

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-118-121

Влияние дроспиренонсодержащего комбинированного орального контрацептива на антропометрические, ультразвуковые характеристики и показатели углеводного обмена у женщин с синдромом поликистозных яичников

Л.В. Сапрыкина, М.Р. Нариманова, Д.М. Ибрагимова

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: синдром поликистозных яичников (СПЯ) — эндокринное заболевание, которое встречается примерно у 10% всех женщин репродуктивного возраста. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются эффективным методом лечения СПЯ. Дроспиренон (ДРСП) — новый прогестин, обладающий свойствами, близкими к свойствам природного прогестерона, включая антиминералокортикоидную и антиандрогенную активность.

Цель исследования: изучить влияние дроспиренонсодержащего КОК (20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг ДРСП) на антропометрические и ультразвуковые характеристики и показатели углеводного обмена у женщин с СПЯ.

Материал и методы: выполнено проспективное исследование, в которое было включено 22 пациентки репродуктивного возраста (средний возраст $22,1 \pm 0,5$ года) с СПЯ. Все пациентки получали КОК в течение 6 циклов по 28 дней. До начала лечения, а также через 6 мес. после начала лечения оценивали антропометрические (индекс массы тела (ИМТ), отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ)), ультразвуковые (объем яичников) характеристики и показатели углеводного обмена (инсулин плазмы, уровень глюкозы натощак и оценка гомеостатической модели чувствительности к инсулину (НОМА-IR)).

Результаты исследования: через 6 мес. после начала лечения отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателей ИМТ (с $22,54 \pm 0,43$ кг/м² до $20,86 \pm 0,26$ кг/м²) и ОТ/ОБ (с $0,81 \pm 0,01$ до $0,78 \pm 0,01$), объема яичников (левого: с $12,75 \pm 0,43$ см³ до $8,05 \pm 0,15$ см³; правого: с $13,0 \pm 0,54$ см³ до $8,63 \pm 0,14$ см³). В то же время не установлено статистически значимых ($p > 0,05$) изменений концентрации инсулина плазмы, глюкозы крови и НОМА-IR по сравнению с исходным уровнем: $9,91 \pm 0,42$ мкЕд/мл против $9,52 \pm 0,31$ мкЕд/мл, $4,95 \pm 0,08$ ммоль/л против $4,9 \pm 0,07$ ммоль/л, $3,2 \pm 1,12$ против 306 ± 007 соответственно. Наиболее распространенными нежелательными явлениями при приеме КОК были головная боль или головокружение ($n=3$; 13,6%), тошнота ($n=2$; 9,1%) и нерегулярные кровянистые выделения ($n=3$; 13,6%).

Заключение: дроспиренонсодержащий оральные контрацептив благоприятно влияет на антропометрические показатели, объем яичников, нейтрален по отношению к углеводному обмену, характеризуется высокой compliance.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников, дроспиренон, индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, репродуктивный период, объем яичников, глюкоза, инсулин, углеводы, НОМА-IR.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сапрыкина Л.В., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Влияние дроспиренонсодержащего комбинированного орального контрацептива на антропометрические, ультразвуковые характеристики и показатели углеводного обмена у женщин с синдромом поликистозных яичников. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):118–121. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-118-121.

Effect of drospirenone-containing combined oral contraceptive pills on anthropometric and sonographic characteristics and carbohydrate metabolism parameters in women with polycystic ovary syndrome

L.V. Saprykina, M.R. Narimanova, D.M. Ibragimova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder affecting 10% of women of reproductive age. Combined oral contraceptive pills (COCP) are effective in PCOS. Drospirenone is a new progestin with properties similar to natural progesterone (including anti-mineralocorticoid and antiandrogenic activities).

Aim: to evaluate the effect of drospirenone-containing COCP (20 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone) on anthropometric and sonographic characteristics, and carbohydrate metabolism parameters in women with PCOS.

Patients and Methods: this prospective study enrolled 22 women of reproductive age (mean age 22.1 ± 0.5 years) with PCOS. All females were treated during six cycles (28 days each). At baseline and 6 months after starting treatment, anthropometric (body mass index/BMI, waist-to-hip ratio/WHR) and sonographic (ovary volume) characteristics, and carbohydrate metabolism parameters (plasma insulin, fasting glucose, homeostasis model assessment of insulin resistance/HOMA-IR) were assessed.

