

Прегравидарная подготовка при метаболических расстройствах

Доц. Прохорова О.В.

Уральский государственный медицинский
университет

2018

- **Метаболические заболевания** — состояния, при которых нормальные метаболические процессы нарушены, чаще всего вследствие отсутствия определённого фермента или его недостаточности



Продолжающаяся эпидемия ожирения



- Число взрослых, страдающих ожирением, увеличилось со 100 миллионов в 1975 г. (**69 миллионов женщин**, 31 миллион мужчин) до 671 миллиона в 2016 г. (**390 миллионов женщин**, 281 миллион мужчин).
- **Распространению ожирения способствуют маркетинг пищевой продукции, политика и цены**

Проигнорированная эпидемия ожирения

- Ожирение приходит на смену сигаретам в качестве главной причины смерти от рака

Д-р Митчел Рослинг (США)



- 21 апреля 2015 года американский генерал Аллен Бачелет высказался по-армейски четко и недвусмысленно: «...американцы становятся слишком жирными, чтобы сражаться...»



11 октября 2017 г.

<http://www.who.int>

Эпидемия ожирения: влияние от преконцепции до послеродового периода

- Субфертильность (яйцеклетки, имплантация, ДФЯ)
- преэклампсия
- макросомия
- Низкие оценки по шкале Апгар
- родовые травмы
- неонатальная инфекция
- неонатальная гипогликемия
- респираторный дистресс-синдром
- неонатальные судороги
- синдром аспирации мекония

Ожирение как независимый фактор прекоцепционных рисков

руководство

**Вопросы здравоохранения:
репродуктивное здоровье и
планирование беременности**

Опубликовано 26 июня 2018 года

Obesity is a preconception risk factor

Maternal obesity (BMI over 30)



Impact on women:

- increased risk of miscarriage
- Gestational diabetes and perinatal complications
- lower breastfeeding rates



Impact on foetus:

- increased risk of stillbirth
- metabolic abnormalities
- developmental abnormalities



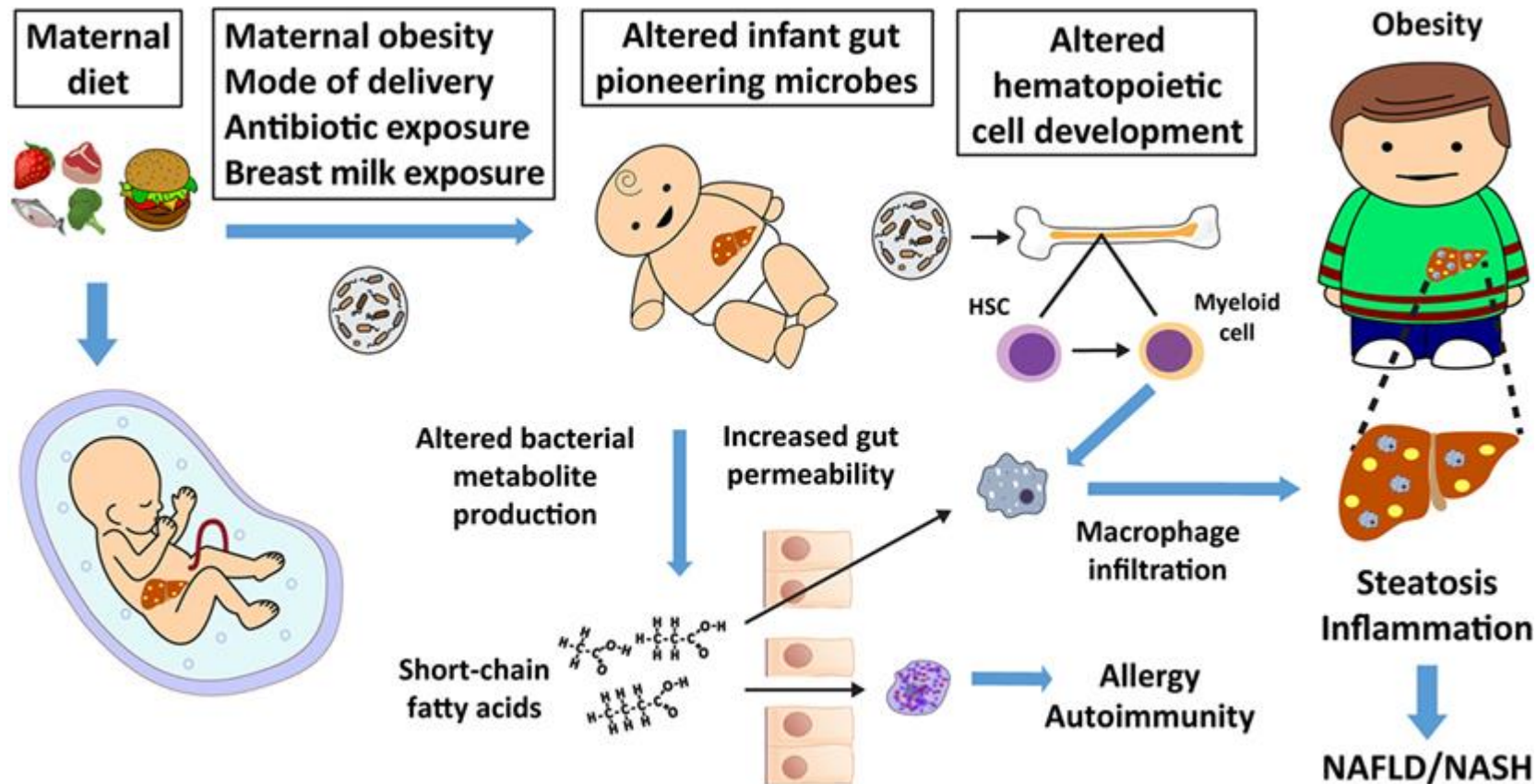
Impact on children:

