

© Е. Л. Соболева

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»
СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА И ЕГО СОЧЕТАНИЯ С ДРОСПИРЕНОН-СОДЕРЖАЩИМ КОНТРАЦЕПТИВОМ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

УДК: 618.11-006.2-031.14-085

■ В работе представлены результаты применения метформина, а также его сочетания с комбинированным оральным контрацептивом (КОК), содержащим дроспиренон, у больных синдромом поликистозных яичников (СПЯ). Лечение получали 42 больные СПЯ, из них комбинированную терапию — 18 женщин. Продемонстрирована одинаково высокая эффективность обоих видов лечения в коррекции нарушения углеводного обмена. Получена низкая эффективность метформина в восстановлении овуляторного менструального цикла — у трех больных (13%), и наступлении беременности — у двух (8,7%), что не позволяет рекомендовать данный препарат для восстановления фертильности. Применение комбинированной терапии имеет преимущества в виде нормализации менструального цикла, структуры и объема яичников, антиандрогенного действия и может быть рекомендовано как первая линия лечения больных СПЯ с нарушением углеводного обмена.

■ **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; лечение; метформин; дроспиренон; инсулин; нарушение углеводного обмена.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) встречается у 30–40% женщин с эндокринным бесплодием. СПЯ — наиболее частое состояние, при котором наблюдается сочетание гиперандрогемии и инсулинорезистентности. В 1980 году Burghen G. A. и соавт. [6] впервые описали наличие зависимости между гиперинсулинемией и гиперандрогемией у больных СПЯ. Нарушения углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе имеют 30–40% больных СПЯ и 7,5% больных — в виде сахарного диабета (СД) 2 типа [15, 16]. По мнению Legro R. S. и соавт. [15], у больных СПЯ имеется повышенный риск развития нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа в молодом возрасте по сравнению с популяционными данными. Тактика лечения больных СПЯ зависит от патогенетических механизмов развития заболевания и жалоб больных. Первым этапом лечения является снижение массы тела и коррекция метаболических нарушений. Коррекция метаболических нарушений заключается в диетотерапии, изменении образа жизни (физические нагрузки, отказ от курения и употребления алкоголя) и применения инсулиносенситайзеров. К ним относятся метформин и тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон). Сведения об эффективности метформина крайне противоречивы. По одним данным [1, 10, 12], применение метформина ведет к достоверному снижению уровня андрогенов в крови, уменьшению гиперинсулинемии и улучшению менструального цикла. У части больных восстанавливается овуляторный менструальный цикл [4, 11, 12], происходит снижение массы тела на фоне применения метформина [8]. По другим данным, применение метформина не приводит к изменению индекса массы тела (ИМТ) [4, 10] и не влияет на менструальный цикл. По данным мета-анализа, проведенного в 2007 году [14], на фоне применения метформина не было клинически значимых изменений в частоте наступления овуляции, не обнаружено влияния на ИМТ, гирсутизм, соотношение ЛГ/ФСГ и уровень андрогенов в крови. По данным другого мета-анализа [13], метформин менее эффективен в восстановлении менструального цикла, чем комбинированные оральные контрацептивы (КОК), и имеет побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые могут являться причиной отказа от дальнейшего лечения. Метформин менее эффективен в снижении уровня андрогенов (тестостерона, индекса свободного андрогена (ИСА)) и влияния на структуру и объем яичников, чем КОК. Ввиду отсутствия работ, посвященных сравнению эффективности применения метформина и его сочетания с КОК, содержащим метаболически нейтральный гестаген дроспиренон, у больных СПЯ, нам представлялось интересным провести уточнение эффективности этих двух видов лечения.

Цель исследования

Цель исследования заключалась в оценке эффективности применения метформина и его сочетания с КОК, содержащим дроспиренон, у больных СПЯ.

Материалы и методы

В исследуемую группу вошли 117 больных СПЯ. Диагноз устанавливался на основании критериев согласительного Роттердамского консенсуса [17]. Средний возраст больных составил $23,9 \pm 0,4$ года. Контрольную группу составили 35 здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст $25,5 \pm 0,3$ года) с регулярным овуляторным менструальным циклом без симптомов андрогензависимой дермопатии.

Всем больным проводилось клиническое и лабораторное обследование, включающее в себя оценку менструального цикла и репродуктивной функции, весо-ростовых показателей, степени выраженности гирсутизма, а также гормональное и ультразвуковое исследования. Для оценки степени ожирения использовали величину индекса массы тела. Всем больным проводилось лабораторное обследование, которое включало в себя проведение пробы на толерантность к глюкозе (ПТГ). До начала проведения ПТГ и сразу после ее окончания определяли уровень инсулина в крови.

