 мг/сут.

Клиническая эффективность и безопасность сIBUTРАМИНА были продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях. Одним из наиболее масштабных стало многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание STORM (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance), которое длилось два года [4]. В нем приняли участие 605 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с ИМТ 30–45 кг/м². СIBUTРАМИН назначали в суточной дозе 10 мг с дополнительными рекомендациями по соблюдению умеренно гипокалорийного питания и увеличению физической активности. В течение первой открытой вводной фазы, которая длилась 6 мес, всем пациентам проводилось лечение ожирения с помощью сIBUTРАМИНА. В результате 93% исследуемых потеряли

>5% исходной массы тела и 54% — более 10%. В среднем снижение массы тела составило $11,3 \pm 5,5$ кг от исходной. Далее пациенты, достигнувшие снижения массы тела >5% (n=467), были рандомизированы во вторую фазу исследования, которая длилась 18 мес, в соотношении 3:1 для приема сIBUTРАМИНА или плацебо соответственно. При этом доза препарата была повышена до 15 мг.

Во второй фазе исследования STORM была подтверждена возможность препарата в поддержании достигнутой в первой фазе массы тела.

В среднем снижение массы тела за период наблюдения в группе применения сIBUTРАМИНА составило 10,2 кг, плацебо — 4,7 кг. Похудение отмечалось даже у тех пациентов, которые принимали сIBUTРАМИН, не соблюдая гипокалорийную диету и не изменяя образ жизни. Также было показано положительное влияние препарата на липидный обмен, о чем свидетельствует повышение содержания

соматотропного гормона, средний уровень которого к концу курса терапии увеличился почти в 3 раза (с $1,7 \pm 0,19$ нмоль/л до $5,1 \pm 1,12$ нмоль/л). На фоне потери массы тела среднее содержание тестостерона в сыворотке крови пролеченных пациенток снизилось на 36,9% и достигло нормативных значений у большинства женщин. Коррекция гормональных параметров клинически проявлялась положительными изменениями в характере менструального цикла. Так, если изначально регулярный менструальный цикл отмечен лишь у 5,6% больных, то через 3 мес терапии это число достигало 22,4%, а через 6 мес — 34%. При этом у 26,6% пациенток с ановуляторным циклом по прошествии 6 мес наблюдалось восстановление овуляции.

Подобные данные были получены ранее в исследовании, проведенном в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Г.Е. Чернуха и др., 2004) [12].



Р.П.: UA/5641/01/01, UA/5641/01/02

ЛПВП на 21% при снижении показателя ЛПНП, общего холестерина (в среднем на 13,5%) и триглицеридов (на 14,7%). Наблюдалось также снижение уровня инсулина и С-пептида на 14,9% и 15,4% соответственно.

В ряде исследований также изучалось влияние сIBUTРАМИНА на менструальную функцию и состояние яичников у женщин с избыточной массой тела, дисменореей и СПКЯ. Так, в исследовании, проведенном на кафедре акушерства и гинекологии Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета (О.И. Линева, М.В. Глухова, 2008) [11], изучалось влияние сIBUTРАМИНА на метаболические и гормональные параметры у женщин с СПКЯ и ожирением. С целью снижения массы тела всем пациенткам проводилась терапия сIBUTРАМИНОМ в начальной суточной дозе 10 мг, которую увеличивали до 15 мг при потере массы тела за первый месяц менее чем на 2 кг. Общая продолжительность лечения составила 6 мес.

В результате было установлено, что после 3-месячного лечения потеря массы тела в среднем составила $8,1 \pm 0,31$ кг, после 6-месячного — $13,1 \pm 0,78$ кг (p<0,05). Клинически значимого снижения массы тела ($\geq 5\%$ от исходных значений) после 3 мес достигли 84,9% больных, а после 6 мес — 94,3%. На фоне снижения массы тела отмечена динамика показателей объема талии (ОТ) и объема бедер (ОБ). К концу 6-месячного курса терапии ОТ уменьшился в среднем на $12,9 \pm 0,79$ см, ОБ — на $11,2 \pm 0,46$ см.

Наряду с коррекцией метаболических показателей терапия сIBUTРАМИНОМ оказывала положительный эффект на гормональный фон организма. Это проявлялось достоверным уменьшением среднего уровня лютенизирующего гормона со среднего исходного уровня $11,5 \pm 1,3$ МЕ/л до $6,1 \pm 0,69$ МЕ/л при неизменных показателях фолликулостимулирующего гормона и нормализацией содержания

Таким образом, полученные в клинических исследованиях данные подтверждают высокую эффективность сIBUTРАМИНА не только в уменьшении массы тела, но и в коррекции гормональных нарушений и положительном влиянии на репродуктивное здоровье женщин. Это позволяет рассматривать данный препарат как средство выбора в лечении женщин с избыточной массой тела, страдающих дисменореей, бесплодием различного генеза, СПКЯ для нормализации эндокринной функции репродуктивной системы.

Литература

- Arterburn D.E. et al. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. // Arch Intern Med. 2004; 164: 994-1003.
- Hainer V., Kabrnova K. et al. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibition and Eating Behavior. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006; 1083(1): 252-269.
- Hainer V., Ondrejka P., Kajtor Z. Sibutramine in obesity treatment (multicenter, open, prospective 12-month-long study). // Vnitř Lek. 2004; 50 (11): 825-9.
- Hansen D. et al. Prediction of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity: results from the European multi-center STORM trial. // Int J Obes 2002; 25: 496-501.
- Luque C.A., Rey J.A. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug. // Eur J Pharmacol 2002; 440, 119-128.
- Pasquali R. et al. Human Reproduction Update 2003; 9: 359-72.
- Payer J., Hainer V., Ondrejka P., Kajtor Z. Sibutramine in obesity treatment (multicenter, open, prospective 12-month-long study). // Vnitř Lek. 2004; 50 (11): 825-9.
- Phelan S., Wadden T.F. Combining Behavioral and Pharmacological Treatments for Obesity. // Obesity 2002; 10 (6): 560-574.
- Ruiz A.M., Monsalve M.C.R. et al. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg: a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a Hispanic population. // Obes Res. 2000; 8: 71-82.
- Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Obesity. // NEJM 2002; 346: 591-602.
- Линева О.И., Глухова М.В. Восстановление менструальной и репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ и ожирением путем коррекции нарушений углеводного обмена. // «Проблемы репродукции», 4, 2008, с. 22-26.
- Чернуха Г.Е., Сметник В.П., Мовсисян Л.И. Коррекция метаболических нарушений сIBUTРАМИНОМ как способ восстановления эндокринной функции репродуктивной системы у женщин с ожирением. // Гинекология, том 6, № 6, 2004.

Підготував **Дмитрий Демьяненко**