- increased risk of obesity
- diabetes

Питание матери и метаболизм новорожденного: каковы последствия?

- Материнская диета, использование антибиотиков и кесарево сечение изменяют состав микробиоты потомства, по крайней мере временно.
- Питательные вещества регулируют начальную перинатальную микробную колонизацию, парадигму, известную как **гипотеза «Ресторан»**.
- **Ранние пищевые стрессы изменяют как исходные колонизирующие бактерии, так и развитие сигнальных путей, контролируемых микробными медиаторами.**

Микробиота новорожденного определяет развитие его иммунной системы и метаболический гомеостаз



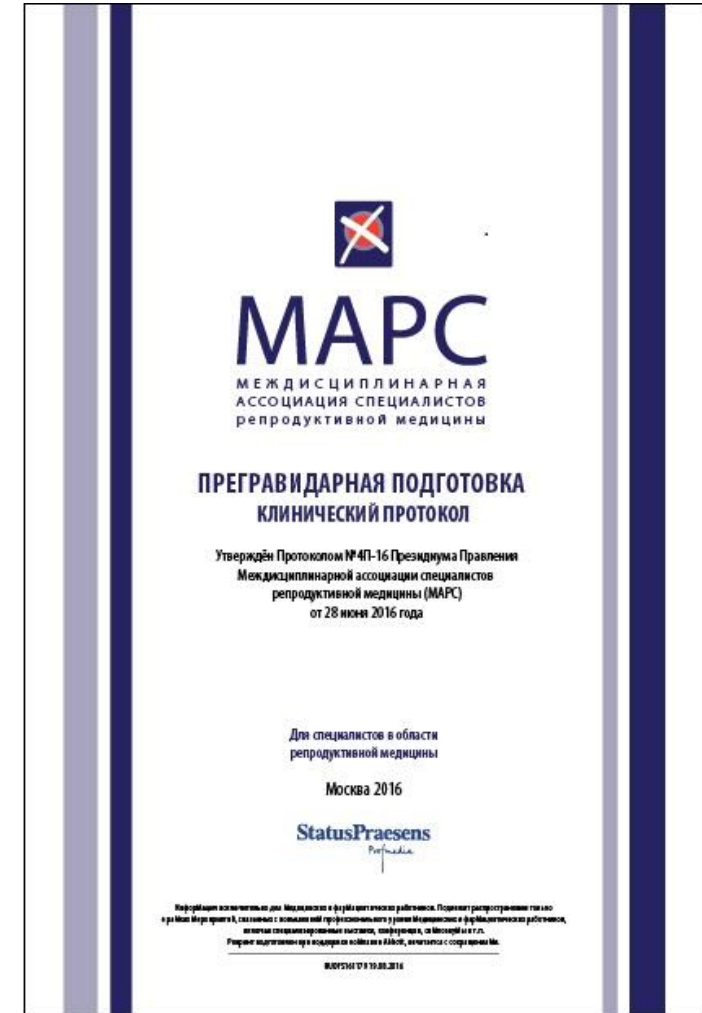
Клинический протокол «Прегравидарная подготовка», МАРС, 2016

- ИМТ в норме 18–24,9 кг/м²

Ожирение (ИМТ более 30 кг/ м²) ассоциировано со снижением фертильности

- Соотношение окружности талии к окружности бёдер - до 0,85
включительно

Превышение означает наличие висцерального ожирения, более критичного для репродуктивных возможностей, чем ожирение по гиноидному типу



ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ У ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

- **выполнение ГТТ** (в дополнение к определению глюкозы венозной крови из базового спектра обследования — **при ИМТ более 30 кг/м², метаболическом синдроме, высоком наследственном риске сахарного диабета, СПКЯ**)

Стратификация факторов риска ожирения

ИМТ Кг/м2	Окружность талии	Окружность талии	Окружность талии
	М<94см Ж <80см	М=94-102см Ж =80-88см	М>102см Ж >88см
25-29.9	Нет риска	Обычный риск	Высокий риск
Более 30	Обычный риск	Высокий риск	Очень высокий риск

ОБЯЗАННОСТИ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА – ЧТО МЫ ДОЛЖНЫ ДЕЛАТЬ?

