Синдром полікістозних яєчників: практичні питання, що потребують подальшого вивчення і обговорення

О. О. Білодід

Кафедра акушерства, гінекології та онкогінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти

Медичний центр «Молекула», м. Харків

Резюме

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — складне, надзвичайно поширене захворювання, симптоми якого виникають у різні періоди життя і характеризуються гіперандрогенізмом, хронічною олігоовуляцією та/або декількома метаболічними порушеннями. СПКЯ має різні фенотипи, залежність від різної варіації генів, тому його складно передбачити і виробити єдині універсальні методи лікування і профілактики як самого захворювання, так і його ускладнень. СПКЯ — це діагноз виключення і з часом, коли все більше з'являється даних про патогенетичні механізми його розвитку, змінюються погляди щодо нього — від синдрому до самостійного захворювання. В діагностиці і лікуванні СПКЯ існує багато питань, які вже є дещо суперечливими і змінюють терапевтичні підходи. Крім комбінованих оральних контрацептивів і антиандрогенів, жоден препарат не має показань для боротьби з гіперандрогенізмом, тому більшість з них призначаються не за прямим призначенням. При обговоренні з пацієнтами стратегії, методів лікування необхідно враховувати їхні побажання і віддалені побічні ефекти препаратів, адже терапія є довготривалою і має бути сприйнята пацієнткою. Для оцінки ефективності нових терапевтичних підходів, а також для профілактики майбутніх метаболічних та серцево-судинних порушень потрібні подальші дослідження із залученням великих груп пацієнтів. Лікування СПКЯ залишається складним і, безумовно, взаємозв'язок між генетикою, інсулінорезистентністю та запаленням має стати предметом нових досліджень. Останні міжнародні рекомендації наголошують, що першою лінією лікування є зміна способу життя. Важливим є призначення препаратів, які мають синергетичну позитивну дію, що дозволяє зменшувати кількість застосованих препаратів на добу. В статті розглядається підхід комбінованої терапії СПКЯ на прикладі препаратів Белара, Савіс, Ріхтер ЦиклоБаланс, Верошпірон.

Ключові слова: *синдром полікістозних яєчників, інсулінорезистентність, гіперандрогенія, СПКЯ, акне, випадіння волосся по жіночому типу, Белара, Савіс, Ріхтер ЦиклоБаланс, Верошпірон.*

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: PRACTICAL ISSUES THAT REQUIRE FURTHER STUDY AND DISCUSSION

O. O. Bilodid

Department of Obstetrics, Gynecology and Oncogynecology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

"Molekula" Medical Center, Kharkiv

Resume

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex, very common disease, with the symptoms appear at different periods of life. PCOS are characterized by hyperandrogenism, chronic oligoannulation and/or several metabolic disorders. PCOS has different phenotypes, depending on different gene variations, so it is difficult to predict it and develop with single universal methods of treatment and prevention of both the disease itself and its complications. PCOS is a diagnosis of exclusion, and over time, when more and more data about the pathogenetic mechanisms of its development appear, views on it change — from a syndrome to an independent disease. There are many issues in the diagnosis and treatment of PCOS, which are already somewhat controversial and change approaches to treatment. Except for use of combined oral contraceptives and antiandrogens, no drug has indications for treatment of hyperandrogenism, so most of them are not prescribed as directed. When discussing strategies and methods of treatment with patients, it is necessary to take into account their wishes and long-term side effects of the drugs, because the therapy is long-term and must be accepted by the patient. Further studies in larger groups of patients are needed to evaluate the effectiveness of new therapeutic approaches and to prevent future metabolic and cardiovascular disorders. Treatment of PCOS remains challenging and certainly the relationship between genetics, insulin resistance and inflammation should be the subject of new research. The latest international guidelines emphasize that the first line of treatment is lifestyle changes. It is important to prescribe drugs that have a synergistic positive effect, which allows reducing the number of drugs used per day. The article considers the approach of combined therapy using the drugs Belara, Savis, Richter CycloBalance, Veroshpiron as an example.

Key words: *polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperandrogenism, PCOS, acne, female pattern hair loss, Belara, Savis, Richter CycloBalance, Veroshpiron.*

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — діагноз виключення різних причин гіперандрогенних станів або порушення овуляції. СПКЯ надзвичайно поширене захворювання, симптоми якого виникають у різні періоди життя. Відповідно до рекомендацій Роттердам-2003, для діагностики СПКЯ мають бути присутніми два з трьох критеріїв — гіперандрогенізм, порушення овуляції, ультразвукові критерії (об'єм яєчників і кількість фолікулів, співвідношення строми). Поширеність цього патологічного стану статистично змінюється залежно від діагностичних критеріїв: 4–8 % за критеріями NIH/NICHD до 18 % за критеріями Роттердам-2003 (табл.).

