

Н.Н. ЗАХАРОВА, С.А. ДВОРЯНСКИЙ

613.888.151.7-055.2: 618.11-006.2

Кировская государственная медицинская академия

Результаты применения комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном и финастеридом у женщин с синдромом поликистозных яичников без метаболических нарушений

Дворянский Сергей Афанасьевичдоктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, проректор по научной работе
610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 112. тел. (8332) 32-24-49

Авторами обследованы 113 женщин с синдромом поликистозных яичников без метаболических нарушений: 58 из них получали препарат «Финастерид» (5 мг), 55 — комбинированные оральные контрацептивы с дроспиреноном (3 мг). Длительность терапии в обеих группах составила 6 месяцев. В результате наблюдения было установлено, что финастерид и комбинированные оральные контрацептивы с дроспиреноном оказывают выраженное лечебное действие. При оценке репродуктивной функции после терапии финастеридом наступило 7 беременностей, на ребаунд-эффекте после применения КОК с дроспиреноном — 8 беременностей.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, репродуктивная функция, метаболические нарушения, комбинированные оральные контрацептивы с дроспиреноном, финастерид.

N.N. ZAHAROVA, S.A. DVORJANSKY

Kirov State Medical Academy

Results of application of the combined oral contraceptives with drospirenone and finasteride in women with a polycystic ovary syndrome without metabolic infringements

The authors surveyed 113 women with polycystic ovary syndrome without metabolic abnormalities: 58 of them received the drug finasteride (5 mg), 55 — combined oral contraceptives with drospirenone (3 mg). The duration of therapy in both groups was 6 months. As a result of observation it was found that finasteride and combination oral contraceptives with drospirenone have a pronounced therapeutic effect. In assessing the reproductive function after treatment with finasteride 7 pregnancies occurred, the rebound effect, after the application of COCs with drospirenone — 8 pregnancies.

Keywords: polycystic ovarian syndrome, reproductive function, metabolic disorders, combined oral contraceptives with drospirenone, finasteride.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — симптомокомплекс, характеризующийся нарушением менструального цикла на фоне отсутствия овуляции, бесплодием, оволосением по мужскому типу, увеличением и склерокистозными изменениями яичников [1, 2, 3]. На СПКЯ приходится более половины всех случаев эндокринного бесплодия (56,2%) и приблизительно 20-22% в структуре причин бесплодного брака [4]. СПКЯ выявляют у 3-6% женщин детородного возраста [5, 6].

Цели исследования

Провести сравнительный анализ клинической, лабораторной эффективности применения комбинированных оральных контрацептивов с антиандрогенным прогестагеном дроспиреноном (3 мг) и препарата «Финастерид» (5 мг) у пациенток с синдромом поликистозных яичников без метаболических нарушений; оценить состояние репродуктивной функции обследованных после завершения терапии комбинированными



оральными контрацептивами с дроспиреноном и финастеридом.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 113 молодых женщин с СПКЯ без метаболических нарушений. Верификацию диагноза проводили согласно клинко-инструментальным критериям заключительного документа Роттердамского консенсуса [7]. Использовали специализированный статистический пакет SPSS 13.0. Применяли следующие методы: для качественных показателей — критерий χ^2 -квадрат, точный критерий Фишера; для количественных — критерий Стьюдента и критерий Манна — Уитни, если распределение количественных переменных отличалось от нормального (по критерию Колмогорова — Смирнова).

Женщинам в данных группах до лечения было проведено обследование: сбор анамнеза, гинекологический осмотр с оценкой менструальной и репродуктивной функций, оценка индекса массы тела (ИМТ), соотношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), наличие акне, гирсутизма, себореи, алопеции, гормональное исследование крови на 2–5-й день спонтанного или индуцированного менструального цикла или в любой день на фоне аменореи иммуноферментным методом с использованием ИФА-наборов DRG (Германия) и Алкор Био (Италия) (17-гидроксипрогестерон, тиреотропный гормон, кортизол, пролактин, тестостерон, глобулины, связывающие половые гормоны (ГСПГ), лютеинизирующий (ЛГ), фолликулостимулирующий гормоны (ФСГ) и их соотношения (ЛГ/ФСГ), индекс свободных андрогенов (ИСА), глюкоза, инсулин, индекс инсулинорезистентности (ИИР).