Приказ МЗ РФ № 572н от 1.11.12:

- «...В обязанности акушера-гинеколога входит:
**измерение роста и массы тела с определением их
соответствия возрастным нормативам, ...,**
охрана репродуктивного здоровья, формирование
стереотипа здорового образа жизни...»

Стандарт первичной медико-санитарной помощи при
ожирении №752 от 9.11.12:

- «В обязанности акушера-гинеколога входит:
**консультация, прием акушера-гинеколога первичный и вторичный, назначение
медикаментозного лечения ожирения...»**

Алгоритм обследования при ожирении

- Липидный спектр крови
- Глюкоза крови натощак
- ОГТТ (при гликемии натощак более 5.6ммол/л, при отягощенном анамнезе, косвенных признаках ИР)
- Гликированный гемоглобин
- АЛТ, АСТ, ГГТП
- Мочевая кислота, креатинин
- УЗИ органов брюшной полости
- ЭКГ
- Измерение АД
- Оценка функции ЩЖ; УЗИ ЩЖ – по показаниям
- Исключение гиперкортицизма; Пролактин крови
- Уровень общего и ионизированного кальция(при морбидном ожирении)
- Уровень 25(ОН)D и ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз ?)

**Российское кардиологическое общество
Российское научное медицинское общество терапевтов
Антигипертензивная лига
Организация содействия развитию догоспитальной медицины
«Амбулаторный Врач»
Ассоциация клинических фармакологов**

**Диагностика, лечение, профилактика ожирения
и ассоциированных с ним заболеваний
(национальные клинические рекомендации)**

Санкт-Петербург, 2017

Алгоритм лечения ожирения

Российское кардиологическое общество
Российское научное медицинское общество терапевтов
Антигипертензивная лига
Организация содействия развитию дотопической медицины
«Амбулаторный Врач»
Ассоциация клинических фармакологов

Диагностика, лечение, профилактика ожирения
и ассоциированных с ним заболеваний
(национальные клинические рекомендации)

Санкт-Петербург, 2017

- Немедикаментозные методы (диета, физическая активность) – ***не более 2 –х месяцев****
- Медикаментозное – ***не более 9 – 12 месяцев***
- Хирургическое лечение (***бариатрические пособия***)

**** при ИМТ более 31 кг/м² – эффективность сомнительна***

Выбор метода лечения ожирения – связь с ИМТ

Российское кардиологическое общество
Российское научное медицинское общество терапевтов
Антигипертензивная лига
Организация содействия развитию догоспитальной медицины
«Амбулаторный Врач»
Ассоциация клинических фармакологов

Диагностика, лечение, профилактика ожирения
и ассоциированных с ним заболеваний
(национальные клинические рекомендации)

Санкт-Петербург, 2017

Метод лечения	ИМТ				
	25 – 26,9	27 – 29,9	30 – 34,9	35 – 39,9	40
Модификация образа жизни	+	+	+	+	+
Фармакотерапия		при сопутствующих заболеваниях	+	+	+
Хирургические методы			при сопутствующих заболеваниях		

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

Необязательно снижать вес до «идеальных» показателей.

Клинически значимым считают–10% от исходного (за 6 мес).

Безвредным для здоровья принято считать потерю веса на **0,5-1 кг в неделю**
(Нац. Руководство, 2016).

Целевые значения показателей метаболизма:

- АД ≤ 130/85
- Гликемия натощак (плазма) ≤ **5.6 ммол/л**
- **Триглицериды** ≤ 1.7 ммол/л
- ОХС ≤ 5,2 ммол/л
- Холестерин ЛПВП > 1.03 ммол/л у муж., > 1.29 ммол/л у женщин

Диагностика, лечение, профилактика ожирения
и ассоциированных с ним заболеваний
(национальные клинические рекомендации)

Санкт-Петербург, 2017

Питьевой режим

- В среднем употребление **500 мл воды перед каждым основным приемом пищи** способствует на 44% большему снижению веса в течение 12 недель, чем стандартный питьевой режим.
- Регулярное потребление **10 мл/кг холодной воды может привести к потере веса около 1.2 кг/год**. Этот эффект достигается главным образом за счет увеличения расхода энергии в состоянии покоя .

Основные принципы фармакотерапии ожирения

- препараты должны быть **дополнением к изменению образа жизни**
- **не существует идеального препарата**, подходящего всем пациентам
- **эффективными средствами** для уменьшения массы тела считаются те, с помощью которых можно добиться снижения исходного веса не менее чем **на 5% в год**
- медикаментозное лечение ожирения проводится в течение длительного времени
- если пациент не снижает вес как минимум на 5% через 12 недель лечения, препарат должен быть либо отменен, либо изменена доза или режим приема
- **не рекомендуется использовать медикаментозные препараты для лечения ожирения в косметологических целях** и в тех случаях, когда снижение массы тела возможно без их применения

**Диагностика, лечение, профилактика ожирения
и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) Санкт-Петербург,
2017**

В настоящее время для медикаментозного лечения ожирения в РФ согласно инструкциям по применению разрешены:

- **орлистат** (ингибитор желудочно-кишечных липаз)
- **сибутрамин** (препарат центрального действия с серотонинергической и адренергической активностью)
- **сибутрамин+целлюлоза** (препарат центрального действия с серотонинергической и адренергической активностью в сочетании с микrokристаллической целлюлозой, которая обеспечивает энтеросорбирующее и дезинтоксикационное действие)
- **лираглутид** (агонист ГПП-1).