Таблиця. **Діагностичні критерії СПКЯ залежно від року оприлюднення медичних настанов**

Діагностичні критерії	Настанови		
Фенотип A — класичний СПКЯ	Роттердам-2003	AES-2006	NIH-1992
Клінічні або біохімічні ознаки гіперандрогенізму			
Порушення овуляції (оліго/ановуляція)			
Ультразвукові ознаки СПКЯ			
Фенотип B — гіперандрогенна ановуляція			
Клінічні або біохімічні ознаки гіперандрогенізму			
Порушення овуляції (оліго/ановуляція)			
Фенотип C — овуляторний СПКЯ			
Клінічні або біохімічні ознаки гіперандрогенізму			
Ультразвукові ознаки СПКЯ			
Фенотип D — неандрогенний СПКЯ			
Порушення овуляції (оліго/ановуляція)			
Ультразвукові ознаки СПКЯ			

Ми вже значно краще розуміємо симптоми СПКЯ, але залишаються дискутабельними питання щодо розуміння патогенетичних механізмів розвитку цього патологічного стану: інсулінорезистентності, надмірної ваги, ожиріння, безпліддя [Dumesic D. A. et al., 2020]. Мало відомо чому в одних випадках захворювання прогресує досить швидко, чому СПКЯ розвивається у жінок з нормальною масою тіла тощо [Dumesic D. A. et al., 2020].

Інсулінорезистентність та гіперандрогенія є найбільш характерними ознаками СПКЯ, їх тісний взаємозв'язок впливає не тільки на репродуктивну функцію, але й на метаболічний профіль пацієнток з СПКЯ, незалежно від індексу маси тіла (ІМТ).

Питання діагностики

Раніше критеріями гіперандрогенії вважали безпосереднє підвищення загального тестостерону і дегідротестостерону в крові. Потім з'ясувалось, що в більшості випадків необхідно обчислювати індекс вільного тестостерону (андрогенів) і біологічно активного (рідко застосовується). Індекс вільного тестостерону розраховують за формулою Vermeulen [Vermeulen A. et al., 1999]. Для діагностики цінність індексу вільного тестостерону (ІВТ) є вищою, ніж визначення лише рівня загального тестостерону. Але слід враховувати, що при СПКЯ може знижуватися рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), в основному через інсулінорезистентність, тому оцінка ІВТ також може бути необ'єктивною через неточне визначення ГЗСГ [1].

При оцінці гіперандрогенії за СПКЯ необхідно враховувати не тільки ІВТ, а все ж таки звертати увагу на загальний тестостерон і його попередні фракції. Це стосується і випадків підвищення при СПКЯ «неактивних» фракцій тестостерону, таких як андростендіон і дегідроепіандростерону сульфат, на фоні нормального рівня загального тестостерону. Андростенедіон є основним андрогеном, що синтезується в яєчниках, і перетворюється на тестостерон у периферичних тканинах під дією ферменту 17β-гідроксистероїддегідрогенази. Він має більш низьку спорідненість до рецепторів андрогенів, ніж тестостерон і дигідротестостерон. Існують інші циркулюючі (11-оксигеновані) андрогени, що секретуються в основному наднирниками і перетворюються на активні гормони (11-кетотестостерон і 11-кетодигідротестостерон). При СПКЯ рівень 11-кетотестостерону у сироватці крові у три-п'ять разів вищий, ніж тестостерону [O'Reilly M. W. et al., 2017], але його не визначають в рутинній практиці.

Рівень тестостерону при СПКЯ зазвичай вимірюється поширеними прямими аналізами, такими як RIA, ELISA та CLIA, які мають низьку чутливість, в основному тому, що вони були розроблені для визначення рівня тестостерону у чоловіків [Rao P. et al., 2020]. Мас-спектрометрія після екстракції та рідинної чи газової хроматографії має найвищу точність, але є дороговартісною, тому, поки що, не стандартизована та не використовується в загальній практиці [Martin K. A. et al., 2018].

