

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТФОРМИНА ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Т.В. Чеботникова, Т.В. Семичева

ФГУ Эндокринологический научный центр
(директор – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов)

СПКЯ – клинический синдром, характерными клиническими признаками которого являются гиперандрогения, нарушение овуляции и увеличение объема яичников за счет множественных фолликулов по периферии. Дефиниция СПКЯ остается до сих пор дискуссионным вопросом – клинические признаки синдрома неспецифичны и довольно распространены в популяции среди практически здоровых женщин. СПКЯ фактически является гетерогенным состоянием, поэтому обсуждение диагностических критериев остается ключевым вопросом для понимания синдрома. К настоящему времени были предложены и приняты два варианта диагностических критериев. В апреле 1990 г – критерии Национального Института Здоровья (NIH) и Национального Института Здоровья ребенка и Развития человека (NICHD) США [1]. После длительного обсуждения в Роттердаме в мае 2003 г приняты действующие в настоящее время диагностические критерии Европейского Общества Репродукции Человека и Эмбриологии (ESHRE) и Американского Общества Репродуктивной Медицины (ASRM) [2]. Роттердамские критерии значительно расширили количество клинических фенотипов СПКЯ.

Диагностические критерии СПКЯ по версии NIH/NICHD включают наличие гиперандрогении (клинической и/или биохимической) и хронической ановуляции при обязательном исключении других заболеваний, имеющих клиническую картину, имитирующую СПКЯ (вызывающих ановуляцию или клинические проявления гиперандрогении: нарушения функции щитовидной железы, гиперпролактинемия, андрогенпродуцирующие опухоли, неклассическая ВДКН) [1]. Наличие мультифолликулярных яичников при УЗ-исследовании не рассматривалось в качестве критерия диагностики, так как данный признак имеет низкую специфичность. Мультифолликулярные яичники (ультразвуковой феномен поликистозных яичников, ПКЯ) могут быть наблюдаться при наличии регулярной овуляции и нормальном содержании половых стероидов, в то же время при СПКЯ пациентки могут иметь нормальную структуру и размер яичников [3].

На международной конференции в Роттердаме (2003) были пересмотрены критерии СПКЯ и мультифолликулярных яичников (ПКЯ). Более того, на

конференции ESHRE/ASRM было расширено определение СПКЯ: диагноз СПКЯ может быть установлен после исключения заболеваний, имеющих сходную клиническую картину, при наличии двух из трех признаков: 1) олиго-/аменореи или ановуляции, 2) клинических и/или биохимических проявлений гиперандрогении, и 3) ПКЯ [2]. При сопоставлении клинических фенотипов все пациентки, имеющие диагноз СПКЯ по версии NIH, также имеют тот же диагноз согласно новым Роттердамским критериям ESHRE/ASRM. Кроме того, согласно Роттердамским критериям также включены категории женщин, ранее не имевших диагноза СПКЯ: женщины с феноменом ПКЯ, гиперандрогенией и овуляторными циклами или хронической ановуляцией и нормальным содержанием андрогенов. Позже, экспертами Androgen Excess & PCOS Society (AEPS) предложено рассматривать СПКЯ как нарушение, в основе которого лежит гиперандрогения. Следовательно, более адекватно отражают суть синдрома диагностические критерии NIH, однако должны быть внесены некоторые модификации, высказанные экспертами Роттердамской конференции. В частности, официальная позиция AEPS рекомендует расценивать СПКЯ как синдром, обусловленный нарушением процессов биосинтеза андрогенов, их функционирования и/или метаболизма у женщин. Таким образом, комбинация гиперандрогении с по крайней мере одним из следующих признаков: нарушение функции яичников (в том числе олиго-/ановуляция) и мультифолликулярные яичники (ПКЯ), составляют диагностические критерии СПКЯ согласно версии AEPS [4]. Кроме того, эксперты AEPS полагают, что предложенные диагностические критерии СПКЯ, учитывают риск метаболической заболеваемости, а не на собственно факт наличия гиперандрогении. До настоящего времени официальная позиция AEPS обсуждается экспертами, и не рекомендована для клинического применения.

Дефиниция синдрома определяет его клинические фенотипы. Суть дискуссий о диагностических критериях в том, что некоторые исследователи подвергают сомнению правомерность выделения новых фенотипов СПКЯ, сформированных после принятия диагностических критериев ESHRE/ASRM. При наличии овуляции и феномена ПКЯ инсулино-



резистентность менее выражена, чем у пациенток с ановуляцией и ПКЯ и практически отсутствует при фенотипе «ПКЯ, ановуляция и нормальное содержание андрогенов» [5]. Риск развития метаболических осложнений СПКЯ (нарушение толерантности к глюкозе и метаболический синдром) типичен для пациенток, полностью соответствующих диагностическим критериям NIH [6].

Несмотря на продолжающееся обсуждение, основными клиническими проблемами СПКЯ остаются весьма неспецифичные нарушения менструального цикла, ановуляторное бесплодие и клинические признаки гиперандрогении [2]. Снижение фертильности зависит не только от ановуляции. Определенный вклад в формирование бесплодия вносят другие факторы, типичные для СПКЯ: снижение количества ооцитов и качества эмбрионов, нарушение подготовки эндометрия и имплантации эмбриона. Беременные с СПКЯ могут иметь более высокий риск самопроизвольного прерывания беременности, гестационного диабета (ГД), гипертензии беременных, преэклампсии, что влияет на состояние новорожденных. Наконец, несмотря на отсутствие убедительных данных проспективных исследований, возможно увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также развитие поздних осложнений (дислипидемия и заболеваемость СД 2 типа).

Патогенез СПКЯ остается неясным, современная концепция заключается в генетической предрасположенности, которая может быть реализована под действием факторов внешней среды. В семьях больных СПКЯ распространенность заболевания существенно выше, чем в популяции: среди родственниц первой степени родства СПКЯ наблюдается у 35-67% матерей репродуктивного возраста (до 45 лет) и 23-87% сестер [7-9], распространенность СПКЯ в популяции составляет лишь 4-8% [9-10].

Клинические проявления, характерные для СПКЯ (гиперандрогения, секреция инсулина и инсулинорезистентность), находятся под очевидным генетическим контролем. При проведении семейных исследований были выделены гены-кандидаты. Специфический ген, ответственный за развитие всего многообразия клиники СПКЯ, отсутствует. Однако у подобных работ есть существенные нюансы: большинство исследований выполнено на маленьких когортах и имеют серьезные систематические ошибки. Предполагается, что существенное влияние на развитие заболевания оказывают факторы внешней среды у тех женщин, которые уже имеют генетическую предрасположенность. Ожирение, инсулинорезистентность, влияние гиперандрогении на развитие плода на ранних сроках беременности, масса тела при рождении, преждевременное пубархе (неправильное прохождение стадий пубертата), особенности питания и образа жизни, стрессовые факторы могут создавать условия для реализации генетической предрасположенности. Ожирение – наиболее мощный фактор, способствующий формированию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Низкий вес новорожденного предрасполагает к развитию инсулинорезистентности и манифестации СПКЯ. Признание факта, что

именно инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия – основа патогенеза СПКЯ, позволяет существенно улучшить понимание синдрома и ассоциированных с ним осложнений.

Молекулярные механизмы инсулинорезистентности при СПКЯ отличны от других инсулинорезистентных состояний (ожирение и СД 2 типа) [11]. Феномен снижения чувствительности («down-регуляция») описан для многих регуляторных систем. Подобный механизм лежит в основе формирования инсулинорезистентности. Снижение чувствительности к инсулину происходит в результате длительной и избыточной стимуляции инсулиновых рецепторов, вследствие которой развивается феномен «ускользания», и ранее отвечавшая на стимуляцию ткань теряет чувствительность. Морфологически это проявляется в уменьшении плотности рецепторов на единицу площади ткани. В физиологических условиях за счет пульсового характера секреции колебания уровня инсулина происходят каждые 9–14 мин. В норме рецепторы за это время успевают восстановить свою чувствительность. Нарушение секреторной функции β -клеток поджелудочной железы приводит к длительной стимуляции высокими концентрациями инсулина. Так происходит формирование порочного круга «инсулинорезистентность – компенсаторная гиперинсулинемия», выходом из которого может быть применение препаратов, модифицирующих чувствительность к инсулину [9]. Несмотря на компенсаторную гиперинсулинемию, которая является следствием инсулинорезистентности у людей без СД 2, для СПКЯ характерно нарушение инсулинзависимой утилизации глюкозы. Поразительно, что при СПКЯ инсулинорезистентность носит избирательный характер и наблюдается только в некоторых тканях (в мышечной и жировой): ткани яичников, надпочечников, печени и кожи сохраняют нормальную чувствительность к инсулину [12]. Компенсаторная гиперинсулинемия приводит к усилению синтеза андрогенов в яичниках и надпочечниках и клинической манифестации основных проявлений СПКЯ.