Орлистат

- Препарат в дозе 60 мг 3 раза в сутки относится к **безрецептурным препаратам**, а в дозе 120 мг 3 раза в сутки — к **препаратам, отпускаемым по рецепту**
- **Побочные эффекты:** размягчение стула, жировые выделения из ануса, диарея, снижение всасывания жирорастворимых витаминов, синдром мальабсорбции (пищевые волокна)

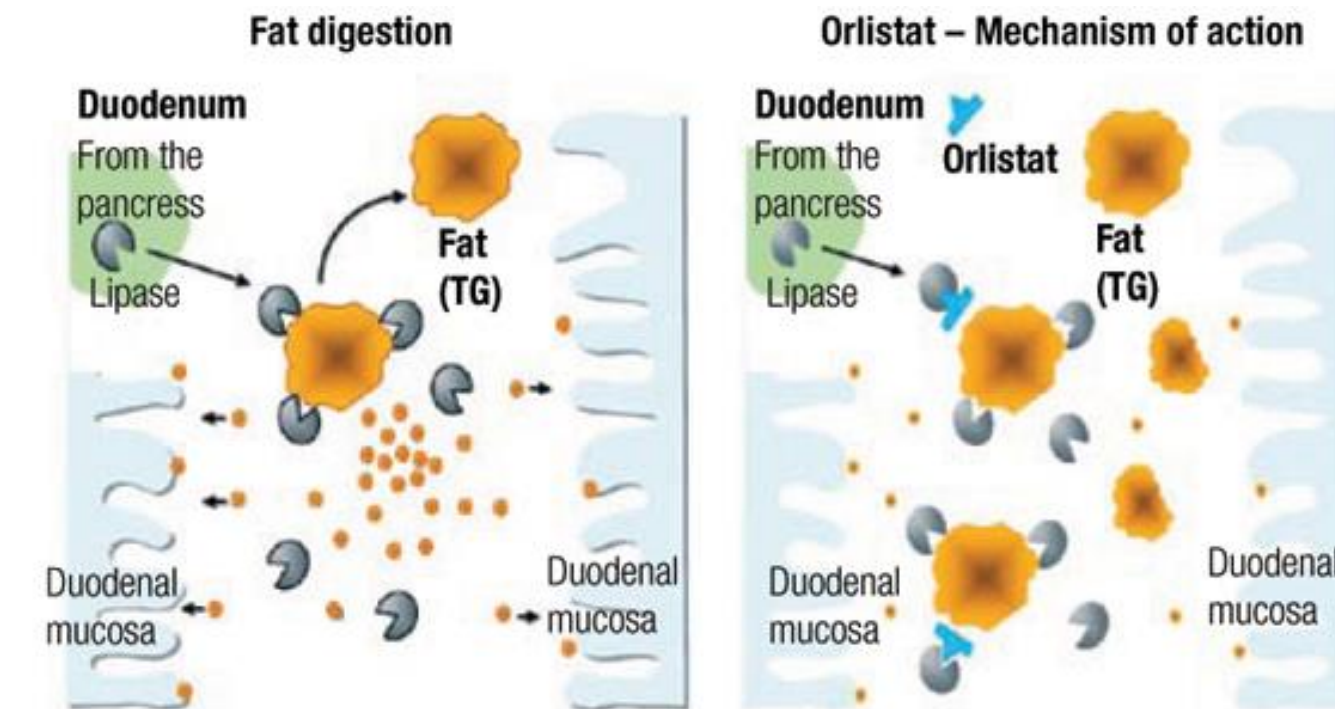
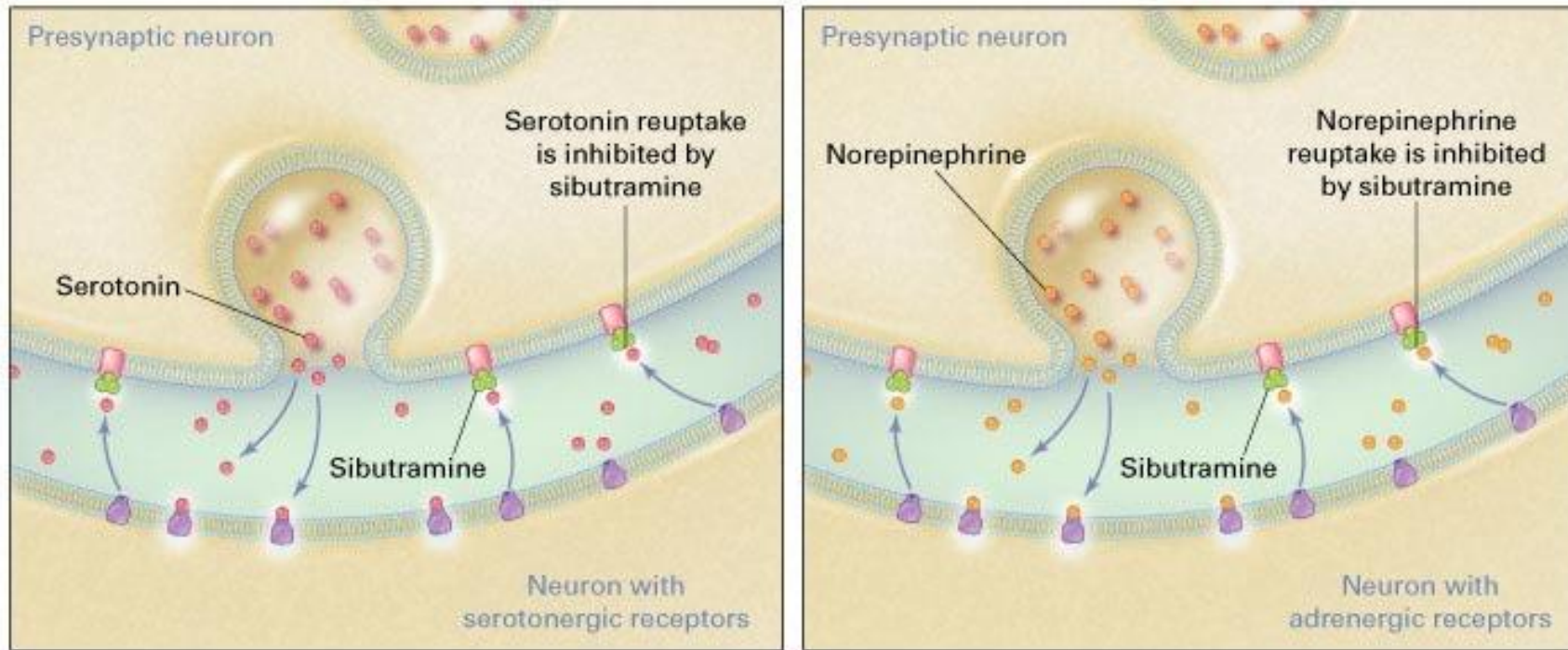