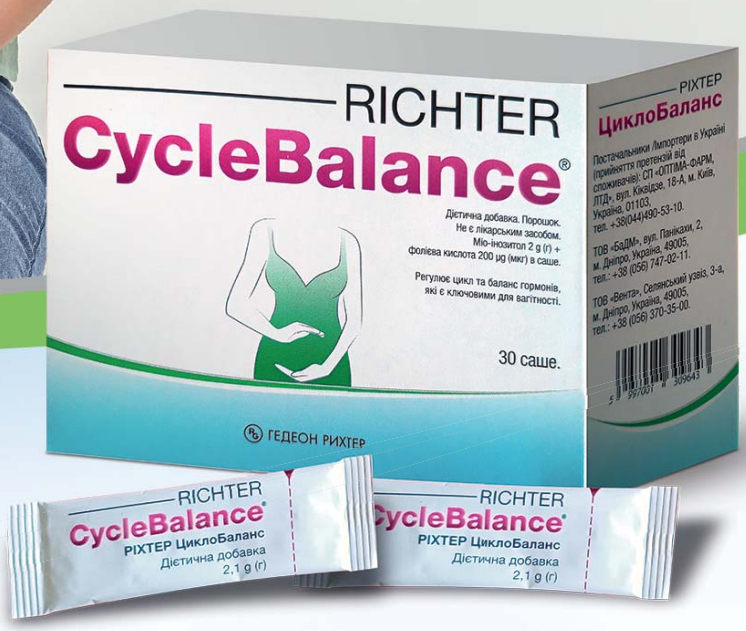
Оцінка інсулінорезистентності є ще однією серйозною проблемою для клініцистів. Перша проблема пов'язана з широкою варіабельністю чутливості до інсуліну поміж жінками, деякі з яких демонструють збіг рівнів інсуліну як при інсулінорезистентності. Якщо розглядати механізми дії інсуліну, то цілком ймовірно, що всі жінки з СПКЯ, незалежно від того, чи страждають вони на ожиріння або ні, мають інсулінорезистентність, яку важко діагностувати [Moghetti P. et al., 2013; Cassar S. et al., 2016]. Немає єдиної думки щодо точного механізму, який призводить до інсулінорезистентності при СПКЯ, особливо при нормальному ІМТ. Одна з теорій — зниження аутофосфорилювання інсулінового рецептора після зв'язування інсуліну й генетична схильність [Dunaif A. et al., 1992]. Механізми інсулінорезистентності постійно вивчаються і доповнюються. Її рівень та наслідки можуть залежати від фенотипів СПКЯ [Petersen M. C. et al., 2018]. Існують різні методи визначення інсулінорезистентності (інсулін натще або після навантаження глюкозою), які не корелюють з тим, що було виявлено за допомогою більш точних та складних лабораторних методів [Dunaif A. et al., 1997]. Найбільш надійним методом

Ваше **здоров'я** і ваші **мрії** у ваших руках

RICHTER

CycleBalance®

Природним шляхом регулює менструальний цикл та гормони, які є ключовими для вагітності



Харчова добавка
Міо-інозитол 2 г
+
фолієва кислота 200 мкг

GEDEON RICHTER

www.richtercyclebalance.com

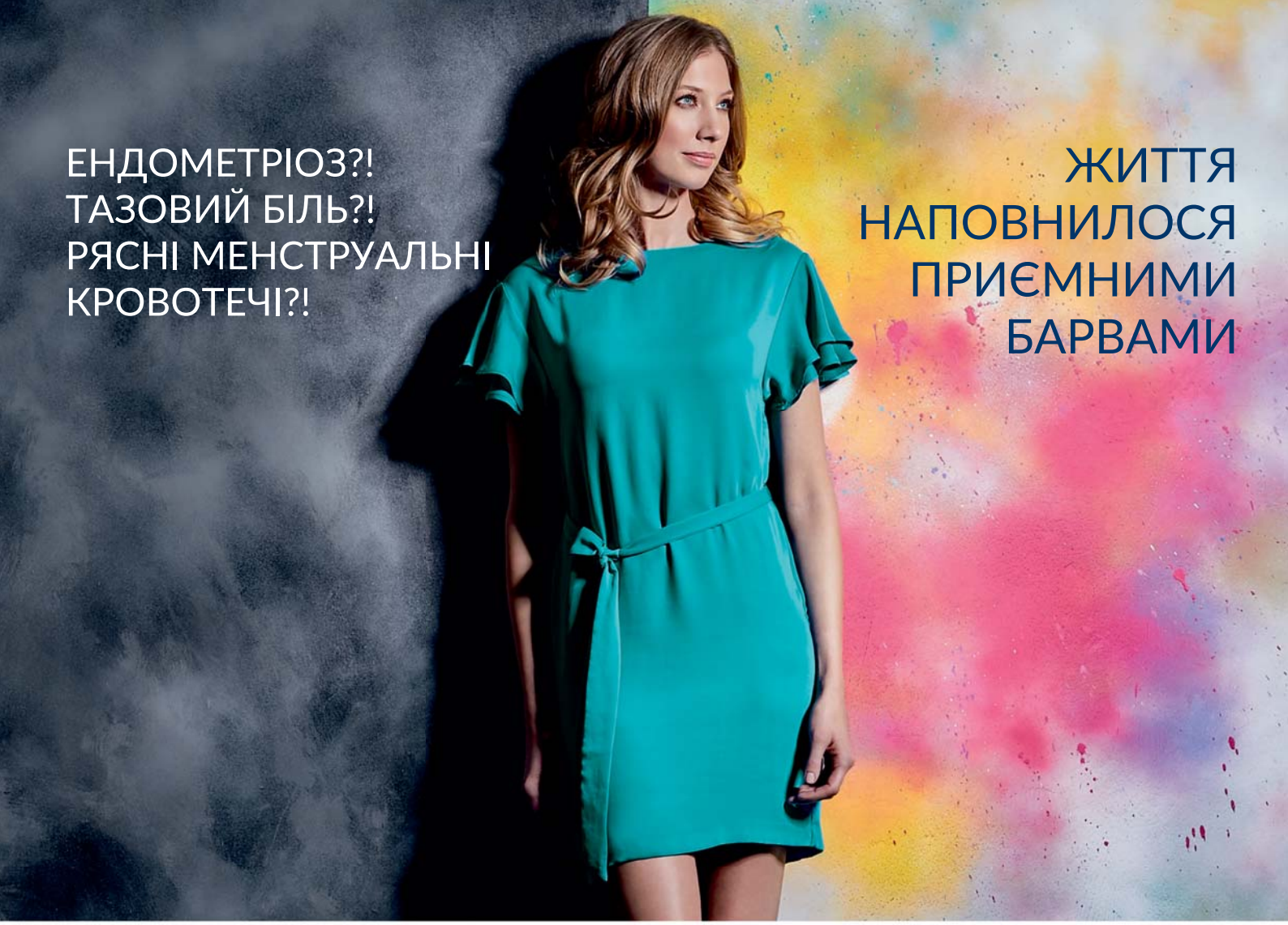
визначення інсулінорезистентності є гіперінсулінемічний еуглікемічний клемп, але цей метод дуже мало використовується у клінічній практиці через недостатню практичність: необхідне перебування в стаціонарі до 4-х годин, спеціалізована апаратура, внутрішньовенне тривале введення інсуліну і глюкози. У клінічній практиці HOMA-IR є найпоширенішим тестом, що використовується у наукових дослідженнях для вимірювання інсулінорезистентності, оскільки протягом багатьох років було показано, що він точно відповідає результатам досліджень з використанням клемпу [Bonora E. et al., 2000; So A. et al., 2020]. У жінок із СПКЯ ці сурогатні індекси показали достовірну кореляцію з прямими показниками дії інсуліну *in vivo*. Насправді вони є більш цінними для визначення, а не виключення інсулінорезистентності при СПКЯ, особливо серед жінок з нормальною вагою [Tosi F. et al., 2017]. Інсулінорезистентність залежить від багатьох факторів, а не лише від рівня інсуліну та глюкози. Зокрема, ожиріння, вік, рівень андрогенів, метаболізм та кліренс інсуліну, а також ферментативна деградація інсулін-рецепторного комплексу мають більше значення у розвитку захворювання, ніж сам інсулін [Moghetti P. et al., 2021].