Терапевтические возможности сенситайзеров к инсулину при СПКЯ оценивались в первом метаанализе рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), опубликованном J. Lord [13]. К 2003 г в серии РПКИ, посвященном лечению СПКЯ, был использован только метформин. J. Lord систематизировал накопленную информацию и провел оценку его репродуктивных и метаболических эффектов. Первые результаты стали причиной пристального внимания к данному классу препаратов. Метформин – наиболее хорошо изученный сенситайзер к инсулину в лечении как краткосрочных, так и отдаленных осложнений СПКЯ. При выполнении библиографического поиска с ключевыми словами «метформин» и «СПКЯ» доля публикаций по использованию метформина составляет почти 90%.

Описание

Метформин (1,1-диметилбигуанида гидрохлорид) – бигуанид, используемый как пероральный антигипергликемический препарат (рис. 1). В клинической практике метформин используется с 1957 г. Пре-

парат рекомендован Управлением по контролю за качеством продуктов и лекарств США (FDA) для лечения СД 2 типа, причем его безопасность заметно превосходит другие препараты класса сенситайзеров [14]. Метформин – один из самых назначаемых препаратов в США. Среди ежегодно продаваемых в США 25 млн упаковок препарата, в 2003 г. только 3% были предназначены для лечения СПКЯ, и 10% – в 2007 г. [15].

Впервые E. Velazquez (1994 г) применил метформин у 26 пациенток с СПКЯ и ожирением с целью оценки роли инсулинорезистентности в патогенезе СПКЯ. Через 6 мес приема метформина (1500 мг/сут) было получено значительное снижение уровня андрогенов в периферической крови и массы тела. Кроме того, показана эффективность метформина в индукции регулярных овуляторных менструальных циклов (21/26) [16]. Снижение массы тела произошло благодаря модификации образа жизни, однако именно это исследование стало основой распространения заблуждения, что метформин позволяет снизить вес у пациенток с ожирением и СПКЯ.

Сегодня метформин все шире применяется при лечении СПКЯ. Американской Ассоциацией Клинических Эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE) метформин рекомендован в качестве препарата первого ряда для пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела или ожирением [17]. AAPS предложено использовать метформин в качестве стартового средства для лечения больных СПКЯ с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) с целью предупреждения прогрессии НТГ до СД 2 типа [18]. Однако до сих пор не систематизированы показания для назначения метформина для всех категорий больных СПКЯ.

В Салониках (март 2007г) на второй международной конференции по проблемам СПКЯ, проходившей при поддержке ESHRE/ASRM, обсуждались проблемы восстановления фертильности у больных СПКЯ, в том числе эффективность и безопасность различных видов терапии, включая сенситайзеры к инсулину [19]. Как и на Роттердамской конференции, дискуссия международных экспертов завершилась принятием консенсуса по лечению бесплодия. Ожидаемое решение о применении метформина в качестве препарата первого ряда при лечении бесплодия (в протоколах индукции овуляции) при СПКЯ решено временно отложить. Данный шаг имеет временную силу и обусловлен недостаточностью очередной информации о терапевтических возможностях метформина. Несмотря на то, что терапевтичес-

кий потенциал метформина при СПКЯ очень велик, применение метформина должно быть ограничено больными с НТГ. Вопрос о роли метформина в лечении СПКЯ сегодня один из наиболее обсуждаемых в репродуктивной эндокринологии.

Применения метформина при СПКЯ

Применение сенситайзеров к инсулину при лечении СПКЯ основано на понимании того факта, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия участвует в патогенезе синдрома, хотя и не является диагностическим критерием. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, имеющие четкую тенденцию к увеличению в зависимости от ИМТ и возраста, наблюдаются у 50-70% больных СПКЯ [15]. Более того, дисфункция β -клеток поджелудочной железы с увеличением базальной секреции инсулина и неадекватном постпрандиальном ответе сохраняются у больных СПКЯ даже после снижения веса, несмотря на улучшение показателей гликемии [20].

Основной дефект действия инсулина при СПКЯ – снижение чувствительности к инсулину после его связывания с собственными рецепторами (пострецепторный дефект передачи сигнала), менее значимые изменения могут быть в самом рецепторе к инсулину (субстраты рецептора к инсулину IRS-1 и IRS-2) [11]. Для СПКЯ снижение чувствительности к инсулину является типичным дефектом и обусловлено генетически, то есть не зависит от степени ожирения, гормональных и клинических особенностей. Генетические дефекты в регуляции фосфорилирования рецептора инсулина приводят к активизации инсулиннезависимого фосфорилирования серина и уменьшению инсулинзависимого фосфорилирования тирозина. Ожирение прямо или косвенно ухудшает метаболизм глюкозы, гормональные и биохимические параметры и, в итоге – течение заболевания. Инсулинорезистентность и вторичная гиперинсулинемия оказывают влияние на всю палитру нарушений, ассоциированных с СПКЯ, однако точная последовательность инициации нарушений и механизм их развития остаются неясными. Наиболее обсуждаемый и изученный фрагмент патогенеза – влияние инсулина на развитие нарушений овуляции и гиперандрогении.

Существующие концепции предполагают влияние как центральных, так и периферических механизмов развития инсулинорезистентности.

Центральная концепция предполагает участие инсулина в регуляции секреции ЛГ. Однако экспериментальные данные (in vitro) и данные клинические (in vivo) весьма противоречивы. Введение инсулина пациенткам с СПКЯ при гиперинсулинемическом эугликемическом клемпе не оказывает никакого влияния на ритм секреции гонадотропинов и их реакцию при стимуляции ГнРГ [11]. Данный факт затрудняет понимание причинно-следственных связей: неясно, является ли снижение ЛГ в сыворотке крови следствием снижения уровня инсулина или же снижение ЛГ вторично, и является лишь следствием механизма обратной связи в результате увеличения синтеза эстрогенов в яичниках

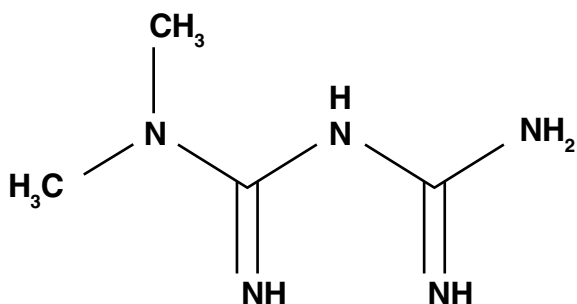


Рисунок 1. Химическая структура метформина.



при возобновлении адекватной функции яичников и нормального развития фолликулов.

На периферическом уровне инсулинорезистентность влияет на функцию печени и яичников, мышечную ткань.

В печени гиперинсулинемия приводит к подавлению синтеза СССГ, вторичному увеличению фракции свободного биодоступного тестостерона (Т) и усилению периферических эффектов андрогенов. Гиперинсулинемия снижает синтез в печени ИФРСБ-1 (IGF-ВР-1), приводя к увеличению биологической активности ИФР-1 и ИФР-2, которые участвуют в созревании фолликулов и стероидогенезе. ИФР-1 и ИФР-2 связываются с рецепторами ИФР-1 и стимулируют синтез андрогенов в клетках теки яичников [9,11].