Figure 3. Orlistat – mechanism of action.

Сибутрамин (Редуксин, Редуксин Мет)



Сравнительные механизмы действия

Рисунок 4. Механизм действия сибутрамина



Прием сибутрамина – фокус внимания на особенности приема



- Необходимо контролировать уровень АД и частоту пульса каждые 2 нед в первые 2 мес лечения и затем — 1 раз в месяц
- У пациентов с артериальной гипертензией при уровне АД >145/90 мм рт. ст. контроль должен осуществляться тщательнее и чаще, а в случае дважды зарегистрированного подъёма АД >140/90 мм рт. ст. лечение следует прекратить
- В период лечения рекомендуется ограничивать употребление алкоголя

Инсулинорезистентность и ожирение: метформин+ РЕДУКСИН



Метформин	Редуксин®
- Снижает инсулинорезистентность^{1,2} - Уменьшает гипергликемию² - Положительно влияет на липидный обмен²	- Достоверно снижает вес и уменьшает окружность талии³⁻⁶ - Формирует правильные пищевые привычки³⁻⁶ - Положительно влияет на исходы родов для матери и плода^{*,7} - Способствует нормализации уровня ЛПНП, ЛПВП, и снижению* ЧСС, САД, ДАД³⁻⁵ - Не вызывает привыкания и синдрома отмены⁵ - Обладает самой широкой собственной доказательной базой **по безопасности применения^{7,8}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин® Мет
2. Никишова Т.В. «Этиология, патогенез, лечение ожирения». Практическая медицина №1 (86) 2015
3. Журавлева М.В., Черных Т.М., «Рациональная фармакотерапия ожирения: особенности применения препарата Редуксин®». Вестник семейной медицины №4, 2013
4. Мельниченко Г.А, Романцова Т.И., Журавлева М.В. «Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримаВера». Итоги первого года проведения. Ожирение и метаболизм, 1 (38) 2014
5. Аметов А.С. «Эффективное лечение ожирения- путь борьбы с эпидемией Diabetes mellipidus». Эффективная фармакотерапия. Эндокринология, 5/2013
6. Романцова Т.И. «Основные принципы регуляции энергетического баланса». Consilium Medicum 2014 (16) №4
7. Савельева И.В., Баринев С.В., Предгравидарная подготовка и ее влияние на исходы беременности у пациенток с метаболическим синдромом, РМЖ, 2014, № 19, с. 1412-1415.
8. Е.В. Ершова, К.А. Комшилова, М.О. Галиева «Сибутрамин: мифы и реальность». Ожирение и метаболизм. № 4, 2014