Results: 6 months after starting treatment, a significant ($p < 0.05$) reduction in BMI (from 22.54 ± 0.43 kg/m² to 20.86 ± 0.26 kg/m²), WHR (from 0.81 ± 0.01 to 0.78 ± 0.01), and ovary volume (left ovary: from 12.75 ± 0.43 cm³ to 8.05 ± 0.15 cm³; right ovary: from 13.0 ± 0.54 cm³ to 8.63 ± 0.14 cm³) was reported. Meanwhile, no significant ($p > 0.05$) changes in plasma insulin concentration (9.91 ± 0.42 μ U/ml vs. 9.52 ± 0.31 μ U/ml), fasting blood glucose (4.95 ± 0.08 mmol/l vs. 4.9 ± 0.07 mmol/l), and HOMA-IR (3.2 ± 1.12 vs. 3.06 ± 0.07) compared to baseline levels were reported. The most common side effects were headache or dizziness ($n=3$, 13.6%), nausea ($n=2$, 9.1%) and irregular bleeding ($n=3$, 13.6%).

Conclusion: drospirenone-containing COCP has a beneficial effect on anthropometric parameters and ovary volume but does not affect carbohydrate metabolism. This drug is characterized by excellent compliance.

KEYWORDS: polycystic ovary syndrome, drospirenone, body mass index, waist-hip ratio, reproductive age, ovary volume, glucose, insulin, carbohydrates, HOMA-IR.

FOR CITATION: Saprykina L.V., Narimanova M.R., Ibragimova D.M. Effect of drospirenone-containing combined oral contraceptive pills on anthropometric and sonographic characteristics and carbohydrate metabolism parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(2):118–121 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-118-121.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — эндокринное заболевание, которое встречается примерно у 10% женщин репродуктивного возраста. Клиническими проявлениями СПЯ являются гирсутизм, акне, алопеция, нарушение менструального цикла и бесплодие [1]. Синдром также связан с повышенным риском метаболических нарушений, включая ожирение, гиперинсулинемию, резистентность к инсулину и дислипидемию, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета [2].

Существует несколько вариантов лечения СПЯ, выбор которых зависит от клинических проявлений, потребностей и предпочтений каждой пациентки.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), независимо от их прогестинового компонента, рассматриваются в качестве препаратов первой линии для женщин с СПЯ, не заинтересованных в беременности [3]. Применение КОК способствует нормализации менструальной функции, уменьшению гиперандрогении (что приводит к улучшению качества жизни в результате снижения выраженности акне и гирсутизма) [4].

Эффекты КОК объясняются как их гестагеновым, так и эстрогеновым компонентом. Этинилэстрадиол (ЭЭ) увеличивает уровень глобулинсвязывающего полового гормона, что приводит к снижению уровня свободных андрогенов. Прогестины с антиандрогенной активностью могут блокировать периферические рецепторы андрогенов в органах-мишенях и снижать выработку андрогенов в яичниках [3].

Однако в результате применения КОК ряд пациенток отмечают увеличение массы тела, у них возможны нарушения углеводного обмена, что ограничивает использование препаратов у данной категории пациенток или снижает compliance пациенток [5, 6].

Дроспиренон (ДРСП) представляет собой производное стероида 17 α -спиронолактона, обладает выраженными прогестероноподобными эффектами, включая антиминералокортикоидную и антиандрогенную активность [7].

Цель исследования: изучить влияние дроспиренонсодержащего КОК (20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП) на антропометрические и ультразвуковые характеристики и показатели углеводного обмена у женщин с СПЯ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России выполнено проспективное исследование, в которое были последовательно включены 22 пациентки репродуктивного

возраста (ранней фазы и фазы расцвета; средний возраст $22,1 \pm 0,5$ года) с СПЯ.

Критерии включения: диагноз СПЯ в соответствии с Роттердамскими критериями 2003 г. [8], подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Согласно диагностическим критериям у 22,7% ($n=5$) пациенток был классический фенотип (А) СПЯ, у 13,6% ($n=3$) — ановуляторный (В), у 27,3% ($n=6$) — овуляторный (С), у 40,9% ($n=9$) — неандрогенный (D).

Критерии исключения: наличие противопоказаний к приему КОК; ожирение 1–3-й степени; заинтересованность в беременности в ближайшие 6 мес. после включения в исследование; курение; прием лекарственных препаратов, в том числе гормональных, в течение 6 мес. до включения в исследование.

Пациенткам был рекомендован прием КОК (Димиа®, «Гедеон Рихтер», Венгрия) 1 р/сут перед сном с первого дня менструального цикла или на первый день кровотечения отмены в течение 28 дней подряд в течение 1 цикла. Каждая конволюта КОК содержит 28 таблеток — 24 активные таблетки (20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП) и 4 таблетки плацебо. Было проведено 6 последовательных циклов лечения, в течение которых пациентки находились под наблюдением.

При включении в исследование и через 6 мес. у всех пациенток регистрировали рост, массу тела, определяли индекс массы тела (ИМТ), отношение окружности талии и бедер (ОТ/ОБ), которые измеряли с помощью стандартной измерительной ленты. Так как на момент включения в исследование у 40,9% ($n=9$) пациенток был диагностирован неандрогенный фенотип СПЯ (D), динамику клинических проявлений гиперандрогении (акне, гирсутизм) не оценивали.