Питання лікування

Інсулінорезистентність є однією з основних мішеней терапії СПКЯ, тому фізична активність і відповідне харчування є першими базисними рекомендаціями для пацієнтів з СПКЯ поряд із комбінованими оральними контрацептивами (КОК) і препаратами, які знижуть інсулінорезистентність [Legro R. S. et al., 2013]. В міжнародній настанові з діагностики та лікування СПКЯ (Австралія, 2018) розроблені чіткі рекомендації для надання допомоги в прийнятті клінічних рішень і підтримки оптимального догляду за пацієнтами. Серед усіх сенсибілізаторів інсуліну метформін найширше використовується при СПКЯ завдяки своїй ефективності та безпеці. Він показаний у комбінації з КОК, особливо для пацієнток з надмірною вагою чи ожирінням, або самостійно, коли КОК протипоказані [Legro R. S. et al., 2013]. Недоліками застосування метформіну є нудота, діарея: незважаючи на те, що вони є дозозалежними, втім не завжди є можливість їх спрогнозувати і уникнути шляхом збільшення доз від меншої до більшої. За останні роки оцінюється вплив інших препаратів-сенсибілізаторів інсуліну, які добре відомі і призначаються при цукровому діабеті 2 типу: інкретиноміметики та інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру 2 типу (SGLT2-i). Вони можуть бути, ймовірно, більш ефективними щодо деяких супутніх захворювань, таких як ожиріння та профілактика захворювань серцево-судинної системи. Але їх застосування недостатньо вивчене при СПКЯ [Cignarella A. et al., 2020]. На даний час всі антидіабетичні засоби досі не схвалені для лікування СПКЯ, метформін внесено до міжнародних рекомендацій Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE) для лікування СПКЯ [Teede H. J. et al., 2018]. Необхідно більше рандомізованих контрольних випробувань та довгострокових досліджень для оцінки позитивного впливу цих препаратів, які можуть стати привабливим терапевтичним інструментом у лікуванні СПКЯ [Decio Armanini et al., 2022].