Определение содержания в крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), с расчетом индекса свободного андрогена (ИСА), дигидротестостерона проводили на 5–8-й день спонтанного или индуцированного гестагенами цикла (в случае аменореи — в любой день). ИСА рассчитывали по формуле: $(\text{тестостерон (нмоль/л)} \times 100) / \text{ГСПС (нмоль/л)}$. На 21–23 день менструального цикла проводилось определение содержания пролактина и прогестерона в крови. Уровень ФСГ, ЛГ, пролактина, прогестерона, тестостерона, ГСПС, ДЭА-С в крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Алкор-Био» (Россия). Уровень андростендиона, дигидротестостерона, 17-ОНП, инсулина определяли иммуноферментным

методом с использованием наборов фирмы «DRG-Diagnostics» (Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента и ранговый U-критерий Манна–Уитни, при сравнении частотных величин — χ^2 -критерий Пирсона. Статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

При оценке состояния углеводного обмена было установлено, что нарушение толерантности к глюкозе имелось у 42 (36%) больных, из них по результатам ПТГ у одной был диагностирован сахарный диабет 2 типа (0,9%). У 75 (64%) больных ПТГ была в пределах нормы. Полученные данные соответствуют данным других авторов [15]. Частота выявления нарушения толерантности к глюкозе у больных СПЯ была существенно выше, чем у здоровых женщин репродуктивного возраста — 7,8%. При сравнении клинической характеристики больных с нормальной и нарушенной ПТГ не было выявлено никаких различий как по весо-ростовым показателям, так и по времени появления симптомов андрогензависимой дермопатии. Возраст больных, а также возраст нарушения менструального цикла не различались между двумя группами. Средний возраст наступления менархе составил $13,3 \pm 0,1$ года, не отличался от возраста менархе у женщин контрольной группы ($13,0 \pm 0,1$ года; $p > 0,1$).

У 36 больных НТГ было выявлено в возрасте менее 30 лет и у 6 женщин — в 30–34 года. Независимым фактором, влияющим на развитие сахарного диабета 2 типа, является возраст. Такая же тенденция сохраняется и при СПЯ, но увеличение доли больных с нарушением толерантности к глюкозе происходит в более ран-

Таблица 1

Встречаемость нарушения толерантности к глюкозе у больных СПЯ в зависимости от ИМТ

ИМТ	Нормальная ПТГ (n=75)	НТГ (n=42)	χ^2	p
Дефицит массы тела	3	0	0,50	>0,10
Нормальная масса тела	34	18	0,01	>0,10
Избыток массы тела	22	11	0,02	>0,10
Ожирение I степени	10	12	3,16	>0,10
Ожирение II степени	5	1	0,33	>0,10
Ожирение III степени	1	0	0,09	>0,10

Таблица 2

Содержание ФСГ, ЛГ, пролактина и андрогенов в крови больных СПЯ с нормальной и нарушенной ПТГ (по критерию Стьюдента и Манна–Уитни)

Гормоны	Нормальная ПТГ (1)	НТГ (2)	Контроль	p1–2 для t-критерия	p1–2 для U-критерия
ФСГ (МЕ/л)	5,4±0,3* n=68	5,7±0,2** n=39	6,8±0,3 n=15	p>0,1	p>0,1
ЛГ (МЕ/л)	9,6±0,8*** n=68	9,1±0,7*** n=39	3,8±0,4 n=15	p>0,1	p>0,1
ЛГ/ФСГ	1,9±0,2** n=68	1,7±0,1*** n=39	0,56±0,06 n=15	p>0,1	p>0,1
Тестостерон (нмоль/л)	3,2±0,2*** n=50	3,3±0,3*** n=21	1,4±0,1 n=30	p>0,1	p>0,1
ГСПС (нмоль/л)	41,9±3,1*** n=38	41,2±8,6** n=21	68,8±3,9 n=30	p>0,1	p>0,1
ИСА (%)	7,3±0,4*** n=38	13,2±2,8*** n=21	2,3±0,3 n=30	p>0,1	p>0,1
Свободный тестостерон (нмоль/л)	17,7±3,7** n=33	31,1±11,8* n=19	4,0±0,6 n=23	p>0,1	p>0,1
ДЭА-С (мкмоль/л)	7,3±0,4 n=55	8,2±0,7 n=28	7,0±0,8 n=30	p>0,1	p>0,1
Андростендион (нмоль/л)	11,8±0,9*** n=46	12,5±1,0*** n=26	4,4±0,4 n=23	p>0,1	p>0,1
Дигидротестостерон (нмоль/л)	1,8±0,2*** n=37	2,1±0,4*** n=16	0,77±0,05 n=21	p>0,1	p>0,1
17-ОНП (нмоль/л)	4,2±0,3 n=55	4,7±0,4 n=28	3,4±0,3 n=13	p>0,1	p>0,1