При соответствии всем критериям включения и отсутствии критериев исключения когортным проспективным методом 58 пациенткам (I группа) в качестве лечения был назначен финастерид в таблетках по 5 мг один раз в сутки непрерывно в течение 6 месяцев, а другим 55 пациенткам (II группа) — комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с антиандрогенным прогестагеном дроспиреноном (3 мг) по 1 таблетке с 1-го или 5-го по 21–25-й день менструального цикла в течение 6 месяцев. Во время терапии оценивалась переносимость препаратов и наличие побочных эффектов. Через 6 месяцев терапии вновь проводился лабораторный контроль уровня тестостерона, ГСПГ, ЛГ и ФСГ и их соотношения, ИСА. Через 2 месяца после проведенного лечения оценивалась репродуктивная функция женщин.

Результаты и их обсуждение

Возраст женщин в I группе составил $24,45 \pm 0,35$, во II — $25,33 \pm 0,38$ лет ($p > 0,05$). Все женщины являлись жителями города Кирова. В I группе брак был зарегистрирован у 24 пациенток (41,4%), во II — у 32 (58,2%) ($p > 0,05$), высшее образование имели в I группе 17 (29,3%), во II группе — 25 (45,5%) ($p > 0,05$), среднее образование — 20 (34,5%) и 15 (27,3%) соответственно ($p > 0,05$), учащиеся — 22 (37,9%) и 14 (25,5%) женщин ($p > 0,05$), работающие — 36 (62,1%) и 42 (76,4%) соответственно ($p > 0,05$). Хронические заболевания рото- и носоглотки в анамнезе были зарегистрированы в анамнезе в I группе у 24 (41,4%) женщин и 21 (38,2%) — во II ($p > 0,05$), которые могут являться одним из факторов развития СПКЯ [8, 9]. Хронические воспалительные заболевания женских половых органов в анамнезе были отмечены в I группе у 5 (8,6%) женщин и 11 (20%) — во II ($p > 0,05$), которые также могут служить причиной развития заболевания [8, 10]. Имели в анамнезе травмы 4 (6,9%) женщин в I группе и 2 (3,6%) во II ($p > 0,05$), что также может быть пусковым фактором в развитии синдрома [8, 11]. Отмечали наличие патологии беременности и/или родов у матерей пациенток в 5 (8,6%)

случаях в I группе и 5 (9,1%) во II. Показатели достоверно не отличаются друг от друга.

Показано, что патология течения беременности и/или родов у матери пациентки играет немаловажную роль в этиологии СПКЯ [2, 5, 8]. Наследственность была отягощена по нарушениям менструального цикла, гирсутизму, СПКЯ и проблемам репродуктивного характера у 15 (25,9%) пациенток в I группе и 16 (29,1%) во II ($p > 0,05$). Период менархе приходился на $13,75 \pm 0,17$ лет в I группе и на $13,87 \pm 0,19$ лет — во II ($p > 0,05$). Были зарегистрированы нарушения менструального цикла в I группе в виде: олигоменореи у 49 женщин (84,5%), во II группе у 47 (85,5%) ($p > 0,05$), первичной или вторичной аменореи — 9 (15,5%) и 7 (12,7%) соответственно ($p > 0,05$). Контрацепцию используют всегда — 18 (31,0%) женщин в I группе и 16 (29,1%) — во II ($p > 0,05$), не всегда — 21 (36,2%) и 16 (29,1%) женщин в группах соответственно ($p > 0,05$). У 6 (10,3%) женщин I группы в анамнезе были роды, во II группе — 7 (12,7%) ($p > 0,05$), медицинские аборт — у 6 (10,3%) и 3 (5,5%) соответственно ($p > 0,05$), самопроизвольные аборт — у 3 (5,2%) и 2 (3,6%) соответственно ($p > 0,05$), беременность у этих женщин наступила через $17,3 \pm 4,9$ месяцев и $13,5 \pm 4,7$ ($p > 0,05$), соответственно, регулярной половой жизни без контрацепции. Из этого следует, что у каждой 4–5-й женщины в анамнезе были беременности. В I группе желанными беременностями оказались 66,67% наступивших беременностей, во II — 63,64%. Первичное бесплодие наблюдалось в I группе у 11 (19,0%) случаях, во II — 19 (34,5%) ($p > 0,05$), вторичное бесплодие 5 (8,6%) и 3 (5,5%) соответственно ($p > 0,05$), от 1 до 2 лет — 6 (10,3%) и 12 (21,8%) соответственно ($p > 0,05$), 3–4 года — 5 (8,6%) и 4 (7,3%) соответственно ($p > 0,05$), более 5 лет — 4 (6,9%) и 6 (10,9%) женщин ($p > 0,05$).