При інсулінорезистентності сприятливим є вплив інозитолу на покращення метаболічного та гіперандрогенного профілю у жінок із СПКЯ [Dinicola S. et al., 2021]. Є підтвердження ролі міоінозитолу як сенситайзера інсуліну, для покращення метаболічного та оксидативного дисбалансу. Міоінозитол і D-хіроінозитол є найбільш поширеними формами інозитолу, що присутні в організмі людини. Міоінозитол перетворюється на D-хіроінозитол ферментом епімеразою, що стимулюється інсуліном. В результаті співвідношення D-хіроінозитол/Міоінозитол регулюється в кожному органі та тканині та бере участь у ряді фізіологічних процесів, таких як проникність іонних каналів, ремоделювання цитоскелету, процеси розвитку, реакція на стрес та передача ендокринних сигналів. Але при СПКЯ порушується активність епімерази, як наслідок зменшується кількість міоінозитолу і збільшується кількість D-хіроінозитолу [Donà G. et al., 2012]. Тому призначення в лікуванні СПКЯ і інсулінорезистентності лише D-хіроінозитолу може погіршити інсулін-опосередкований синтез андрогенів та фертильність у жінок із СПКЯ і спричинити «D-хіроінозитолову інтоксикацію» [Dinicola S. et al., 2021]. Клінічними дослідженнями було встановлено, що в різних тканинах різне співвідношення D-хіроінозитол / Міоінозитол і ця величина мінлива і залежить від багатьох факторів. При непорушеній овуляції у більшості здорових жінок в крові співвідношенні 1:40, яке є ефективним і для покращення функції яєчників та метаболічного профілю у пацієнток із СПКЯ, але при СПКЯ розглядались і інші співвідношення, наприклад 1:5. Помітної різниці не спостерігалось і кінцева думка не сформована, враховуючи залежність цього показника як від зовнішніх так і внутрішніх факторів і методу вимірювання. Неможливо визначити і ступінь активності епімераз при СПКЯ, тому універсальним підходом в призначенні інозитолу залишається вибір на користь міоінозитолу в достатній кількості — від 2–6 грамів на добу при СПКЯ, а не його співвідношення, з подальшим утворенням необхідної кількості його метаболітів. Міоінозитол володіє властивостями, яких немає у D-хіроінозитолу, а саме в яєчниках діє як другий менеджер сигналу фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), як результат відновлюються регулярні менструації та овуляція, покращується якість ооцитів та ембріонів, а також зменшується кількість рекомбінантного ФСГ, що вводиться під час протоколів стимуляції овуляції [Dinicola S. et al., 2021]. Призначення міоінозитолу, зменшує ризики негативного впливу D-хіроінозитолу при СПКЯ, враховуючи той факт, що кількість його підвищена за рахунок епімерази. Міоінозитол можна поєднувати з метформіном та/або КОК Белара, в даному випадку спостерігається синергічна дія та зменшуються побічні ефекти [Cignarella A. et al., 2020].

Застосування PIXTEP ЦиклоБаланс®, нутрицевтика з міоінозитолом може бути корисним при інсулінорезистентності і СПКЯ. Він здатний впливати на фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий гормони, регулювати роботу статевих клітин у жінок і чоловіків, що забезпечує повноцінний розвиток яйцеклітин, овуляцію і адекватну відповідь на стимуляцію у програмах допоміжних репродуктивних технологій. PIXTEP ЦиклоБаланс забезпечує необхідне поступлення фолієвої кис-



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу CABIC (SAWIS)

Склад: *діюча речовина:* дієногест; 1 таблетка містить дієногесту 2 мг; *допоміжні речовини:* магнію стеарат, тальк, кросповідон (тип А), повідон К-25, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, лактози моногідрат.
Лікарська форма. Таблетки.
Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору, круглі, пласкі таблетки, з фаскою і гравіюванням «G/93» з одного боку, «RG» — з іншого. Діаметр 7 мм.
Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевих органів. Прогестогени. Код АТХ G03D B08.
Клінічні характеристики
Показання. Лікування ендометріозу.
Протипоказання. Препарат Савіс не слід застосовувати у разі наявності будь-якого із нижчезазначених станів або захворювань. Ця інформація частково отримана на підставі застосування інших препаратів, що містять тільки прогестоген. Якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування препарату Савіс, прийом препарату слід негайно припинити: венозна тромбоемболія в активній формі; артеріальні або кардіоваскулярні захворювання нині або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда, цереброваскулярна подія, ішемічна хвороба серця); цукровий діабет з ураженням судин; тяжкі захворювання печінки нині або їх наявність в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми; пухлини печінки нині або в анамнезі (доброякісні або злоякісні); відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів; вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології; підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату (див. розділ «Склад»).
Особливості застосування
Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Савіс не рекомендується застосовувати вагітним жінкам, тому що немає потреби лікувати ендометріоз у період вагітності. Період годування груддю. Лікування препаратом Савіс у період годування груддю не рекомендується.
Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не спостерігали впливу на здатність керувати автотранспортом та управляти механізмами у пацієнток, які приймали препарати, що містять дієногест.
Спосіб застосування та дози
Спосіб застосування. Для перорального застосування.
Дозування. Приймати по 1 таблетці щодня без перерви у застосуванні препарату приблизно в один і той же час, при необхідності запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчаться, необхідно починати приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу. Досвід лікування препаратом Савіс пацієнток з ендометріозом довше 15 місяців відсутній. Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Застосування будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Савіс. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад, бар'єрний метод).
Пропуск прийому таблеток. У випадку пропуску прийому таблеток, блювання та/або діареї (які мали місце протягом 3–4 годин після прийому таблетки), ефективність препарату Савіс може зменшитися. У разі пропуску прийому однієї або кількох таблеток, слід прийняти одну таблетку, як тільки жінка згадає про це, а наступну приймати у звичний час. Аналогічно, таблетку, що не всмокталася через блювання або діарею, слід замінити на іншу таблетку.
Застосування у особливих групах пацієнтів
Пацієнти літнього віку. Немає відповідних показань для застосування препарату Савіс пацієнткам цієї групи.
Печінкова недостатність. Препарат протипоказаний пацієнткам із тяжким захворюванням печінки нині або в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).
Ниркова недостатність. Немає жодних даних, що свідчать про потребу в корекції дози для пацієнток з нирковою недостатністю.
Побічні реакції
Побічні реакції описано згідно з MedDRA. Побічні реакції найчастіше розвиваються протягом перших місяців застосування препарату і зникають у процесі лікування. Можуть спостерігатися зміни характеру кровотеч, такі як кровомазання, нерегулярні кровотечі або аменорея. Повідомлялося про наступні побічні реакції під час лікування дієногестом, таблетками 2 мг. Побічні явища, про які найчастіше повідомляли під час застосування препарату, включали головний біль (9,0 %), дискомфорт у молочних залозах (5,4 %), пригнічений настрій (5,1 %) та акне (5,1 %). Крім того, застосування препарату впливає на характер менструальних кровотеч у більшості жінок.
Термін придатності. 3 роки.
Умови зберігання. Лікарський засіб не потребує спеціальних температурних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.
Упаковка. По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.
Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.