В мышечной ткани инсулинорезистентность снижает экспрессию генов, участвующих в окислительном метаболизме, протекающем в митохондриях [21]. В яичниках компенсаторная гиперинсулинемия нарушает развитие фолликулов, вызывая прекращение их развития на антральной стадии и преждевременную атрезию, в итоге приводя к ановуляции [11]. С другой стороны, увеличение связывания инсулина с рецепторами ИФР-1 стимулирует продукцию андрогенов тека-клетками в ответ на ЛГ [9]. Инсулин стимулирует стероидогенез в текальных клетках, активируя цитохром P450c17 α – ключевой фермент биосинтеза овариальных и адреналовых андрогенов, обладающий как 17 α -гидроксилазной так и 17,20-лиазной активностью. В тека-клетках цитохром P450c17 α благодаря 17 α -гидроксилазной активности участвует в конверсии прогестерона в 17 α -гидроксипрогестерон (17-ОР), тогда как его 17,20-лиазная активность позволяет преобразовывать 17-ОР в андростендион (А4). Конверсия А4 в Т происходит под действием фермента 17 β -редуктазы. Таким образом, увеличение активности P450c17 α сопровождается увеличением концентрации тестостерона в сыворотке крови. Также данная особенность служит причиной аномально высокого ответа 17-ОР на стимуляцию аналогами ГнРГ [22].

Андрогены, действуя непосредственно в яичниках, способны модулировать функцию фолликулярного аппарата. Даже кратковременная экспозиция андрогенов подавляет апоптоз в клетках гранулезы мелких антральных фолликулов, продлевая их существование. С другой стороны, длительная экспозиция андрогенов при СПКЯ вызывает атрезию антральных фолликулов в овариальной строме, поддерживая ановуляцию. При нормально функционирующих яичниках антральные фолликулы или быстро развиваются, становясь доминантными, или быстро атрезируются [23].

Безусловно, подобная аргументация достаточно убедительна, есть основания для включения метформина в терапевтический арсенал, однако необходимо признать, что для клинического применения препарата необходимы данные о его эффективности и безопасности, создание алгоритмов терапии и схем лечения.

При СПКЯ метформин существенно улучшает маркеры углеводного метаболизма (содержание

глюкозы и ИРИ натощак и ответ ИРИ в ходе перорального глюкозотолерантного теста) [13]. Подтверждение клинической эффективности метформина, предполагает следующий шаг – определение терапевтической цели, выбор эффективной суточной дозы и продолжительности лечения.

Фармакокинетика

Биодоступность метформина составляет 55-60% [24]. Метформин не связывается с белками плазмы, не метаболизируется и выводится при помощи почек через 4-8 часов. Препарат свободно проходит через плацентарный барьер, что обуславливает влияние на плод терапевтических концентраций метформина, и не влияет на метаболизм глюкозы в плаценте [25]. В молоке концентрация метформина очень низка: при грудном вскармливании в организм ребенка поступает не более 0.28-1.08% дозы препарата, что не имеет существенного значения [26-27].

Побочные эффекты

Метформин – препарат с очень хорошей переносимостью и изученной безопасностью: в течение нескольких десятилетий метформин используется для лечения СД 2 типа. Потенциальные побочные эффекты, которые могут стать причиной снижения комплаентности и прекращения лечения, перечислены ниже:

А. Редкие

1. Тяжелые:

- Лактацидоз
- Печеночная недостаточность

2. Умеренные

- Боль в грудной клетке
- Кашель
- Металлический привкус
- Изменение ногтей
- Сыпь
- Насморк
- Алопеция

Б. Распространенные побочные эффекты

- Брадиаритмия
- Дискомфорт в брюшной полости
- Вздутие живота
- Запор
- Диарея
- Снижение аппетита
- Диспепсия
- Тошнота
- Рвота

Серьезные побочные эффекты при назначении метформина крайне редки. Токсичность препарата появляется при концентрации в крови ≥ 100 мкг/мл,

но в клинических условиях содержание метформина в крови менее 5 мкг/мл, даже при максимальной дозировке. Потенциальная летальная доза препарата превышает терапевтический диапазон более, чем в 100 раз [28].

Основная проблема при приеме метформина – тошнота и диспепсия. При проведении РПКИ побочные эффекты наблюдаются у 7,9%-22,2% больных [29-30]. Прекращают лечение не более 2,9% больных [29-31]. Во всех случаях побочных эффектов, связанных с приемом метформина, должна быть уменьшена доза препарата до полного прекращения симптомов.

Форма выпуска и терапевтические режимы

Метформин – таблетированный препарат, выпускается в стандартной и в пролонгированной форме. Суточная доза весьма вариабельна 1500-2550 мг/сут. Для больных СД 2 типа наиболее эффективная доза составляет 2000 мг/сут. Препарат может быть назначен детям с 10 лет, пролонгированная форма – с 17 лет. Клинические/лабораторные критерии или рекомендации для подбора оптимальной дозы препарата по каким-либо параметрам отсутствуют. На основании клинического опыта предложено назначать метформин с медленным постепенным увеличением дозы до максимально допустимой.

Терапевтические цели и режимы, долгосрочные критерии эффективности и продолжительность лечения метформином больных СПКЯ не определены: предстоит принять решение, нужно ли рассматривать терапию как временную, направленную на решение четко поставленных клинических задач (достижение беременности или коррекция нарушений углеводного обмена) или как обязательную для всех больных, имеющих риск развития СД. В качестве краткосрочных критериев эффективности рассматриваются репродуктивные параметры (восстановление регулярного менструального цикла и наступление беременности). До настоящего времени неясно влияние продолжительности приема метформина на чувствительность к инсулину после его отмены (отдаленные результаты – риск развития СД). Сразу после отмены препарата происходит быстрое ухудшение лабораторных и клинических показателей: рецидив олигоменореи через 3 мес [32].

Существует предположение, что метформин эффективнее при нормальном ИМТ и наличии инсулинорезистентности. Поэтому было бы логично предположить, что доза метформина должна соответствовать ИМТ пациентки и наличию инсулинорезистентности. При лечении СПКЯ рекомендуемая суточная доза должна быть не ниже 2550 мг – существенно выше применяемой сегодня [33]. При оценке терапевтической эффективности метформина для лечения ановуляторного бесплодия во всех РПКИ применялась довольно низкие и далеко не оптимальные дозы метформина (1500-1700 мг/сут), что могло существенно снизить результатив-

ность вмешательства и замедлить принятия решения о терапевтическом потенциале препарата.

Беременность

Согласно классификации препаратов FDA до настоящего времени при беременности метформин находится в категории В [14]. Это означает, что препарат не обладает тератогенным эффектом на развитие плода у животных, однако информация по его безопасности у беременных женщин недостаточна. С другой стороны в крупном клиническом исследовании показано, что монотерапия метформином или его комбинация с инсулином столь же безопасны, как монотерапия инсулином у беременных с гестационным диабетом (ГД) [34]. За весь период применения метформина не было ни одного упоминания о тератогенном эффекте или неблагоприятных последствиях для плода лечения метформином у беременных с СД 2 типа или ГД [34-36].

Применение метформина в первом триместре беременности показало отсутствие тератогенного эффекта (ОШ 0,70 при 95% ДИ от 0,11 до 4,39) и отрицательного влияния на плод [35-36]. Предварительные данные применения метформина у беременных с СПКЯ довольно позитивны и позволяют предположить наличие преимуществ терапии: снижение частоты прерывания беременности и улучшение исходов беременности без отрицательного воздействия на здоровье новорожденных [37]. Метформин не оказывает отрицательного влияния на развитие плода в первом триместре беременности и не ухудшает перинатальную заболеваемость у женщин с СПКЯ: никаких различий по наличию врожденных уродств и частоте поступления в отделение интенсивной терапии детей, чьи матери получали или не получали метформин, не выявлено [38]. Несмотря на безопасность препарата, в клинической практике прием метформина обычно прекращается с наступлением беременности, если женщина принимала препарат на этапе ее планирования.

Потенциальные маркеры эффективности

Осознание терапевтических возможностей препарата, точек его приложения позволит добиться его эффективного использования. Благоприятные эффекты метформина зависят от клинических особенностей (клинического фенотипа) СПКЯ.

Масса тела. Эффективность метформина при СПКЯ не зависит от ИМТ или степени инсулинорезистентности. S. Tap проведен анализ суррогатных показателей инсулинорезистентности у пациенток с нормальной, избыточной массой тела и ожирением: через 6 мес лечения во всех трех группах было существенное снижение уровня ИРИ натощак и расчетного показателя $HOMA^1$, независимо от степени инсулинорезистентности до начала лечения [39]. При проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у пациенток с избыточной массой тела и ожирением уменьшается площадь под кривой (ППК) ИРИ. У пациенток с нормальной массой тела

1 - валидность и приемлемость для различных типов исследований методов оценки инсулинорезистентности отражена в статье А.Ю. Майорова на стр. 8-12 (прим. редакции).