Таблица 1.

Влияние финастерида (5 мг) и комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном (3 мг) на гирсутизм и антропометрические показатели у пациенток с синдромом поликистозных яичников без метаболических нарушений

Показатель	I группа	II группа
Вес до лечения, кг	$59,9 \pm 1,1$	$58,8 \pm 0,8$
Вес через 3 месяца лечения, кг	$59,5 \pm 1,1$	$59,2 \pm 0,8$
Вес через 6 месяцев лечения, кг	$59,4 \pm 1,1$	$59,3 \pm 0,7$
ИМТ до лечения	$22,2 \pm 0,2$	$21,8 \pm 0,2$
ИМТ через 3 месяца лечения	$22,1 \pm 0,2$	$21,9 \pm 0,2$
ИМТ через 6 месяцев лечения	$22,0 \pm 0,2$	$22,0 \pm 0,2$
ОТ/ОБ до лечения	$0,78 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,01^{**}$
ОТ/ОБ через 3 месяца лечения	$0,77 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,01^{**}$
ОТ/ОБ через 6 месяцев лечения	$0,77 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,01^{**}$
Гирсутизм до лечения, баллы	$16,0 \pm 0,4$	$15,7 \pm 0,4$
Гирсутизм через 3 месяца лечения, баллы	$12,6 \pm 0,26$	$11,5 \pm 0,19^*$
Гирсутизм через 6 месяцев лечения, баллы	$11,0 \pm 0,24$	$10,5 \pm 0,12$

* ($p < 0,05$) — коэффициент достоверности различий между группами;

** ($p < 0,001$) — коэффициент достоверности различий между группами



Таблица 2.
Гормональные параметры, дифференцирующие синдром поликистозных яичников без метаболических нарушений у пациенток обеих изучаемых групп

Показатель	I группа	II группа
17-гидроксипрогестерон, нг/мл	1,3±0,7	1,3±0,7
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	1,7±0,7	1,8±0,9
Пролактин, мМЕ/л	377,1±19,8	329,4±19,8
Кортизол, нмоль/л	400,1±16,2	359,3±16,4
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,6±0,6	4,4±0,7
Инсулин	10,4±0,3	11,3±0,4
Индекс инсулинорезистентности	2,1±0,7	2,6±0,4

Таблица 3.

Влияние финастерида (5 мг) и комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном (3 мг) на гормональные показатели у пациенток с синдромом поликистозных яичников без метаболических нарушений

Показатель	I группа	II группа
Тестостерон до лечения, нмоль/л	2,0±0,1	3,1±0,2**
Тестостерон после лечения, нмоль/л	1,3±0,1	1,5±0,1
ГСПГ до лечения, нмоль/л	63,9±5,1	49,2±3,2
ГСПГ после лечения, нмоль/л	51,5±3,4	82,9±6,4**
ИСА до лечения	4,1±0,4	7,7±0,6**
ИСА после лечения	2,9±0,3	2,3±0,2
ЛГ до лечения, МЕ/мл	9,6±0,8	10,6±0,7
ЛГ после лечения, МЕ/мл	6,2±0,5	7,3±0,4
ФСГ до лечения, МЕ/мл	5,9±0,3	5,5±0,3
ФСГ после лечения, МЕ/мл	7,4±0,4	6,1±0,3*
ЛГ/ФСГ до лечения	1,8±0,2	2,1±0,1*
ЛГ/ФСГ после лечения	1,1±0,1	1,3±0,1*

* (p<0.05) — коэффициент достоверности различий между группами; ** (p<0.001) — коэффициент достоверности различий между группами

Таблица 4.