* — отличие от контрольной группы при p<0,05; ** — отличие от контрольной группы при p<0,01; *** — отличие от контрольной группы при p<0,001

нем возрасте, чем в популяции [2]. Обращает на себя внимание одинаковая частота выявления нарушения толерантности к глюкозе (табл. 1) у больных как с нормальной, так и с избыточной массой тела (32,7 и 38,7% соответственно, p>0,1), тогда как другими авторами [1, 3, 5, 15] приводятся данные о преобладании нарушения толерантности к глюкозе у больных с избытком массы тела. Это диктует необходимость проведения ПТГ всем больным с подозрением на СПЯ, независимо от возраста и ИМТ, что соответствует рекомендациям Международного общества по гиперандрогении и СПЯ [7]. Даже при нормальной ПТГ уровень инсулина в крови был достоверно выше у обследованных нами больных СПЯ по сравнению с показателем в контрольной группе. Гиперинсулинемия натощак встречалась у 43% больных с нормальной ПТГ и у 62,5% — с НТГ, в то время как повышенные уровни инсулина в крови в ответ на прием глюкозы были у 50 и 83% больных соответственно.

Сравнительный анализ данных гормонального обследования (табл. 2) продемонстрировал отсутствие различий между больными с нормальной и нарушенной ПТГ по уровню гонадотропных гормонов и андрогенов в крови. При этом у больных обеих групп уровни гонадотропинов, тестостерона, свободного тестостерона, дигидротесто-

стерона в крови и ИСА были значительно выше, чем аналогичные показатели в контрольной группе. Однако не было различий в содержании адrenaловых андрогенов в крови — как у больных с нормальной ПТГ, так и с НТГ они соответствовали значениям у здоровых женщин.

Больные, у которых было выявлено НТГ, получали в течение 6 месяцев терапию метформином по 850 мг 2 раза в день. Все больные получали диетотерапию — стол 9А. Монотерапию метформином получали 24 больные (1-я группа). У 18 больных метформин применялся в сочетании с КОК, в состав которого входит 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (2-я группа). Избыточный вес был у 13 больных 1-й группы, из них избыток массы тела — у 8 и ожирение I степени — у пяти женщин. Во 2-й группе больных избыток массы тела был у 10 больных. Все больные с избыточным весом получали субкалорийную диету. ПТГ проводилось до начала лечения и через 6 месяцев лечения на фоне отмены метформина и расширения диетических рекомендаций.

На фоне проводимой терапии жалобы на тошноту в первые дни лечения предъявляли 4 больных, у трех была диарея в течение первых 2–3 дней приема метформина, боли в животе, сопровождающиеся вздутием, беспокоили одну больную. Все побочные эффекты прошли

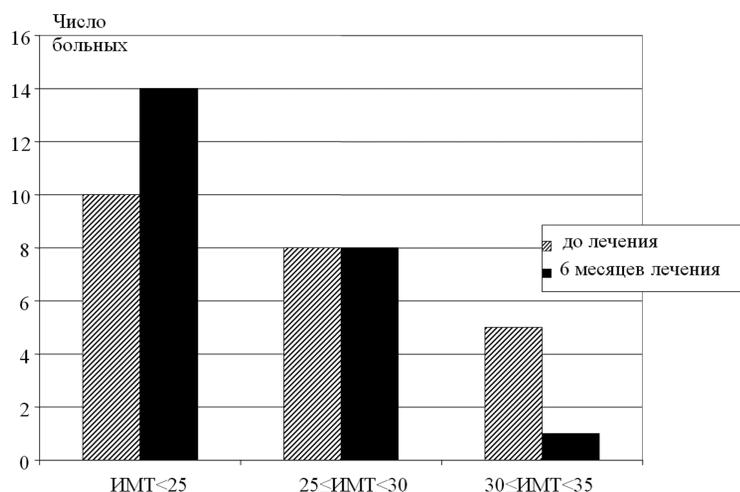


Рис. 1. Распределение больных с различной массой тела до и на фоне терапии метформином в сочетании с диетотерапией