положительная динамика биохимических показателей более очевидна: улучшение соотношения ППК глюкозы/ИРИ как по сравнению с показателями до лечения, так и с группой, получавшей плацебо [33]. Даже у пациенток с нормальной массой тела и нормальной чувствительностью к инсулину наблюдается положительная динамика биохимических и расчетных показателей [40].

Аргументы в пользу большей эффективности метформина при нормальной массе тела довольно убедительны: при лечении бесплодия при помощи метформина (1700 мг/сут) и кломифена цитрата (КЦ) (метформин vs КЦ) в протоколах лечения бесплодия в качестве критерия эффективности лечения оценивались восстановление овуляции и наступление беременности: на оба показателя существенное влияние оказывает исходный ИМТ. Низкий ИМТ ассоциирован с большей вероятностью восстановления овуляции и успешности лечения [41]. Последующие исследования подтвердили предположение, что эффективность метформина четко ассоциирована с ИМТ: восстановление овуляции при ИМТ < 30 эффективнее, чем при ИМТ 30-34 (ОШ 2,36 при 95% ДИ от 1,65 до 3,36) и при ИМТ свыше 35 (ОШ 2,05 при 95% ДИ от 1,46 до 2,88). Метформин эффективнее у больных СПКЯ, не имеющих ожирения [42].

Адекватная дозировка является ключевым вопросом для оптимального результата и достижения успеха в лечении. Ожирение может быть причиной снижения эффективности метформина, поэтому логично предложение расчета дозы метформина в зависимости от исходного ИМТ. Фактически пациентки с СПКЯ, не ответившие на терапию метформин (1500-1700 мг/сут), могли бы получить хороший результат при назначении более высоких суточных доз. Проблема расчета суточной дозировки метформина рассматривалась в двух РПКИ. В одном исследовании показано, что пациентки с СПКЯ и ожирением I-II степени при назначении метформина отвечают на терапию в зависимости от исходной массы тела, однако при морбидном ожирении дозозависимый эффект теряется [43]. Во втором РПКИ получен иной результат: большие дозы метформина более эффективны у больных с СПКЯ и ожирением [44]. Убедительные аргументы, позволяющие создать алгоритм выбора оптимальной суточной дозы метформина на основании исходного ИМТ для достижения той или иной цели (восстановление овуляции или достижение беременности), отсутствуют.

Чувствительность к инсулину. Снижение чувствительности к инсулину — распространенное, но не облигатное нарушение при СПКЯ, которое наблюдается только у части больных и не зависит от ИМТ [15]. Терапия метформином может быть эффективна только у женщин, имеющих сниженную чувствительность к инсулину. Данное предположение подтверждается в серии исследований [45-46], несмотря на то, что прогностическая ценность расчетных индексов чувствительности к инсулину не имеет значения не только для диагностики факта наличия инсулинорезистентности, но и для оценки терапевтического вмешательства. Принципиально важно следующее: периферическая инсулиноре-

зистентность не соответствует расчетным индексам (НОМА и др.), что не позволяет даже при наличии очевидного клинического эффекта получить статистически значимых различий в расчетных индексах чувствительности к инсулину [39,47-48]. Расчетные методы оценки инсулинорезистентности неточны и не должны быть использованы как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Избирательную эффективность метформина позволяет объяснить следующее предположение: у некоторых больных СПКЯ отсутствие клинического улучшения может быть вызвано другими причинами нарушения овуляции, не связанными с инсулинорезистентностью.

Гиперандрогения. Более уверенно отвечают на терапию метформином пациентки с менее явными признаками гиперандрогении [47,49]. Эффективность метформина ассоциирована со значительно более низким уровнем Т и высоким — глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) [47]. Низкий уровень А4 был независимым предиктором клинической эффективности метформина [49]. Низкий индекс свободных андрогенов (FAI) (ОШ 1,59 при 95% ДИ от 1,17 до 2,18 для FAI <10 по сравнению с FAI ≥10), был предиктором восстановления овуляции [42]. Выраженная гиперандрогения может свидетельствовать о потенциальной неэффективности метформина.

При полной экспрессии фенотипа СПКЯ (олигоовуляция, гирсутизм и гиперандрогения) содержание ИРИ выше по сравнению с фенотипами «олигоменорея и гиперандрогения» или «олигоменорея и гирсутизм» [50]. Соответственно, при сочетании гиперандрогении с гиперинсулинемией динамика биохимических параметров более заметна, чем при гиперандрогении.

Отношение окружности талии к окружности бедер. В качестве маркера риска прерывания беременности у женщин с СПКЯ, получающих метформин, рассматриваются возраст и отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). Метформин эффективен у женщин старше 28 лет с высоким отношением ОТ/ОБ, негативный эффект наблюдается среди женщин моложе 28 лет независимо от ОТ/ОБ, у женщин старше 28 лет и с низким отношением ОТ/ОБ взаимосвязь ОТ/ОБ и результативности метформина отсутствует [51].

Генетические факторы. Генетические факторы потенциально способны модулировать эффективность метформина при стимуляции овуляции. Сегодня еще не выявлена молекулярная основа варибельности эффекта препарата, однако в перспективе появление фармакогеномического подхода к прогнозированию эффекта и выбору препарата вполне возможно.

По данным исследования Pregnancy in PCOS (PPCOS) экспрессия полиморфизма гена треонинсериновой киназы *STK11* в печени, где и оказывает свое действие метформин, ассоциирована со значительно меньшим шансом восстановления овуляции. Однонуклеотидный полиморфизм аллели С гена *STK11* значительно снижает вероятность восстановления овуляции при лечении с метформином:

при увеличении числа аллелей G эффективность восстановления овуляции возрастает: только 48% при генотипе C/C, по сравнению с наличием одной аллели G 67% и двух аллелей G 79%. ОШ восстановления овуляции при сравнении генотипов C/C и G/G составило 0,30 (95% ДИ от 0,14 до 0,66) [42]. Этнические особенности эффективности метформина еще недостаточно изучены.

Нарушения менструального цикла

Нарушения менструального цикла типичны для больных СПКЯ (97-100%), и представлены в основном олиго- или аменореей. Даже при наличии регулярного менструального цикла наблюдается олигоовуляция. Дисфункциональные маточные кровотечения довольно редки [9].

Существует несколько концепций формирования репродуктивных нарушений, в которых основная роль отведена гиперинсулинемии. Первая же попытка снизить гиперинсулинемию увенчалась успехом и восстановлением регулярного менструального цикла у 80% (21/26) больных СПКЯ [22]. По данным РПКИ метформин восстанавливает регулярный цикл у 44% женщин с СПКЯ и олиго-/аменореей (ОШ 3,88 при 95% ДИ от 2,25 до 6,69; $p=0,01$) [13]. Скорость достижения результата показана в небольшом РПКИ (23 пациентки с СПКЯ): клинический эффект был достигнут в течение первых 3 мес лечения. При продолжении приема регулярность сохранялась или улучшалась на протяжении всего периода лечения метформином. Овуляция была подтверждена в 79% регулярных менструальных циклах (32/39) [49]. Благоприятное воздействие метформина обычно объясняется его способностью восстанавливать овуляцию. Однако не исключено, что метформин способен к прямому воздействию на эндометрий.

При сравнении эффективности комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и метформина в мета-анализе 2 РПКИ метформин значительно слабее, чем КОК восстанавливает регулярный менструальный цикл (62% vs 100%; ОШ 0,08 при 95% ДИ от 0,01 до 0,45; $p=0,004$). Сравнительных исследований отдаленных результатов применения КОК и метформина (риск развития рака эндометрия и качество жизни) не проводилось. Довольно спорные данные по риску развития метаболических и сердечно-сосудистых осложнений у принимающих КОК больных СПКЯ. КОК потенциально способны ухудшить чувствительность к инсулину у женщин с СПКЯ. Несмотря на то, что данный эффект наблюдается только во время применения КОК и чувствительность к инсулину восстанавливается после отмены препарата, существует гипотеза, что длительный прием высокодозированных КОК может стать причиной нарушений углеводного обмена. В настоящее время проспективные исследования, оценивающие последствия долгосрочного приема КОК при СПКЯ, отсутствуют. В небольшом обсервационном исследовании (37 женщин с СПКЯ) длительный прием КОК в течение 6-18 лет не привел к развитию неблагоприятных последствий [53]. Сравнение в метаанализе метаболических эффектов метформина и КОК (преимущественно этинилэстрадиол (ЕЕ) и ципро-

терона ацетат) показало благоприятную динамику суррогатных показателей при применении метформина. Однако комбинация ЕЕ и ципротерона ацетата (ЦА) не ухудшает исходные показатели [52].