Реєстраційне посвідчення № UA/18485/01/01 від 16.12.2020.
Інструкція затверджена / Зміни внесені: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2931 від 16.12.2020.

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

Cabic
дієногест 2 мг

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

GEDEON RICHTER

лоти 400 мкг/добу. На даний момент СПКЯ не є показанням до генетичного обстеження порушень фолатного циклу (виявлення генетичних дефектів ферментів MTHFR, MTR і MTRR). У рандомізованому дослідженні дозозалежного ефекту фолієвої кислоти на рівні гомоцистеїну в плазмі крові (n = 316) учасники протягом 12 тижнів щодня отримували фолієву кислоту в дозуванні 0 (плацебо), 50, 100, 200, 400, 600 або 800 мкг/добу. В результаті було встановлено, що споживання фолієвої кислоти в дозуванні 392 мкг/добу є мінімальною дозою, при якій відзначається достовірне зниження рівнів гомоцистеїну, в середньому, на 22 % [vanOort F. V. et al., 2003]. Відповідно, до останніх рекомендацій CDC (Центр контролю та профілактики захворювань США), головне при призначенні препаратів з фолієвою кислотою не формула, а тривалість прийому, яка має складати більше 3-х місяців, незалежно від виду генетичних варіантів фолатного циклу. Ріхтер ЦиклоБаланс, як безпечний нутрицевтик може бути призначений на тривалий термін самостійно або в комбінації з Беларою або Савісом. Комбінована терапія — це додаткові можливості в комплексній терапії у жінок із СПКЯ, як з ожирінням так і без нього.

Комбінований оральний контрацептив Белара розглядається, як терапія першої лінії при порушеннях менструального циклу і проявах гіперандрогенії (акне, гірсутизм, випадіння волосся по жіночому типу), препарат рекомендують для пацієнток будь-якого віку. Якщо комбіновані оральні контрацептиви протипоказані, можна застосовувати прогестин з антиандрогеновою дією дієногест (Савіс). Антиандрогени призначаються у випадку недостатньої ефективності КОК, дієногесту або при наявності вираженого гірсутизму.

КОК (Белара), прогестини (Савіс) можна призначати на тривалий час, коли фертильність не є основною проблемою. Белара — КОК з низькою дозою естрогенів і метаболічно нейтральним хлормадіноном ацетатом (ХМА) без ефекту кумуляції, тому не чинить негативного впливу на жировий і вуглеводний обміни і, при необхідності, її можна поєднувати з іншими препаратами. На фоні Белари зберігається стабільна маса тіла і гарний контроль менструального циклу. Белара безпечна при тривалому застосуванні, особливо відносно тромботичних ризиків [Conard J. et al., 2004; Rabe T. et al., 2011]. ХМА у складі Белара є похідним натурального прогестерону з антиандрогеновим ефектом і знижує рівень андрогенів до фізіологічного, що дає можливість зменшити ризики побічних ефектів, пов'язаних з гіпоандрогенією (без негативного впливу на лібідо і якість життя) [Jung-Hoffmann C., Kuhl H., 1987; The GRADE Working Group, 2009]. Белара володіє антиандрогенним ефектом без антимінералокортикоїдної дії і, відповідно, не чинить негативного впливу на виведення рідини зі шкіри, що позитивно вливає на її гідратацію. Препарат підвищує гідратацію рогового шару епідермісу та скорочує час трансепідермальної втрати вологи з її поверхні [Schramm G., Heckes B., 2007]. Це особливо важливо при лікуванні акне, коли використовуються топічні препарати, а їх ефект в більшості випадків залежить від кількості води в шкірі та її типу, тому що вода є природним розчинником для діючих речовин топічних засобів лікування акне. Збереження вологи в шкірі особливо важливо при сухому типі шкіри. Клінічна ефективність Белари при гіперандрогеніях підтверджена у багатьох клінічних дослідженнях [Anthuber S. et al., 2010; Conard J. et al., 2004; Druekmann R., 2009; Groth K. E. et al., 2010; Jung-Hoffmann C., Kuhl H., 1987; Kerscher M. et al., 2008; Plewig G. et al., 2009; Rabe T. et al., 2011]. КОК слід з обережністю застосовувати у пацієнток із СПКЯ у поєднанні з метаболічними та серцево-судинними факторами ризику, а також необхідно стежити за виникненням можливих побічних ефектів призначення препаратів.