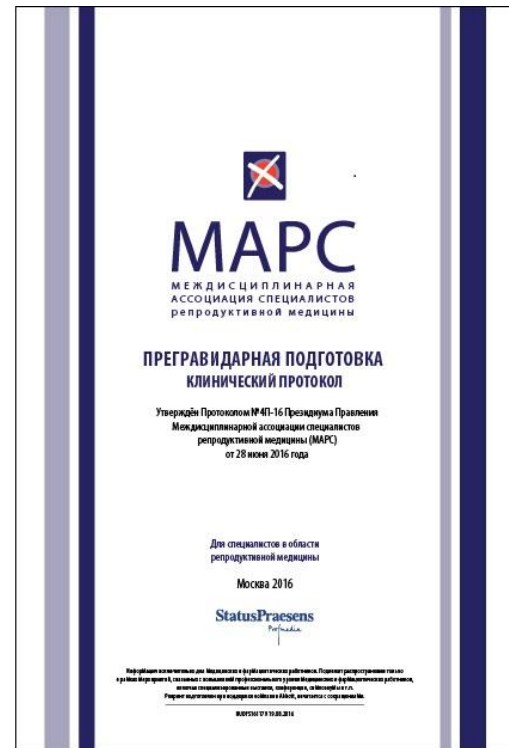
Медикаментозная терапия ожирения в прегравидарном этапе – обратимся к протоколу

- «...Курс лечения **сибутрамином** для коррекции ожирения и нормализации метаболического статуса **составляет в среднем 6–12 мес**, в то же время **стабилизация массы тела должна быть завершена за 2–3 мес до зачатия** во избежание воздействия гормональной перестройки, неизбежно следующей за потерей массы тела, на развивающийся плод...»



Ожирение и фолаты

- Учитывая статистическую корреляцию между гипергомоцистеинемией и избыточной массой тела, пациенткам с ожирением в соответствии с рекомендациями FIGO (2015) следует **назначать фолаты в дозировках, применяемых для группы высокого риска, — 4000–5000 мкг/сут на протяжении 3 мес до зачатия**



Клинический протокол «Прегравидарная подготовка»,
МАРС, 2016

Ожирение и дефицит витамина D

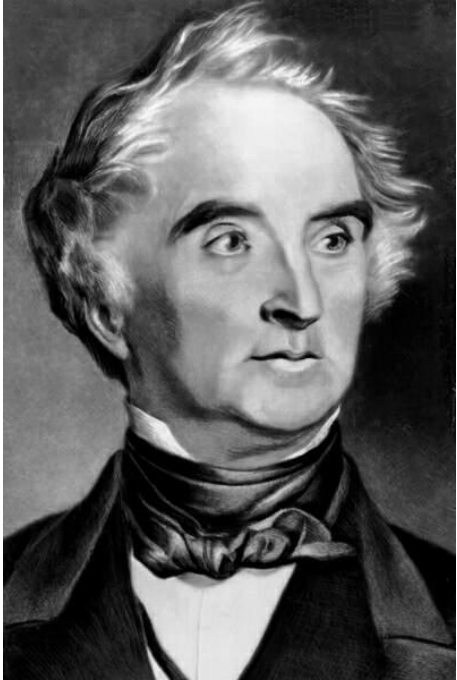
- у женщин с ожирением риск дефицита витамина D повышен
- Женщинам, готовящимся к зачатию, желательно получать витамин D в дозе не менее 600–800 МЕ/сут
- Благоприятный для течения гестации показатель витамина D — более 75 нмоль/л (выше 30 нг/мл).



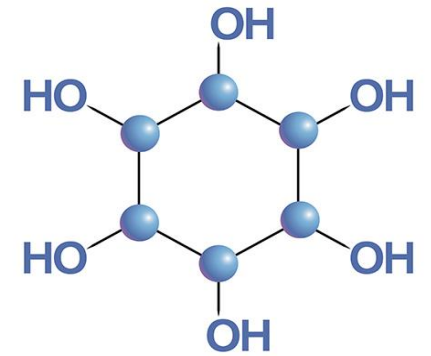
Клинический протокол «Прегавидарная подготовка»,
МАРС, 2016

Прегравидарная подготовка при
метаболических расстройствах –
упущенные возможности?

Инозитол

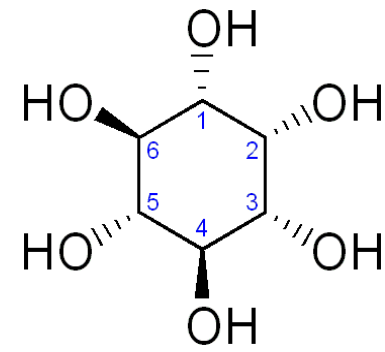


- Открыт в 1848 году немецким химиком Юстус фон Либихом – проростки пшеницы
- В живой клетке существует только в одной из 9 форм стереоизомеров – **мио-инозитол**
- Ранее считался одним из витаминов группы В, однако оказалось, что **вещество синтезируется в почках здорового человека в количестве нескольких граммов**
- НИИ Питания РАМН классифицирует инозитол как: **Минорный биологически активный компонент с установленным физиологическим действием**
- Суточная потребность в инозитоле 4-8 гр. в день