Определяли концентрацию глюкозы и инсулина плазмы натощак, проводили оценку модели гомеостаза резистентности к инсулину (НОМА-IR). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле:

уровень глюкозы натощак (ммоль/л) \times уровень инсулина натощак (мкЕд/л) / 22,5.

Индекс НОМА-IR в норме составляет менее 3,9 [4].

Ультразвуковое исследование матки и придатков проводили на 3–5-й день после менструации при спонтанном цикле на момент включения в исследование и на 4–7-й день цикла при использовании КОК. Объем яичника рассчитывали по упрощенной формуле для вытянутого эллипсоида ($0,5 \times$ длина \times ширина \times толщина), в норме он не должен превышать 10 см³.

Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифме-

тической и ее стандартной ошибки. Категориальные данные выражали в процентах. Для оценки изменений использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе включения в исследование у 9,1% ($n=2$) пациенток был избыточный вес (см. таблицу).

У 13,6% ($n=3$) пациенток объем яичников варьировал от 7,9 до 9 см³ (фенотип В). У остальных пациенток объем превышал 10 см³. Объем обоих яичников был сопоставим.

Синдром поликистозных яичников является фактором риска снижения толерантности к глюкозе и развития сахарного диабета 2 типа [9].

В соответствии с клиническими рекомендациями «Синдром поликистозных яичников» (2021) [4] пероральный глюкозотолерантный тест был выполнен у 9,1% ($n=2$) пациенток с ИМТ > 25 кг/м². Было выявлено нарушение толерантности к глюкозе и рекомендован прием метформина 500 мг/сут (в дополнение к модификации образа жизни).

Несмотря на то, что средние показатели НОМА-IR были в пределах нормы, у 9,1% ($n=2$) пациенток значение индекса было на верхней границе нормы (диапазон 3,51–3,67).

По мнению ряда авторов, риск развития сахарного диабета 2 типа увеличивается после 30 лет [10]. Низкая частота встречаемости нарушения углеводного обмена у пациенток в нашем исследовании, скорее всего, обусловлена возрастом и отсутствием ожирения.

При анализе менструальной функции на фоне приема КОК у всех (100%) пациенток наблюдалась менструально-подобная реакция.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями приема КОК были головная боль или головокружение (13,6%, $n=3$), тошнота (9,1%, $n=2$) и нерегулярные кровянистые выделения (13,6%, $n=3$) — все они развились в результате ошибок в приеме препарата. В конце 6-го месяца лечения нежелательные явления отсутствовали. Случаев отказа от приема препарата не было.

Увеличение массы тела считается важной и распространенной причиной прекращения приема КОК, несмотря на сохраняющуюся необходимость в терапии и контрацепции [6]. На фоне приема дроспиренонсодержащего КОК через 6 мес. отмечалось снижение ИМТ на 7,45% (по сравнению с исходным уровнем; $p < 0,05$). У всех пациенток ИМТ был в пределах нормальных значений.

Снижение ИМТ у пациенток на фоне приема КОК можно объяснить действием различных факторов: ингибирующим влиянием ДРСП на конверсию преадипоцитов в адипоциты [11], уменьшением задержки жидкости вследствие антиминералокортикоидной активности ДРСП [6]. При этом имело место снижение ОТ/ОБ на 3,7% ($p < 0,05$).

Через 6 мес. использования КОК отмечалось снижение объема левого и правого яичников на 36,86% и 33,62% соответственно ($p < 0,05$). Применение КОК при СПЯ приводит к уменьшению количества и размера фолликулов, и со временем объем яичников уменьшается, секреция тестостерона в яичниках снижается, что потенциально благоприятно влияет на углеводный и липидный обмен [12].

Исследователи сообщают о различном влиянии КОК на метаболизм глюкозы и гомеостаз инсулина. Причем одни свидетельствуют о том, что резистентность к инсулину индуцируется прогестинном, другие предполагают,

Таблица. Характеристики пациенток

Table. Characteristics of participants

Характеристика Characteristics	На этапе включения At baseline	Через 6 мес. After 6 months
ИМТ, м/кг ² / BMI, m/kg ²	22,54±0,43	20,86±0,26*
ОТ/ОБ / WHR	0,81±0,01	0,78±0,01*
Объем яичника, см ³ : Ovary volume, cm ³ :		
левого / left	12,75±0,43	8,05±0,15*
правого / right	13,0±0,54	8,63±0,14*
Глюкоза, моль/л / Glucose, mmol/l	4,95±0,08	4,9±0,07
Инсулин, мкЕд/мл / Insulin, μ U/ml	9,91±0,42	9,52±0,31
НОМА-IR	3,2±1,12	3,06±0,07

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Note. * $p < 0,05$ vs. baseline.