при увеличении продолжительности терапии. У одной больной терапия была отменена в связи с частой рвотой и в дальнейшем она получала диетотерапию в сочетании с пиоглитазоном. Через 6 месяцев лечения в 1-й группе больных произошло статистически значимое снижение базального уровня инсулина в крови ($16,0 \pm 1,7$ мМЕ/л и $10,1 \pm 1,2$ мМЕ/л соответственно, $p < 0,01$), при этом наблюдалось выраженное снижение уровня инсулина в крови после нагрузки глюкозой ($53,3 \pm 7,6$ мМЕ/л и $25,5 \pm 3,9$ мМЕ/л соответственно, $p < 0,001$). НТГ сохранилось через 0,5 года лечения у четырех (17,4%) из 23 больных. На фоне применения метформина в сочетании с КОК нормализация ПТГ произошла у 15 из 18 больных (83,3%), что не отличалось от данных при лечении только метформином ($p > 0,05$). Также не было получено различий в динамике снижения базального и стимулированного уровня инсулина в крови между больными обеих групп. В 1-й группе больных через 6 месяцев лечения (рис. 1) произошло увеличение числа больных с нормальной массой тела (с 10 до 14), и только у одной больной сохранялось ожирение I степени (при этом у нее произошло снижение веса на 7 кг). Динамика массы тела не различалась между двумя исследуемыми группами. Увеличения массы тела не было ни у одной больной.

У всех 23 больных 1-й группы до лечения было нарушение менструального цикла, прояв-

ляющееся в виде вторичной аменореи у 8 женщин, опсоменореи — у 12 и меноррагии — у 3. На фоне монотерапии метформином восстановление регулярного менструального цикла произошло у 7 (30,4%) больных (у одной больной до начала лечения была вторичная аменорея, менструальный цикл восстановился через 2 месяца приема метформина). В нашем исследовании получена низкая эффективность метформина в восстановлении овуляторного менструального цикла — у 3 больных (13%), и наступлении беременности — у двух (8,7%), что согласуется с данными других исследований [9, 14]. У 16 больных через 3 месяца лечения не произошло восстановления регулярного менструального цикла. В данной группе больных при сохраняющейся опсоменорее к терапии был добавлен микронизированный прогестерон, а в случае вторичной аменореи — КОК, содержащий дроспиренон. После менструальноподобной реакции осуществлялся переход на терапию микронизированным прогестероном. На протяжении всего периода лечения (метформин в сочетании с диетотерапией) значимых изменений объема и структуры яичников не было. Также не было изменения гирсутного числа (до лечения $16,3 \pm 0,3$ балла, через 6 месяцев $16,0 \pm 0,4$ балла; $p > 0,1$). Следовательно, терапия метформином показана только для коррекции гиперинсулинемии и нарушения углеводного

Таблица 3

Динамика объема яичников и числа фолликулов в них у больных СПЯ, получавших терапию КОК, содержащим ЭЭ/ДСП в сочетании с метформином

Показатель	До лечения	3 месяца	6 месяцев
Объем правого яичника (см ³)	$11,8 \pm 0,7$	$8,2 \pm 0,7^{***}$	$8,0 \pm 0,6^{**}$
Объем левого яичника (см ³)	$11,2 \pm 0,9$	$8,3 \pm 1,0^{**}$	$7,0 \pm 0,6^{**}$
Фолликулы (n)	$14,2 \pm 0,6$	$10,1 \pm 1,0^*$	$9,5 \pm 1,1^{**}$

* — различия при $p < 0,05$; ** — различия при $p < 0,01$; *** — различия при $p < 0,001$ (по парному критерию Стьюдента)

обмена. На фоне применения метформина в сочетании с КОК происходило достоверное уменьшение объема и структуры яичников (табл. 3) и имелась тенденция к снижению гирсутного числа с $15,8 \pm 1,9$ балла до $13,8 \pm 1,9$ балла, однако эти изменения не были статистически достоверными ($p > 0,05$). Учитывая высокую эффективность данной терапии в коррекции углеводного обмена в сочетании с благоприятным воздействием на объем яичников, а также доказанными антиандрогенными свойствами дроспиренона, данный вид комбинированной терапии (метформин в сочетании с КОК, содержащим дроспиренон), может быть рекомендован больным СПЯ, имеющим НТГ, в качестве первого этапа лечения.