Эффективность лечения женщин с синдромом поликистозных яичников без метаболических нарушений финастеридом (5 мг) и комбинированными оральными контрацептивами с дроспиреноном (3 мг) по следующим критериям:

Показатель	I группа		II группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Вес, кг	59,9±1,1	59,4±1,1*	58,8±0,8	59,3±0,7**
ИМТ	22,2±0,2	22,0±0,2*	21,8±0,2	22,0±0,2*
ОТ/ОБ	0,78±0,01	0,77±0,01**	0,73±0,01	0,73±0,01*
Гирсутизм	16,0±0,4	11,0±0,24**	15,7±0,4	10,5±0,12**
Акне	39 (67,2%)	6 (10,3%)*	46 (83,6%)	3 (5,5%)*
Себорея	4 (6,9%)	0*	1 (1,8%)	0
Тестостерон, нмоль/л	2,0±0,1	1,3±0,1**	3,1±0,2	1,5±0,1**
ГСПГ, нмоль/л	63,9±5,1	51,5±3,4*	49,2±3,2	82,9±6,4**
ЛГ, МЕ/мл	9,6±0,8	6,2±0,5**	10,6±0,7	7,3±0,4**
ФСГ, МЕ/мл	5,9±0,3	7,4±0,4**	5,5±0,3	6,1±0,3*
ЛГ/ФСГ	1,8±0,2	1,1±0,1**	2,1±0,1	1,3±0,1**
ИСА	4,1±0,4	2,9±0,3**	7,7±0,6	2,3±0,2**

* (p<0.05) — коэффициент достоверности различий в группах до — после лечения;

** (p<0.001) — коэффициент достоверности различий в группах до — после лечения

До лечения в I группе акне было обнаружено у 39 (67,2%) женщин, во II группе — 46 (83,6%) (p<0,05), через 3 месяца лечения — 10 (17,2%) и 4 (7,3%) соответственно (p>0,05), через 6 месяцев лечения — 6 (10,3%) и 3 (5,5%) женщин соответственно (p>0,05). Наличие себореи до лечения в I группе было выявлено у 4 (6,9%) пациенток, во II группе — 1 (1,8%) (p>0,05), через 3-6 месяцев лечения — себорея не обнаружена ни одной женщины.

В I группе менструальный цикл составил минимум 40,6±1,7 дней, во II группе — 41,0±1,4 дней (p>0,05), максимум — 84,3±8,4 и 96,3±12,1 дней соответственно (p>0,05). В I группе менструальный цикл составил минимум 40,6±1,7, после лечения — 33,0±3,0 дней (p<0,05), максимум до лечения — 84,3±8,4, после лечения — 56,8±6,4 дней (p<0,01). Во II группе цикл во время лечения у всех пациенток был регулярным, что свойственно комбинированным оральным контрацептивам, а после лечения 30 (54,5%) женщин отметили положительный эффект — нормализацию менструального цикла, у 24 (43,6%) пациенток менструальный цикл вернулся к прежнему состоянию.

При оценке репродуктивной функции в I группе во время лечения наступило 7 (12,1%) беременностей, во II группе на ребаунд-эффекте наступило 8 (14,5%) беременностей.

В I группе было отмечено у 19 % пациенток незначительные побочные эффекты, не требующие отмены препарата в виде: 27,3% — кандидозный кольпит, 18,2% — функциональные кисты в яичниках в начале лечения, проходящие с нормализацией менструального цикла к концу лечения, 18,2% — крапивница, проходящая самостоятельно и не требующая отмену препарата, 9,1% — усиление белей, 9,1% — скудные месячные, 9,1% — меноррагия, 9,1% — уменьшение белей и сухость во влагалище. Во II группе было зафиксировано у 55,6% женщин незначительные побочные эффекты, не требующие отмены препарата в виде: в 23,3% случаев кандидозный кольпит, 13,3% — незначительное повышение массы тела, 13,3% — масталгия, 13,3% — мажущие выделения, 13,3% — мастопатия, 10,0% — головокружение, тошнота и слабость, 3,3% — тянущие боли внизу живота, 3,3% — уменьшение белей и сухость во влагалище, 3,3% — скудные месячные, 3,3% — крапивница.

Таким образом, финастерид (5 мг) и комбинированные оральные контрацептивы с дроспиреноном (3 мг) оказывают



выраженное лечебное действие на пациенток с синдромом поликистозных яичников без метаболических нарушений.