Савіс (дієногест 2 мг) має антиандрогенну активність і позитивний ефект при лікуванні ендометріозу. Тому при лікуванні гіперандрогенії поєднаної з ендометріозом, або коли протипоказані КОК буде доцільним використання препарату Савіс. Він має підтверджену порівнянну біоеквівалентність з еталонним препаратом за швидкістю, ступенем всмоктування, переносністю та іншими параметрами. За даними порівняльного дослідження, препарати добре переносилися без серйозних побічних ефектів (Gedeon Richter Plc. Randomized, open-label, 2-way cross-overbioequivalence study of dienogest 2 mg film-coatedtabletandvisanne (reference) followinga 2 mg dose in healthy subjectsunderfastingconditions. Final Integrated Clinical and Statistical Report, Version01; 2015). Савіс чинить терапевтичний ефект без підвищення тромботичних ризиків. Савіс має гібридний прогестаген 4-го покоління, дієногест, який об'єднує фармакологічні властивості прогестинів групи прогестерону і похідних 19-нортестостерону [Melin A. et al., 2006]. Препарат не має побічних ефектів, пов'язаних з гіпоестрогенією, а також не чинить негативного впливу на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) [Stewart B. W. et al., 2014]. На фоні лікування Савісом рівень естрадіолу в крові зберігається в межах «терапевтичного вікна» відповідно до теорії порога Барбієрі (30–50 пг/мл), до 36 ± 13 пг/мл (прийом упродовж 36 місяців) і до 28 ± 12 пг/мл через 60 місяців [Römer T., 2018]. Тривалість терапії Савісом визначається індивідуально: вона може становити 24 тижні, до 53 тижнів, до 65 тижнів [Strowitzki T. et al., 2010; Petraglia F. et al., 2012]. Дослідження гострої токсичності, проведені з дієногестом, не вказували на ризик розвитку гострих побічних реакцій у випадку ненавмисного прийому кількох добових терапевтичних доз. Жодних специфічних антидотів не існує. Застосування 20–30 мг дієногесту на добу (що у 10–15 разів вище, ніж доза в таблетці препарату Савіс) упродовж більше 24 тижнів переносилося дуже добре. При терапії довше 3 років можливе незначне зниження МЩКТ, особливо в групах ризику (зниження МЩКТ у поперековому відділі хребта і шийці стегна на 4,4 і 3,6 %, відповідно, порівняно з вихідними рівнями) [Kim S. E. et al., 2021]. Вивчали дані щодо безпеки Савіс для підлітків — визначали МЩКТ у процесі неконтрольованого дослідження протягом 12 місяців за участі 111 пацієнток підліткового віку (віком від 12 до < 18 років) з клінічно підозрюваним або підтвердженим ендометріозом. Середня відносна зміна МЩКТ поперекового відділу хребта (L2 – L4) від вихідних показників у 103 пацієнток до закінчення лікування становила –1,2 %. Повторне вимірювання через 6 місяців після закінчення лікування у підгрупі зі зниженими значеннями МЩКТ показало підвищення МЩКТ до –0,6 %. Порушення МЩКТ

має особливе значення у підлітковому віці та у ранній період статевого дозрівання, критичний період росту кісток. Невідомо, чи зменшить пікову кісткову масу та підвищить ризик перелому кісток у літньому віці зниження МЩКТ у цій популяції. Адекватне застосування кальцію та вітаміну D при дієтичному харчуванні або при застосуванні харчових добавок є важливим для здорового стану кісткової тканини. Препарат Савіс не показаний для застосування дітям до настання менархе. Савіс можна комбінувати з Ріхтер ЦиклоБаланс.

До антиандрогенів, які використовуються при СПКЯ як препарати другої лінії або, коли протипоказані КОК, належать ципротерону ацетат, спіронолактон, финастерид і флутамід. Ці препарати мають антиандрогенну дію, проте можливі побічні ефекти кожного з них, нажаль, часто не беруть до уваги [Decio Armanini et al., 2022].