Выводы

1. Нарушение толерантности к глюкозе встречается у 36% больных СПЯ. При этом у половины больных с нарушением толерантности к глюкозе отсутствует избыток массы тела, что указывает на необходимость проведения ПТГ всем больным СПЯ.
2. Использование метформина у больных СПЯ приводит к уменьшению гиперинсулинемии и нормализации углеводного обмена, что указывает на целесообразность его применения для коррекции метаболических нарушений. Сочетание диетотерапии и метформина приводит к снижению массы тела у больных СПЯ.
3. Нецелесообразно применение метформина у больных СПЯ с бесплодием ввиду его низкой эффективности.
4. Применение метформина в сочетании с КОК, содержащим дроспиренон, может являться первой линией лечения больных СПЯ, имеющих НТГ.

Литература

1. *Геворкян М. А.* Эндокринно-метаболические и молекулярно-биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом поликистозных яичников: автореф. дис... д-ра. мед. наук. — М., 2001.
2. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы / И. И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 56, № 4. — С. 3–8.
3. *Чеботникова Т. В., Мельниченко Г. А.* Перименопауза при СПКЯ // Проблемы репродукции. — 2007. — № 3. — С. 50–56.
4. *Шевцова В. Л.* Клиническое значение эндокринно-метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников и оптимизация методов их терапии: автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2006. — 23 с.
5. Characteristics of glucose metabolism in non-obese and obese women with polycystic ovarian syndrome / Y. H. Shi [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2010. — Vol. 45, N 8. — P. 575–577.
6. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinemia in PCOD / G. A. Burghen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — Vol. 50. — P. 113–115.
7. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome — a position statement of the Androgen Excess Society / K. E. Sallay [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, N 12. — P. 4546–4556.
8. *Kazerooni T., Dehghan-Kooshkghazi M.* Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 17, N 1. — P. 51–56.
9. *Lord J. M., Flight I. H., Norman R. J.* Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* — 2003. — Vol. 327, N 7421. — P. 951–953.
10. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome / L. C. Morin-Papunen [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1998. — Vol. 69, N 4. — P. 691–696.
11. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome / C. J. Glueck [et al.] // *Metabolism.* — 1999. — Vol. 48, N 4. — P. 511–519.
12. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation / P. Moghetti [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 85, N 1. — P. 139–146.
13. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review / M. Costello [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2007. — Vol. 22, N 5. — P. 1200–1209.
14. Metformin and glitazones: do they really help PCOS patients / A. Pillai [et al.] // *Fam. Pract.* — 2007. — Vol. 56, N 6. — P. 444–453.
15. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women / R. S. Legro [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 1. — P. 165–169.
16. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome / D. A. Ehrmann [et al.] // *Diabetes Care.* — 1999. — Vol. 22. — P. 141–146.
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19, N 1. — P. 41–47.

Статья представлена Е. В. Мишариной,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

EFFICIENCY OF APPLICATION OF METFORMIN AND ITS COMBINATION WITH COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE, CONTAINING DROSPIRENONE, IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Soboleva Ye. L.

■ **Summary:** The article represents results of monotherapy with metformin, as well as combined treatment with metformin and combined oral contraceptive (COC), containing drospirenone, in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). In general, treatment was given to 42 patients with PCOS. Combined treatment was prescribed to 18 of them. Equally high efficiency of both schemes of treatment in correction of disorders of carbohydrate metabolism was dem-

onstrated. But efficacy of metformin alone in restoration of ovulatory menstrual cycle was low – ovulation occurred in 3 patients (13%) and only two women (8.7%) became pregnant. These results do not allow recommendation of monotherapy with this medication for restoration of fertility. Implication of combined therapy has shown benefits in normalization of menstrual cycle, ultrasound structure and volume of ovaries. COC with drospirenone also has antiandrogenic properties. So combination of metformin with COC, containing drospirenone, can be recommended as a first-line therapeutic option for patients with PCOS and impaired carbohydrate metabolism.

■ **Key words:** polycystic ovary syndrome; treatment; metformin; drospirenone; insulin; disorders of carbohydrate metabolism.

■ **Адрес автора для переписки**

Соболева Елена Леонидовна — д. м. н., старший научный сотрудник, отдел эндокринологии репродукции. ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** doclena@inbox.ru.

Soboleva Yelena Leonidovna — MD, Senior research associate, Reproductive Endocrinology Department. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** doclena@inbox.ru.