Метформин может рассматриваться в качестве препарата первого выбора для лечения олиго-/аменореи у пациенток с СПКЯ при наличии противопоказаний к приему КОК.

Ановуляция

Ановуляция или олигоовуляция — причина бесплодия у 25% больных СПКЯ. В структуре ановуляторного бесплодия СПКЯ занимает доминирующее положение [9,54]. Лечение бесплодия у пациенток с СПКЯ представляет серьезную социально-экономическую проблему.

Инсулин участвует в регуляции нормальной функции яичников. Предположение, что гиперинсулинемия нарушает развитие фолликулов, возможно, является основной причиной формирования ановуляторного бесплодия у больных СПКЯ, позволяет рассчитывать на благоприятный эффект применения метформина. Метформин может оказывать воздействие непосредственно в ткани яичников. Чтобы понять место метформина в терапевтической стратегии индукции овуляции, предстоит структурировать клинические ситуации. Терапевтические возможности метформина для лечения ановуляторного бесплодия при СПКЯ рассматриваются в качестве препарата первого и второго выбора, а также при его использовании в комбинации с гонадотропинами.

Первичное лечение пациенток, ранее не проводивших стимуляции овуляции.

Многие годы для этой цели применялся кломифена цитрат (КЦ). КЦ успешно применяется в качестве препарата первого выбора у больных с ановуляторным бесплодием по ряду причин: эффективность, низкая стоимость, малая частота побочных эффектов и наличие четкой зависимости от дозы, что обеспечивает легкость назначения и контроля эффективности. Эффективность метформина должна быть продемонстрирована как при сравнении с плацебо, так и при отсутствии лечения. Если эффективность и безопасность лечения бесплодия метформином будет превосходить КЦ, метформин можно рассматривать как препарат первого выбора для лечения ановуляторного бесплодия. При комбинации метформина с КЦ могут быть выявлены дополнительные преимущества, позволяющие рассматривать именно комбинированную терапию в качестве первого выбора у больных СПКЯ.

Метформин при лечении больных, резистентных к КЦ

Может ли метформин быть эффективен у больных, резистентных к КЦ, как и у тех пациенток, которые при восстановлении овуляции не получили беременность? Метформин должен рассматриваться в качестве монотерапии, в составе комбиниро-



ванной терапии с КЦ и при предварительном назначении перед стимуляцией КЦ. Так как механизмы действия метформина еще неясны, препарат потенциально способен оказать благоприятное воздействие в яичниках и эндометрии, улучшив ответ на КЦ.

Метформин и гонадотропины

Часть пациенток после стимуляции овуляции КЦ и метформином в качестве монотерапии или при их комбинации может прибегнуть к последнему терапевтическому методу – стимуляции овуляции при помощи гонадотропинов. При СПКЯ чаще развивается гиперэргическая реакция при введении стандартных доз гонадотропинов, что приводит к развитию синдрома гиперстимуляции и вынуждает прекратить стимуляцию. В клинических и экспериментальных исследованиях сделано предположение, что причиной гиперэргического ответа на введение гонадотропинов может быть гиперинсулинемия. Возможно, назначение метформина потенциально перспективно при стимуляции овуляции гонадотропинами.

Метформин в качестве препарата первого выбора

Эффективность метформина для лечения ановуляторного бесплодия неоднократно представлена в систематических обзорах и метаанализах: монотерапия метформином – безопасный и очевидный выбор при лечении ановуляторного бесплодия у больных СПКЯ [55-57].

Метформин vs плацебо. Монотерапия метформином эффективна при восстановлении овуляции и менструального цикла по сравнению с плацебо или при отсутствии лечения у женщин с СПКЯ и олигоменореей (ОШ 3,88 при 95% ДИ от 2,25 до 6,69; $p < 0,00001$) [56], и (ОШ 1,50 при 95% ДИ от 1,13 до 1,99; $p = 0,004$) [57], но не дает преимуществ, если в качестве терапевтической цели – достижение беременности (ОШ 2,76 при 95% ДИ от 0,85 до 8,98; $p = 0,09$) [56] и (ОШ 1,07 при 95% ДИ от 0,20 до 5,74; $p = 0,9$) [57]; и рождение детей (ОШ 1,00 при 95% ДИ от 0,13 до 7,79; $p = 1,00$) [57]. Недостаточная эффективность метформина могла быть вызвана краткосрочностью терапии, недостаточной дозировкой препарата или малым числом наблюдений. Однако аналогичные данные получены в метаанализе 17 РПКИ, включающем 1639 пациенток с СПКЯ [58]. Проведена оценка восстановления овуляции, наступления беременности и родов. Метформин эффективно восстанавливает овуляцию по сравнению с плацебо (ОШ 2,94 при 95% ДИ от 1,43 до 6,02) [58], однако не увеличивает частоту наступления беременности (ОШ 1,56 при 95% ДИ от 0,74 до 3,33) и число родов (ОШ 0,44 при 95% ДИ от 0,03 до 5,88) [59].

Метформин vs кломифена цитрат. Оценить перспективы применения метформина в качестве препарата первого выбора позволяет сравнение его эффективности по репродуктивным параметрам с КЦ. КЦ длительное время является золотым стандартом для лечения ановуляторного бесплодия. В 2007 г. опубликован мета-анализ E. Moll, где проведено сравнение эффективности метформина и КЦ у 517 ранее не проводивших стимуляцию ову-

ляции пациенток с СПКЯ. Преимуществ метформина по сравнению с КЦ по частоте наступивших беременностей (21,7% vs 30,1%; ОШ 0,88 при 95% ДИ от 0,19 до 4,1) и количеству родов (15,9% vs 21,6%; ОШ 0,96 при 95% ДИ от 0,11 до 8,2) не получено [60]. Позднее сравнение эффективности препаратов проведено в четырех РПКИ, в которых получены неожиданно разнородные результаты для всех оцениваемых репродуктивных параметров (так называемых конечных точек). Частота восстановления овуляции при применении КЦ 59-75,1%, метформина 23,7-84%; наступления беременности 15,4-32% vs 7,9-62%; частота родов 15,4-22,5% vs 5,2-7,9% [29-31,61]. При объединении данных исследований метформин не показал существенного преимущества перед КЦ по восстановлению овуляции (ОШ 1,55 при 95% ДИ от 0,40 до 5,99, $p = 0,527$), достижению беременности (ОШ 1,22, 95% ДИ от 0,23 до 6,55, $p = 0,815$) или числу родов (ОШ 1,17, 95% ДИ от 0,16 до 8,61, $p = 0,881$) [29-31,61]. Очевидно, столь большая вариабельность объясняется клинической разнородностью пациенток, включенных в исследование и собственно различием терапевтических подходов (суточные дозировки, продолжительность лечения).

Комбинация метформина и кломифена цитрата vs кломифена цитрат

Может ли дополнение метформина к КЦ улучшить результаты стимуляции овуляции КЦ? По данным РПКИ E. Moll комбинированная терапия не имеет преимуществ по сравнению с монотерапией КЦ при стимуляции овуляции (64% vs 71,9%) [61]. При сравнении метформина в комбинации с КЦ и монотерапией КЦ частота наступления беременности (21,1-39,6% vs 15,4-45,6%), по количеству родов (18,4-26,8% vs 15,4-26,3%) [29,31,61]. В мета-анализ 7 РПКИ включены 985 больных с СПКЯ и бесплодием: комбинированная терапия увеличивает результативность стимуляции овуляции и наступления беременности (ОШ 1,46 при 95% ДИ от 1,22 до 1,76), но не увеличивает число родов (ОШ 1,0 при 95% ДИ от 0,82 до 1,33; $p = 0,74$) [60].

Основная проблема и существенный недостаток исследований, проведенных с целью оценки эффективности комбинированной терапии и монотерапии, заключается в позднем начале лечения метформином. Метформин был назначен или одновременно с КЦ или через 1 мес приема КЦ, несмотря на то, что пика эффективности метформин достигает существенно медленнее (через 3 мес). Подобная терапевтическая схема заметно исказила результаты, потенциально более результативного препарата.