что это связано с эстрогеновым компонентом и что прогестин влияет только на период полураспада инсулина [13]. В нашем исследовании на фоне использования КОК отсутствовали статистически значимые изменения показателей углеводного обмена, в том числе и у тех пациенток, у которых значение НОМА-IR было на верхней границе нормы.

Известно, что ДРСП — единственный прогестин с антиальдостероновой активностью и что он может снижать индуцированную альдостероном резистентность к инсулину [14]. Таким образом, можно предположить, что отсутствие изменений показателей углеводного обмена может быть результатом антиальдостеронового эффекта ДРСП.

Ограничением исследования было отсутствие контрольной группы, включение в исследование пациенток ранней фазы и фазы расцвета репродуктивного периода, отсутствие у них ожирения и выраженных нарушений углеводного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показывают, что нежелательные явления при применении комбинации 20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП у пациенток с СПЯ, не страдающих ожирением, редки и кратковременны. Использование микродозированного дроспиренонсодержащего контрацептива (Димиа®) не только не приводит к увеличению массы тела, но и благоприятно влияет на антропометрические показатели (ИМТ, ОТ/ОБ), что повышает комплаентность. На фоне использования комбинации 20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП у пациенток с СПЯ отмечается достоверное снижение объема обоих яичников. Эта комбинация нейтральна по отношению к углеводному обмену, что позволяет использовать ее у пациенток репродуктивного периода ранней фазы и фазы расцвета с СПЯ, нуждающихся в контрацепции и не заинтересованных в беременности.

Литература / References

- Fornes R., Simin J., Nguyen M.H. et al. Pregnancy, perinatal and childhood outcomes in women with and without polycystic ovary syndrome and metformin during pregnancy: a nationwide population-based study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):30. DOI: 10.1186/s12958-022-00905-6.

2. Brennan L., Teede H., Skouteris H. et al. Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(8):836–848. DOI: 10.1089/jwh.2016.5792.
3. De Melo A.S., Dos Reis R.M., Ferriani R.A., Vieira C.S. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept*. 2017;8:13–23. DOI: 10.2147/OAJC.S85543.
4. Клинические рекомендации. Синдром поликистозных яичников. М.; 2021. [Clinical recommendations. Polycystic ovary syndrome. M.; 2021 (in Russ.)].
5. Adeniji A.A., Essah P.A., Nestler J.E., Cheang K.I. Metabolic Effects of a Commonly Used Combined Hormonal Oral Contraceptive in Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(6):638–645. DOI: 10.1089/jwh.2015.5418.
6. Bitzer J., Paoletti A.M. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Investig*. 2009;29(2):73–78. DOI: 10.2165/0044011-200929020-00001.
7. Li L., Zhang R., Zeng J. et al. Effectiveness and safety assessment of drospirenone/ethinyl estradiol tablet in treatment of PCOS patients: a single center, prospective, observational study. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):39. DOI: 10.1186/s12905-020-00905-x.
8. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41–47. DOI: 10.1093/humrep/deh098.
9. Silva R.C., Pardini D.P., Kater CE. Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, cardiovascular risk and the role of insulin sensitizing agents. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):281–290. DOI: 10.2147/OAJC.S85543.
10. De Melo A.S., Dias S.V., Cavalli Rde C. et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction*. 2015;150(1):R11–R24. DOI: 10.1530/REP-14-0499.
11. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113–125. DOI: 10.1210/en.2010-0674.
12. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod*. 2001;16(7):1527–1535. DOI: 10.1093/humrep/16.7.1527.
13. Coussa A., Hasan H.A., Barber T.M. Impact of contraception and IVF hormones on metabolic, endocrine, and inflammatory status. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(6):1267–1272. DOI: 10.1007/s10815-020-01756-z.
14. Luther J.M. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. *Steroids*. 2014;91:54–60. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.08.016.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сапрыкина Людмила Витальевна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2931-0956.

Нариманова Метанат Рафиговна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0677-2952.

Ибрагимова Джамиля Магомедовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8738-868X.

Контактная информация: Сапрыкина Людмила Витальевна, e-mail: lioudsap@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.01.2022.

Поступила после рецензирования 21.02.2022.

Принята в печать 21.03.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Lyudmila V. Saprykina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2931-0956.

Metanat R. Narimanova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0677-2952.

Dzhamilya M. Ibragimova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8738-868X.

Contact information: Lyudmila V. Saprykina, e-mail: lioudsap@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 27.01.2022.

Revised 21.02.2022.

Accepted 21.03.2022.