Ципротерону ацетат (ЦА) входить до складу КОК і є самостійною формою випуску, яку для достатнього ефекту при гірсутизмі призначають додатково до КОК в першій половині менструального циклу, або призначають без КОК. Призначення ЦА має бути ретельно продумане через ризик не тільки венозного тромбозу, а й менінгіом, розвиток яких демонструє сильний та дозозалежний зв'язок з ципротероном ацетатом [Hage M. et al., 2022].

Фінастерид і дутастерид блокують 5-альфа-редуктазу і таким чином знижують дію андрогенів, блокуючи їхню активацію до дегідротестостерону. Фінастерид також зазвичай використовується окремо або у комбінації з естрогенами у випадках значного випадіння волосся [Teede H. J. et al., 2018]. Останнім часом ця терапія фінастеридом асоціюється з серйозними порушеннями, а деякі автори виділяють постфінастеридний синдром, оскільки препарат також діє на нейростероїди мозку, які є важливими для правильного функціонування певних центрів кори головного мозку [Decio Armanini et al., 2022].

Флутамід має відмінну блокуючу андрогенну рецепторну дію, але в деяких випадках може викликати серйозні наслідки, включаючи фульмінантний гепатит [Moghetti P. et al., 1995; Brahm J. et al., 2011].

Враховуючи позитивні та негативні ефекти різних антиандрогенів, перевагу слід надати верошпірону (спіронолактону), оскільки він крім антиандрогенного має антиальдостероновий механізм дії, що пояснює протизапальний ефект при СПКЯ без негативного впливу на печінку. Верошпірон має достатні дослідження довготривалого прийому, так як призначається пожиттєво серед деяких груп пацієнтів із серцево-судинною патологією і хворобами наднирників. Верошпірон можна призначати, як разом із Савісом в комбінації з Ріхтер ЦиклоБаланс, так і з Беларою і Ріхтер ЦиклоБалансом. Спіронолактон протидіє багатьом потенційно негативним ефектам КОК, таким як затримка рідини та інсулінорезистентність [Decio Armanini, 2022]. В більшості досліджень використовується діапазон доз верошпірону від 50 мг, середньої дози 100 мг і до 200 мг на добу. Ефект у більшості випадків настає через 3 місяці. Починати необхідно з мінімальних доз 50 мг/добу, тому що позитивний ефект у більшості пацієнтів при акне продемонстровано саме при цій дозі, за неефективності дозу збільшують [Rathnayake D. et al., 2010]. Верошпірон можна використовувати тривало, в ретроспективному огляді спіронолактон застосовувався в дозах від 50 до 100 мг на добу, як монотерапія, або при комбінованій терапії курсом 24 місяці [James C. et al., 2000]. Основними протипоказаннями до застосування верошпірону є гіперкаліємія, гіпонатріємія, хвороба Аддісона, одночасний прийом з калійзберігаючими діуретиками і препаратами калію, вагітність, лактація.

Висновки

В останні роки все більше даних з'являється про механізми розвитку СПКЯ, але головна причина появи цього захворювання нам ще невідома. Не існує єдиної думки, що призводить до розвитку захворювання: інсулінорезистентність, надмірна вага, ожиріння, чи це є результатом гіперандрогенії і варіантних генів. Велика увага спрямована на пошук і вивчення механізмів прогресування СПКЯ. Розробляються шляхи попередження ускладнень. Крім використання КОК і антиандрогенів, жоден препарат не має показань для боротьби з гіперандрогенізмом, тому більшість з них призначаються не за прямим призначенням. Терапія СПКЯ має бути індивідуальною, оскільки синдром має різні фенотипи. Необхідно враховувати побажання пацієнтів до лікування, адже терапія є довготривалою і має бути сприйнята пацієнтами. Завжди при виборі препарату для лікування необхідно враховувати віддалені наслідки і вплив на можливі метаболічні та серцево-судинні наслідки чи ризики. Для оцінки ефективності нових терапевтичних підходів, а також для профілактики майбутніх метаболічних та серцево-судинних порушень потрібні подальші дослідження серед великих груп пацієнтів. Лікування СПКЯ залишається складним, і, безумовно, взаємозв'язок між генетикою, інсулінорезистентністю та запаленням має стати предметом нових досліджень. Останні міжнародні рекомендації наголошують, що першою лінією лікування є спосіб життя. Важливе призначення препаратів, які мають синергетичну позитивну дію, що дозволяє зменшувати кількість вживаних препаратів на добу.

Надійшла: 21.11.22

Відомості про автора

Ольга Олександрівна Білодід — к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та онкогінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, провідний спеціаліст кабінету патології шийки матки Обласного центру онкології, член Американської і Міжнародної асоціації з кольпоскопії і цервікальної патології (ASCCP і I.E.C.P.C.), голова Харківського регіону Української асоціації з кольпоскопії і цервікальної патології (УАКЦП), директор медичного центру «Молекула», лауреат премії «Фаворити Харкова» в номінації «Лікар року-2018»

Адреса: 61000, м. Харків, вул. Гоголя, 7