Стратегической целью лечения бесплодия является беременность единственным плодом, что позволяет добиться оптимального состояния здоровья новорожденных детей. Многоплодие – довольно распространенное следствие стимуляции КЦ: у 3,1% женщин после комбинированной терапии рождаются двойни [31]. При терапии метформином наблюдались только одноплодные беременности и роды единственным плодом. С этой точки зрения метформин имеет явное преимущество перед КЦ.

При лечении ановуляторного бесплодия у пациенток с СПКЯ, ранее не проводивших стимуляцию

овуляции, комбинированная терапия позволяет повысить эффективность стимуляции овуляции и вероятность наступления беременности. Однако противоречивые результаты (отсутствие преимуществ по частоте родов) не позволяют принять определенную точку зрения. Окончательное решение – дело будущего, так как аргументов для принятия взвешенного решения сегодня недостаточно.

Метформин в качестве препарата второго выбора

Метформин в качестве препарата второго выбора при лечении ановуляторного бесплодия при СПКЯ может быть использован в виде монотерапии (как единственный препарат), в комбинации с другими препаратами (комбинированная терапия) и/или перед другим видом терапии (неоадывантная терапия).

Монотерапия. Применение метформина при резистентности к КЦ оценивалось в небольшом РКИ E. Ng (2001). 18 женщин с СПКЯ и бесплодием были рандомизированы на группы, получавшие монотерапию метформинном или плацебо. В качестве монотерапии метформин не показал каких-либо преимуществ при восстановлении овуляции, частоте наступления беременности и родов 0,50 (95% ДИ от 0,05 до 4,6; p=0,54) [62].

При сравнении эффективности монотерапии метформинном и оперативного вмешательства (электроаутеризации яичников, ЭКОЯ) у 109 больных, резистентных к КЦ, при идентичной частоте восстановления овуляции (54,8% vs 53,2%) и наступления беременности отмечено увеличение частоты родов при консервативной терапии (ОШ 1,63 при 95% ДИ от 1,98 до 2,46; p=0,02) [60,63].

Позволяет ли назначение метформина после ЭКОЯ увеличить результативность оперативного вмешательства? В небольшом исследовании (42 пациентки) монотерапия метформинном после оперативного вмешательства не дала преимуществ по

частоте наступления беременности и родов через 6 мес частота восстановления овуляции (86,1% vs 44,6%), наступления беременности (47,6% vs 19,1%; ОШ 2,3 при 95% ДИ от 0,82 до 6,2) и родов (ОШ 1,3 при 95% ДИ от 0,39 до 4,0) [60,64]. Следует отметить, что ни один из методов оперативного вмешательства не позволяет избежать спаечного процесса, способного затруднить проведение стимуляции овуляции и процедур ЭКО. Кроме того, консервативное лечение более экономично, чем оперативное вмешательство: финансовые затраты на лечение бесплодия сокращаются в 40 раз [63].

Комбинированная терапия. Первое упоминание о результативности комбинированной терапии (метформин и КЦ) у ранее резистентных к КЦ больных СПКЯ с ановуляторным бесплодием сделано D.T. Vandermolten в 2001 г [65]. Способность метформина потенцировать эффекты КЦ, оценивались у пациенток с СПКЯ и бесплодием, резистентных к монотерапии КЦ. При резистентности к КЦ добавление метформина явно увеличивает эффективность стимуляции овуляции (ОШ 4,41 при 95% ДИ от 2,37 до 8,22; p<0,0001) [56]. Также заметно увеличивается частота наступления беременности у больных СПКЯ, резистентных к КЦ (ОШ 4,40 при 95% ДИ от 1,96 до 9,85; p=0,0003) [56]. Появление новых данных в 2006 г не изменило ситуацию: восстановление овуляции у резистентных к КЦ больных с СПКЯ и бесплодием при добавлении метформина существенно эффективнее, чем монотерапия КЦ (ОШ 6,82 при 95% ДИ от 3,59 до 12,96; p<0,00001), однако гетерогенность включенных исследований не позволила увидеть преимуществ в наступлении беременности и частоте родов [66].

Сегодня авторы отбирают исследования, имеющие одинаковый дизайн и идентичные алгоритмы лечения. В мета-анализе E. Moll проведено сравнение комбинированной терапии с монотерапией КЦ у 210 резистентных к КЦ больных. Метформин очень результативно потенцирует эффект стимуляции КЦ

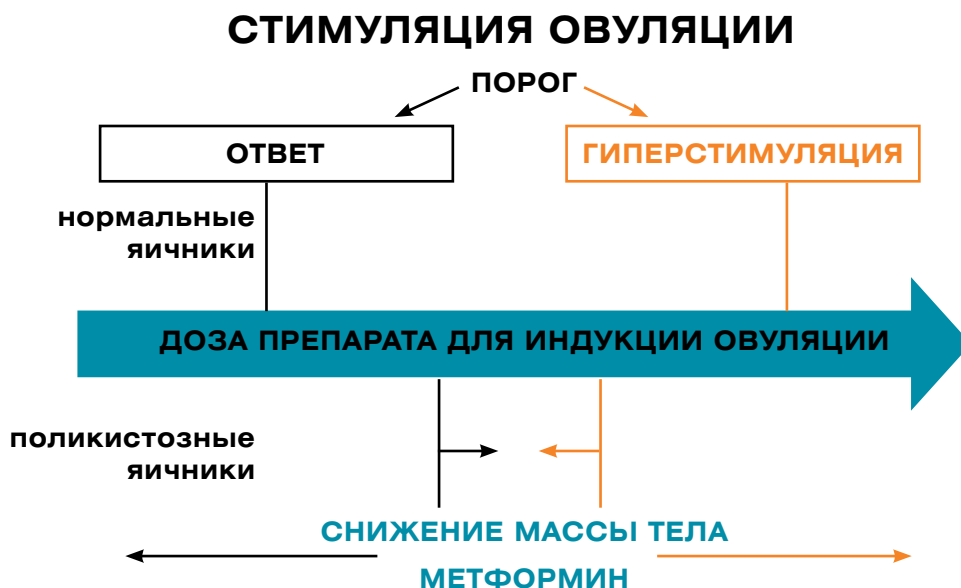


Рисунок 2. Влияние метформина на эффективность стимуляции овуляции при СПКЯ.



по частоте наступления беременности (ОШ 5,58 при 95% ДИ от 2,34 до 13,32; $p < 0,0001$) и родов (ОШ 6,4 при 95% ДИ от 1,2 до 34,9; $p = 0,03$) [60]. Комбинированная терапия (метформин и КЦ) более эффективна, чем ЭКО у пациенток, резистентных к КЦ по частоте восстановления овуляции и наступлению беременности [67].

Метформин и КЦ потенцируют эффекты друг друга при стимуляции овуляции и достижении беременности у резистентных к монотерапии КЦ больных СПКЯ

Неоадьювантная терапия метформином.

Предшествующая терапия метформином потенциально способна улучшить эффект последующей стимуляции овуляции при помощи КЦ у пациенток с СПКЯ и ановуляторным бесплодием, ранее резистентных к КЦ. Пять из семи доступных РКИ показали, что предварительная терапия метформином (в среднем 3 мес) улучшает эффективность последующей стимуляции овуляции и частоту наступления беременности у ранее резистентных к КЦ пациенток [68-74]. Результат может быть получен уже в ультракоротких протоколах (продолжительность терапии метформином не более четырех недель перед стимуляцией овуляции). Итак, предварительная терапия метформином потенцирует эффекты КЦ при восстановлении фертильности у пациенток с ановуляторным бесплодием при СПКЯ благодаря снижению секреции инсулина.

Комбинированная терапия: гонадотропины и метформин

Гонадотропины используются в качестве препаратов второго ряда при неэффективности кломифена цитрата. Индукция овуляции гонадотропинами обеспечивает вступление в гонадотропинзависимую фазу роста большего количества фолликулов. Наличие ФСГ является определяющим для формирования пола растущих и отбора доминирующих фолликулов. Для обеспечения этого процесса необходимо поддержание определенных концентраций ФСГ и ЛГ, имитирующих естественный цикл. С этой целью используются препараты чМГ (комбинация ФСГ и ЛГ в равной концентрации) или монокомпонентный препарат рекомбинантного ФСГ. Результативность стимуляции гонадотропинами довольно высока — беременность наступает в 12,2–30% случаев, однако доля многоплодной беременности достигает 34% и тяжелого СГЯ — 4,6% [9].