Inositol

Миоинозитол



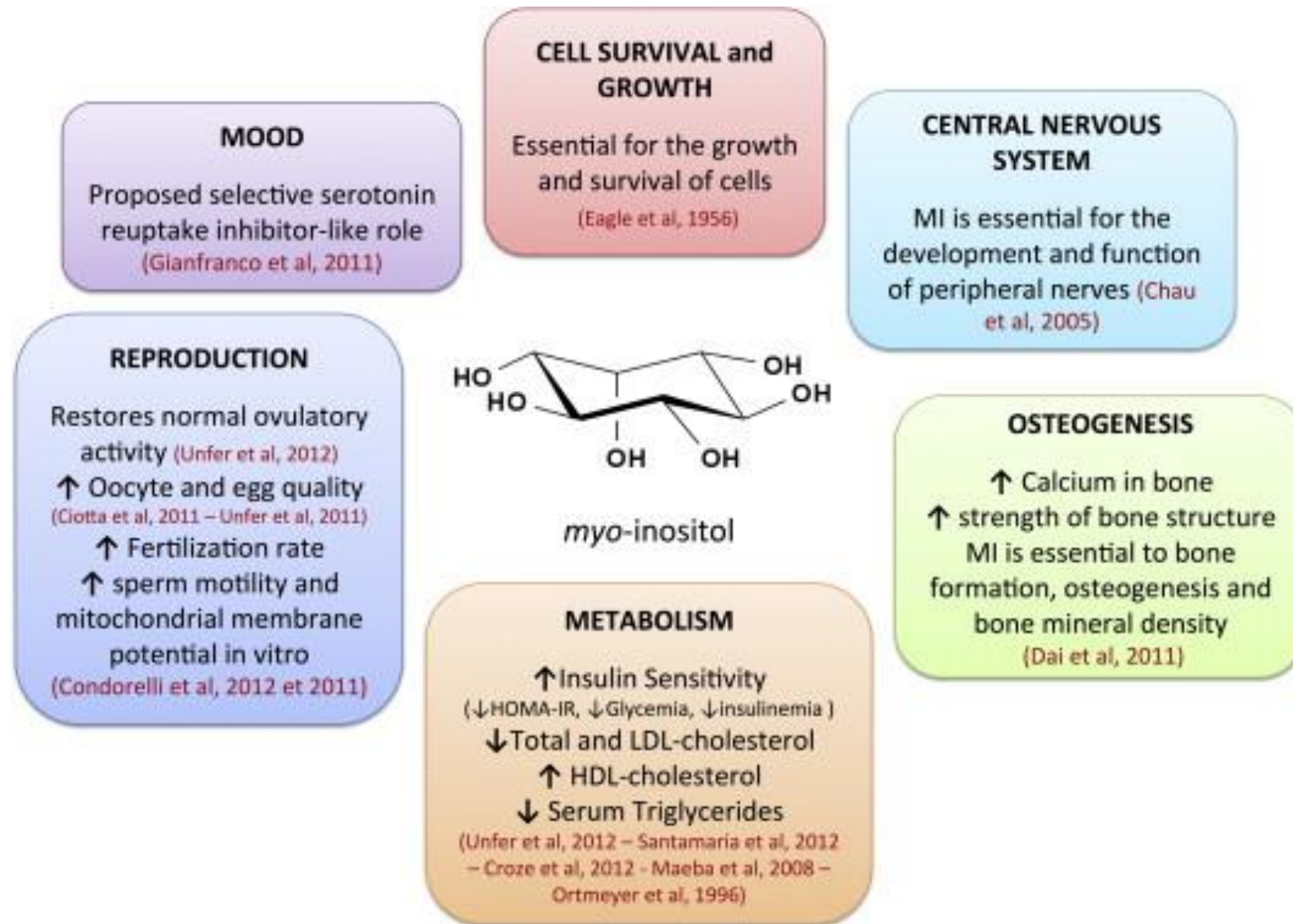
- передатчик сигнала во внутриклеточных сигнальных каскадах
- модуляция активности **нейротрансмиттеров**
- передача сигнала от **рецептора инсулина**
- регуляция уровней **внутриклеточного кальция**
- **расщепление жиров и снижение уровня холестерина в крови**