Выводы

1. Терапия финастеридом (5 мг) приводит к достоверному снижению веса пациенток, индекса массы тела и соотношения объема талии к объему бедер, также при лечении финастеридом (5 мг) было зафиксировано меньше побочных эффектов.
2. Комбинированные оральные контрацептивы с дроспиреноном (3 мг) достоверно снижают акне, индекс свободных андрогенов.
3. Финастерид (5 мг) и комбинированные оральные контрацептивы с дроспиреноном (3 мг) достоверно снижают соотношение ЛГ/ФСГ, гирсутизм. Оба препарата равноценно влияют на репродуктивную функцию пациенток с синдромом поликистозных яичников без метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуриев Т.Д. Синдром поликистозных яичников / Акушерство, гинекология и репродукция, 2010. — № 2. — С. 10-15.
2. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Карпова Е.А. Синдром поликистозных яичников / Практические рекомендации для врачей. — М., 2009. — 51 с.

3. Laboureaux-Soares Barbosa, S., Rodien P., Rohmer V. Polycystic ovary syndrome: treatment with insulin-sensitizing agents / *Ann Endocrinol.*, 2002. — Vol. 63. — P. 31-35.
4. Грищенко В.И., Грищенко Н.Г., Загребельная И.В. и др. Синдром поликистозных яичников как причина эндокринного бесплодия / Медицинские аспекты здоровья женщины, 2010. — № 1. — С. 5-13.
5. Гусейнова Н.Ф., Курбанова Д.Ф., Маммедгасанов Р.М. Алгоритм ведения пациенток с синдромом поликистозных яичников в сочетании с различными заболеваниями щитовидной железы / Акушерство и гинекология, 2009. — № 3. — С. 71-72.
6. Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников / *Consilium-Medicum.*, 2007. — Т. 9. — № 9. — С. 683-688.
7. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome / *Fertil and Steril.*, 2004. — Vol. 81, № 1. — P. 19-25.
8. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: Мед. информ. агентство, 2002. — 768 с.
9. Azziz R. High Level of androgens in a main feature of polycystic ovary syndrome / *Fertil Steril.* — 2003. — Vol. 80. — P. 323.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников (руководство). — Медицина, 2008. — 361 с.
11. Манухин И. Б. Синдром поликистозных яичников / Акушерство и гинекология, 2007. — № 5. — С. 62-66.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ-ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТ ПОВРЕЖДЕННЫЙ ЭНДОМЕТРИЙ

Эндометриоз — одно из самых распространенных гинекологических заболеваний. Оно в значительной мере определяется неоваскуляризацией в местах повреждения эндометрия.

Немецкие ученые из University of Saarland в своем исследовании установили роль циркулирующих в периферической крови эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) в заживлении поврежденного эндометрия. Было показано, что эти клетки привлекаются к месту повреждения и встраиваются в ткань, участвуя в образовании новых кровеносных микрососудов.

Эксперимент был поставлен на облученных FVB/N мышах, у которых хирургически вызывали повреждение эндометрия и затем вводили стволовые клетки костного мозга от мышей, генетически меченых зеленым флуоресцентным белком (GFP). Для контроля использовали две группы мышей — 1. с эндометриозом без введения стволовых клеток и 2. без повреждений эндометрия, которым вводили меченые стволовые клетки. Привлечение к месту повреждения из крови циркулирующих в ней GFP-позитивных ЭКП и их участие в росте новых сосудов эндометрия анализировали методом прижизненной флуоресцентной микроскопии и иммуногистохимии через 4 недели. Методом проточной цитометрии оценивали количество ЭКП, позитивных по антигену-1 стволовых клеток (Sca-1) и по рецептору-2 к фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF), в крови и органах гемопоэза у мышей всех трех групп.

Было обнаружено, что приблизительно 15% эндотелия микрососудов, сформировавшихся в местах повреждения эндометрия, образовано GFP-позитивными ЭКП. Привлечение из крови донорских ЭКП происходило одновременно с привлечением собственных ЭКП и сопровождалось экспрессией фактора-1 стромальных стволовых клеток. Введение антагониста рецепторов к этому фактору приводило к резкому уменьшению привлечения ЭКП из крови и падению васкуляризации в месте повреждения эндометрия. Однако эндометриоз сам по себе не вызывал роста численности ЭКП в крови, костном мозге или селезенке.

Таким образом, в данном исследовании впервые показано, что васкулогенез, т.е. образование новых сосудов из эндотелиальных клеток-предшественников, может быть одним из механизмов патогенеза эндометриоза. По мнению доктора П.И. Катуняна, главного врача московского Центра медико-биологических технологий, эти результаты могут быть использованы для лучшего понимания особенностей развития этого заболевания и разработки более эффективных методов его лечения.

<http://www.medlinks.ru>