Эффект гонадотропинов зависит от дозы препарата: низкие дозы гонадотропинов способны вызвать развитие единственного фолликула (классическая индукция овуляции), стандартные или высокие дозы гонадотропинов вызывают стимуляцию суперовуляции. Протоколы стимуляции суперовуляции используются при проведении ЭКО. В отличие от КЦ, высокие дозы гонадотропинов способны вызвать многоплодную беременность и синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), что особенно актуально для больных СПКЯ, у которых гонадотропины имеют очень узкий терапевтический диапазон (рис.2). Метформин потенциально способен улучшить безопасность стимуляции овуляции при помо-

щи гонадотропинов.

Классическая индукция овуляции. Метформин обеспечивает адекватный ответ яичников на стимуляцию экзогенными гонадотропинами благодаря снижению секреции инсулина. При применении метформина снижается содержание Т и ИРИ в фолликулярной жидкости, и создаются условия для нормального развития доминантного фолликула и физиологической атрезии антральных.

Первый метаанализ М. Costello (2006), включающий три небольших РКИ, показал заметное снижение эффективной дозы гонадотропинов и продолжительности их введения [75]. Добавление метформина при стимуляции овуляции низкими дозами гонадотропинов не увеличило ее результативность: не получено существенных различий при восстановлении овуляции (90% vs 73,3%; ОШ 3,27 при 95% ДИ от 0,31 до 34,72; $p = 0,33$), частоте наступления беременности (28% vs 10%; ОШ 3,46 при 95% ДИ от 0,98 до 12,2; $p = 0,05$). Однако добавление метформина позволило значительно сократить продолжительность стимуляции в среднем на 4,14 дня (95% ДИ от -6,36 до -1,93 дня; $p = 0,0002$) и суммарную дозу ФСГ в цикле стимуляции в среднем на 425,05 Ед (95% ДИ от -507,08 до -343,03 Ед; $p < 0,00001$) даже при небольшом числе наблюдений. При классической индукции овуляции у пациенток с СПКЯ, синдрома гиперстимуляции яичников — потенциально возможного осложнения применения гонадотропинов не выявлено.

Увеличение мощности исследований позволило убедиться в позитивном влиянии метформина при классической индукции овуляции на частоту беременности (ОШ 1,7 при 95% ДИ от 1,1 до 2,8; $p = 0,03$), но не на частоту родов [60]. Кроме того, добавление метформина снижает частоту многоплодных беременностей (ОШ 0,26 при 95% ДИ от 0,07 до 0,96), не влияя на СГЯ (ОШ 0,59 при 95% ДИ от 0,17 до 2,1). Последний факт обусловлен крайне низкой вероятностью развития СГЯ при классической стимуляции овуляции.

Метформин обладает высокой эффективностью для предупреждения многоплодной беременности при назначении низких доз гонадотропинов.

Стимуляция суперовуляции. При стимуляции суперовуляции важна не только эффективность вмешательства, но и его безопасность. В мета-анализе четырех РКИ М. Costello оценивался эффект добавления метформина в протоколах стимуляции суперовуляции при ЭКО [75]. Метформин не влияет на результативность: число полученных ооцитов (среднее различие в группах 0,44 при 95% ДИ от -0,98 до 1,86; $p = 0,54$), продолжительность введения гонадотропинов (-0,09 дня при 95% ДИ от -0,49 до 0,31 дня; $p = 0,66$), частоту наступления беременности (34% vs 29%; ОШ 1,29 при 95% ДИ от 0,84 до 1,98; $p = 0,25$) и частоту родов (36% vs 22%; ОШ 2,02 при 95% ДИ от 0,98 до 4,14; $p = 0,06$). Аналогичные данные получены в метаанализе четырех РКИ Е. Moll [60]: метформин не увеличивает частоту наступления беременности (ОШ 1,2 при 95% ДИ от 0,85 до 1,6; $p = 0,34$) и родов (ОШ 1,5 при 95% ДИ от 0,92 до

2,5; $p=0,10$) при однородности клинических данных. Метформин при стимуляции суперовуляции в протоколах лечения бесплодия не увеличивает эффективность ЭКО.

Второй аспект – обеспечение безопасности стандартных и высоких доз гонадотропинов у пациентов, имеющих высокий риск развития тяжелого СГЯ. Применение метформина приводит к существенному снижению суммарной дозы гонадотропинов, применяемых в протоколах ЭКО (среднее снижение дозы составило $-290,42$ Ед при 95% ДИ от $-450,34$ до $-130,51$; $p=0,0004$) и риска развития тяжелого СГЯ (5,6% vs 21%; ОШ 0,21 при 95% ДИ от 0,11 до 0,41; $p<0,00001$) [75]. E. Moll также получено снижение риска развития тяжелого СГЯ (ОШ 0,33 при 95% ДИ от 0,13 до 0,80) [60].

При лечении ановуляторного бесплодия у пациенток с СПКЯ, ранее не проводивших стимуляцию овуляции, монотерапия метформином эффективно восстанавливает овуляцию, но не позволяет добиться увеличения частоты наступления беременности. Препаратом первого ряда для восстановления фертильности остается кломифена цитрат. Репродуктивные результаты комбинированной терапии (метформин и КЦ) у ранее не проводивших

Метформин эффективно снижает частоту развития тяжелого СГЯ при проведении стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО.

стимуляцию овуляции больных с ановуляторным бесплодием, еще противоречивы: комбинированная терапия позволяет увеличить возможность наступления беременности, не частоты родов. КЦ является препаратом первого выбора при ановуляторном бесплодии.

При наличии резистентности к КЦ добавление метформина очень эффективно потенцирует эффект КЦ. Терапия гонадотропинами рассматривается в качестве третьего выбора при лечении бесплодия. При классической индукции овуляции низкими дозами гонадотропинов метформин позволяет предупредить развитие многоплодной беременности. В протоколах стимуляции суперовуляции метформин эффективно снижает частоту развития тяжелого СГЯ и позволяет снизить дозу гонадотропинов. Метформин обеспечивает безопасность стимуляции суперовуляции и снижает ее стоимость. Понимание терапевтических возможностей препарата позволяет достичь высокой результативности в восстановлении фертильности при СПКЯ.

Литература:

1. Zawadzki J.K., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F.P., Merriam G.R., eds. PCOS. Boston: Blackwell. 1992;337-384.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to PCOS. Fertil Steril 2004;81:19-25.
3. Polson D.W., Adams J., Wadsworth J., Franks S. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. Lancet 1988;1:870-872.
4. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. Androgen Excess Society. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. JCE&M 2006; 91:4237-4245.
5. Adams J.M., Taylor A.E., Crowley W.F. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. JCE&M 2004; 89:4343-4350.
6. Apridonidze T., Essah P.A., Luorno M.J., Nestler J.E. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. JCE&M 2005;90:1929-1935.
7. Kahsar-Miller M.D., Nixon C., Boots L.R. et al. Prevalence of PCOS in first-degree relatives of patients with PCOS. Fertil Steril 2001;75:53-58.
8. Hague W.M., Adams J., Reeders S.T. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? 1988 Clin Endocrinol (Oxf) 29:593-605 25
9. Синдром поликистозных яичников под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. МИА. Москва. 2007.
10. Azziz R., Woods K.S., Reyna R., Key T.J. The prevalence and features of the PCOS in an unselected population. JCE&M 2004;89:2745-2749.
11. Dunaif A. Insulin resistance and the PCOS: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997;18:774-800.
12. Legro R.S., Castracane V.D., Kauffman R.P. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. Obstet Gynecol Surv 2004 59:141-154
13. Lord J.M., Flight I.H., Norman R.J. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for PCOS. 2003. Cochrane Database Syst Rev CD003053.
14. Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of PCOS – a reappraisal. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:272-283.
15. Diamanti-Kandaraki E. Insulin sensitizers targeting metabolic and reproductive consequences of PCOS. In: Dunaif A. Polycystic ovary