Роль и терапевтические эффекты миоинозитола

Review

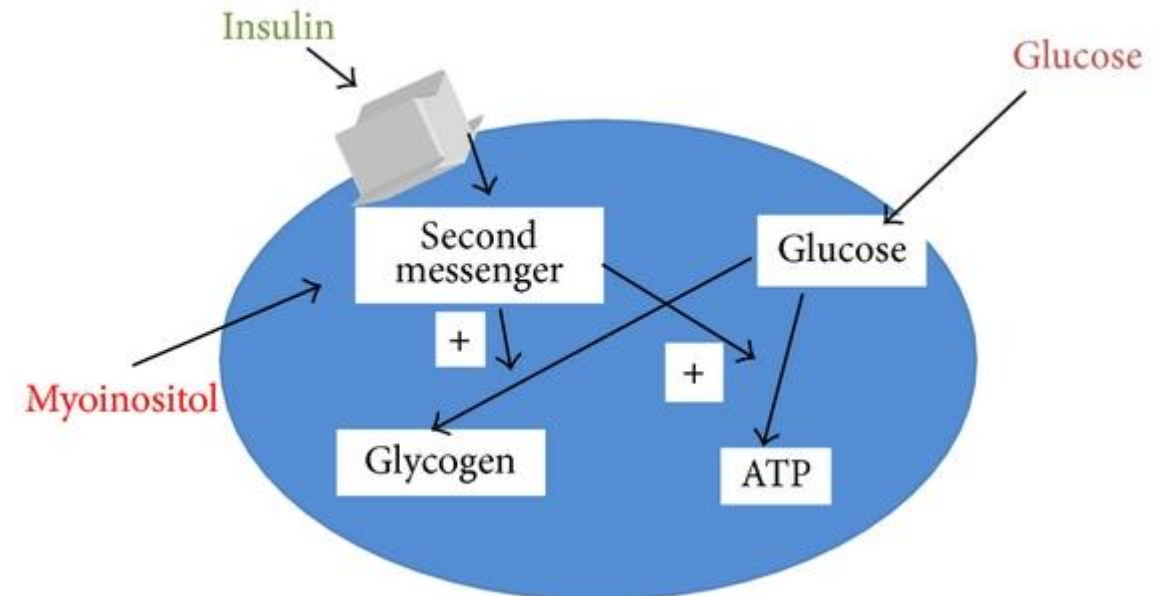
Potential role and therapeutic interests of *myo*-inositol in metabolic diseases

Marine L. Croze , Christophe O. Soulage



«Смертельный квартет»: гипертония, ожирение, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа

- может **увеличивать уровни ЛПВП и снижать ЛПНП, триглицериды у женщин с СПКЯ** ^{1,2,3}
- Мио-инозитол позволяет **снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний** (снижает АД, холестерин, триглицериды) у пациентов с метаболическим синдромом ^{5,6}
- Применение мио-инозитола у женщин в постменопаузе демонстрирует такие же эффекты ⁴



1. [Gerli S et al; Eur Rev Med Pharmacol Sci.](#) 2007 Sep-Oct;11(5):347-54.
2. [Costantino D et al; Eur Rev Med Pharmacol Sci.](#) 2009 Mar-Apr;13(2):105-10.
3. [Venturella R et al; Minerva Ginecol.](#) 2012 Jun;64(3):239-43.
4. [Giordano D Menopause.](#) 2011 Jan;18(1):102-4.
5. Giordano D et al; Menopause. 2011 Jan;18(1):102-4.
6. Maeba R et al; J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2008 Jun;54(3):196-202.

Схемы приема комбинации Мио-инозитола 1000 мг и Фолиевой кислоты 100 мкг

Цель назначения Комбинации Мио-инозитол 1000 мг + Фолиевая кислота 100 мкг	Схема применения	Количество действующих в-в в сутки	Длительность применения
Прегравидарная подготовка при СПКЯ ^{8,11}	4 пакетика-саше: 2 утром + 2 вечером	4 000 мг мио-инозитола + 400 мг фолиевой кислоты	3 – 6 месяцев
Подготовка к ЭКО — получение зрелой яйцеклетки ¹⁴	4 пакетика-саше: 2 утром + 2 вечером	4 000 мг мио-инозитола + 400 мг фолиевой кислоты	За 3 месяца до и во время стимуляции овуляции
Лечение СПКЯ ⁸	2 - 4 пакетика-саше	2 000 - 4 000 мг мио-инозитола + 200 - 400 мг фолиевой кислоты	6 месяцев

Как принимать?

Высыпать порошок 2 пакетиков-саше
в 200 мл питьевой воды комнатной температуры,
размешать и выпить перед едой

8. P. G. Artini, O. M. Di Bernardino, F. Papini, A. D. Genazzani, G. Simi, M. Ruggiero и V. Cela Эндокринные и клинические эффекты приема мио-инозитола при синдроме поликистозных яичников. Рандомизированное исследование. Gynecol Endocrinol 2013;29(4):375-379.

11.Enrico Papaleo, Vittorio Unfer, Jean-Patrice Baillargeon, Lucia De Santis, Francesco Fusi, Claudio Brigante Мио-инозитол у пациенток с синдромом поликистозных яичников: новый метод для индукции овуляции. Gynecological Endocrinology 2007;23(12):700-3.

14.Franco Lisi, Piero Carfagna, Mario Montanino Oliva, Rocco Rago, Rosella Lisi, Roberta Poverini, Claudio Manna, Elena Vaquero, Donatella Caserta et al Предварительная терапия мио-инозитолом у пациенток без синдрома поликистозных яичников, которые прошли многократную стимуляцию фолликулов для проведения экстракорпорального оплодотворения: предварительное исследование. Reproductive Biology and Endocrinology 2012,10:52

Составляющие прегравидарной подготовки

- Оценка факторов риска
- Инфекционный скрининг и восстановление биоценоза влагалища
- Оценка менструального цикла и его коррекция
- Микронутриентная поддержка
- Снижение веса



Благодарю за
внимание!