- syndrome current controversies: from ovary to pancreas. USA. Humana Press. 2008;199-216.
16. Velazquez E.M., Mendoza S., Hamer T. Metformin therapy in PCOS reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. Metabol 1994;43:647-654.
17. Salley K.E., Wickham E.P., Cheang K.I. Position Statement: Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome a position statement of the Androgen Excess Society. JCE&M 2007;92:4546-4556.
18. Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee American Association of Clinical Endocrinologists position statements on metabolic and cardiovascular consequences of PCOS. Endocr Pract 2005;11:126-134.
19. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to PCOS. Fertil Steril 2008;89:505-522.
20. Holte J., Bergh T., Berne C. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with PCOS. JCE&M 1995;80:2586-2593.
21. Skov V., Glinborg D., Knudsen S. Reduced expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of insulin-resistant women with PCOS. Diabetes 2007;56:2349-2355.
22. Rosenfield R.L., Barnes R.B., Cara J.F. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of PCOS. Fertil Steril 1990;53:785-791.
23. Hsueh A.J., Billig H., Tsafirri A. Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. Endocr Rev 1994;15:707-724.
24. Dunn C.J., Peters D.H. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Drugs 1995;49:721-49.
25. Vanky E., Zahlens K., Spigset O., Carlsen S.M. Placental passage of metformin in women with PCOS. Fertil Steril 2005;83:1575-1578.
26. Elliott B.D., Langer O., Schuessling F. Human placental glucose uptake and transport are not altered by the oral antihyperglycemic agent metformin. Am J Obstet Gynecol 1997;176:527-530.
27. Glueck C.J., Wang P. Metformin before and during pregnancy and lactation in PCOS. Expert Opin Drug Saf 2007;6:191-198.
28. Dell'aglio D.M., Perino L.J., Todino J.D. Metformin overdose with a resultant serum pH of 6.59: survival without sequelae. J Emerg Med 2008; 14: 11.
29. Zain M.M., Jamaluddin R., Ibrahim A. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation



induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with PCOS: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2008;91: 514–521.

30. Palomba S., Orio F. Jr, Falbo A. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with PCOS. *JCE&M* 2005; 90: 4068–4074.

31. Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D. et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network Clomiphene, metformin, or both for infertility in the PCOS. *N Engl J Med* 2007;356:551–566.

32. Ibanez L., Valls C., Potau N. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *JCE&M* 2000;85:3526–353.

33. Palomba S., Falbo A., Russo T. Insulin sensitivity after metformin suspension in normal-weight women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3128–3135.

34. Rowan J.A., Hague W.M., Gao W. MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003–2015.

35. Koren G., Gilbert C., Valois M. Metformin use during the first trimester of pregnancy. Is it safe? *Can Fam Physician* 2006;52:171–172.

36. Gilbert C., Valois M., Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:658–663.

37. Thatcher S.S., Jackson E.M. Pregnancy outcome in infertile patients with PCOS who were treated with metformin. *Fertil Steril* 2006;85:1002–1009.

38. Bolton S., Cleary B., Walsh J. Continuation of metformin in the first trimester of women with PCOS is not associated with increased perinatal morbidity. *Eur J Pediatr* 2008;90:727–730.

39. Tan S., Hahn S., Benson S. Metformin improves PCOS symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2007;157:669–676.

40. Marcondes J.A., Yamashita S.A., Maciel G.A. Metformin in normal-weight hirsute women with PCOS with normal insulin sensitivity. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:273–278.

41. Maciel G.A., Soares Junior J.M. Nonobese women with PCOS respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril* 2004;81:355–360.

42. Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D. Reproductive Medicine Network Ovulatory response to treatment of PCOS is associated with a polymorphism in the STK11 gene. *JCE&M* 2008;93:792–800.

43. Harborne L.R., Sattar N., Norman J.E. Metformin and weight loss in obese women with PCOS: comparison of doses. *JCE&M* 2005;90:4593–4598.

44. Bruno R.V., de Avila M.A., Neves F.B. Comparison of two doses of metformin (2.5 and 1.5 g/day) for the treatment of PCOS and their effect on body mass index and waist circumference. *Fertil Steril* 2007;88:510–512.

45. Eisenhardt S., Schwarzmann N., Henschel V. Early effects of metformin in women with PCOS: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JCE&M* 2006;91:946–952.

46. Moghetti P., Castello R., Negri C. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in PCOS: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *JCE&M* 2000;85:139–146.

47. Fleming R., Hopkinson Z.E., Wallace A.M. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *JCE&M* 2002;87:569–574.

48. Liu K.E., Tataryn I.V., Sagle M. Use of metformin for ovulation induction in women who have PCOS with or without evidence of insulin resistance. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:595–599.

49. Moghetti P., Castello R., Negri C. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in PCOS: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *JCE&M* 2000;85:139–146.

50. Chang W.Y., Knochenhauer E.S., Bartolucci A.A. Phenotypic spectrum of PCOS: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005;83:1717–1723.

51. Moll E., Korevaar J.C., Bossuyt P.M. Does adding metformin to clomiphene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with PCOS? *Hum Reprod* 2008;23:1830–1834.

52. Costello M.F., Shrestha B., Eden J. Metformin versus oral contraceptive pill in PCOS: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2007;22:1200–1209.

53. Pasquali R., Gambineri A., Anconetani B. PCOS The natural history of the metabolic syndrome in young women with the PCOS and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:517–527.

54. Чеботникова Т.В., Мельниченко Г.А., Семичева Т.В. Принципы восстановления фертильности у больных с синдромом поликистозных яичников. *Вестник репродуктивного здоровья* 2008; №1–2. с.38–51.

55. Costello M.F., Eden J.A. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with PCOS. *Fertil Steril* 2003;79:1–13.

56. Lord J.M., Flight I.H., Norman R.J. Metformin in PCOS: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951–953.

57. Kashyap S., Wells G.A., Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with PCOS. *Hum Reprod* 2004; 19: 2474–2483.

58. Creanga A.A., Bradley H.M., McCormick C. Use of metformin in PCOS: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:959–968.

59. Palomba S., Falbo A. Metformin in therapy naive patients with PCOS. *Hum Reprod Update* 2008;14:193.

60. Moll E., van der Veen F., van Wely M. The role of metformin in PCOS: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13:527–537.

61. Moll E., Bossuyt P.M., Korevaar J.C. Effect of clomiphene citrate plus metformin and clomiphene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed PCOS: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006; 332: 1485.

62. Ng E.H., Wat N.M., Ho P.C. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 1625–1631.

63. Palomba S., Orio F. Jr, Nardo L.G. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with PCOS: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *JCE&M* 2004; 89: 4801–4809.

64. Kocak I., Ustun C. Effects of metformin on insulin resistance, androgen concentration, ovulation and pregnancy rates in women with PCOS following laparoscopic ovarian drilling. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 292–298.

65. Siebert T.I., Kruger T.F., Steyn D.W., Nosarka S. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with PCOS? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006; 86: 1432–1437.

66. Palomba S., Orio F. Jr, Falbo A. Laparoscopic ovarian diathermy versus metformin plus clomiphene citrate administration as second-line strategy for infertile anovulatory patients with PCOS: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2008; 22: 1532–1535.

67. George S.S., George K., Irwin C. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women PCOS a randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2003; 18: 299–304.

68. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Evans W.S. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the PCOS. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876–1880.

69. Khorram O., Helliwell J.P., Katz S. Two weeks of metformin improves clomiphene citrate-induced ovulation and metabolic profiles in women with PCOS. *Fertil Steril* 2006; 85:1448–1451.

70. Sturrock N.D., Lannon B., Fay T.N. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant PCOS in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 469–473.

71. Hwu Y.M., Lin S.Y., Huang W.Y. Ultra-short metformin pretreatment for clomiphene citrate-resistant PCOS. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90: 39–43.

72. Palomba S., Orio F. Jr, Zullo F. What is the best first-step therapeutic approach in treating anovulatory infertility in patients with PCOS? Questions that are still unanswered. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 245–247.

73. Palomba S., Orio F. Jr., Falbo A. Metformin administration and laparoscopic ovarian drilling improve ovarian response to clomiphene citrate (CC) in oligo-anovulatory CC-resistant women with PCOS. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 631–635.

74. Costello M.F., Chapman M., Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with PCOS. *Hum Reprod* 2006; 21: 1387–1399.

75. Vandermolen D.T., Ratts V.S., Evans W.S. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with PCOS who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001; 75: 310–315.

Поступила 27.09.2008