



# Эффективность использования метформина в терапии генитального эндометриоза

М.И. Ярмолинская<sup>1, 2</sup>, М.С. Флорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия,

г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность метформина в комбинированной и монотерапии наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

**Дизайн:** открытое проспективное рандомизированное неконтролируемое исследование в параллельных группах.

**Материалы и методы.** 146 пациенток с болевым синдромом, ассоциированным с эндометриозом, в течение 6 месяцев получали один из вариантов терапии: диеногест 2 мг/день (группа 1, n = 32); диеногест 2 мг/день + метформин 1500 мг/день (группа 2, n = 61); диеногест 2 мг/день + метформин 750 мг/день (группа 3, n = 29); метформин 1500 мг/день (группа 4, n = 24). Оценивались выраженность и частота встречаемости дисменореи, диспареунии, хронической тазовой боли (ХТБ) до и после лечения.

**Результаты.** В группе 2 ослабление болевого синдрома отмечено у 85,2% больных НГЭ. При этом в сравнении со стандартной терапией диеногестом уменьшение дисменореи наблюдалось статистически значимо чаще (p = 0,031), а снижение интенсивности ХТБ было более выраженным (p = 0,027). В группе 3 болевой синдром снизился у 75,9% пациенток, в группе 4 — у 66,7%. Статистически значимых различий исходов лечения в группах 3 и 4 с исходами монотерапии диеногестом не обнаружено.

**Заключение.** Сочетанное использование диеногеста (2 мг/день) и метформина (1500 мг/день) позволяет повысить эффективность лечения ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома. Перспективна персонализация патогенетически обоснованной терапии НГЭ с индивидуальным подбором комбинации препаратов и дозы метформина.

**Ключевые слова:** эндометриоз, болевой синдром, диеногест, метформин.

**Вклад авторов:** Ярмолинская М.И. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациенток, проверка критически важного содержания, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Флорова М.С. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, составление базы данных, статистическая обработка и интерпретация данных, написание текста.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Дополнительные разъяснения:** исследование выполнено в рамках работы по теме ФНИ АААА-А19-119030490009-6 «Разработка стратегий диагностики, терапии генитального эндометриоза и опухолей женского репродуктивного тракта».

**Для цитирования:** Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Эффективность использования метформина в терапии генитального эндометриоза. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 62–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-62-67



# Metformin Efficiency in Genital Endometriosis Management

M.I. Yarmolinskaya<sup>1, 2</sup>, M.S. Florova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific and Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott; 3 Mendeleevskaya liniya Str., St. Petersburg, Russian Federation 199034

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Russian Ministry of Health; 41 Kirochnaya St. Petersburg, Russian Federation 191015

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess clinical efficiency of combination therapy with Metformin and Metformin monotherapy in the management of endometriosis genitalis externa (EGE).

**Study Design:** perspective randomised single-arm study in parallel groups.

**Materials and Methods.** 146 patients with pain syndrome associated with endometriosis were treated with one therapy option for 6 months: Dienogest 2mg/d (group 1, n = 32); Dienogest 2mg/d + Metformin 1,500mg/d (group 2, n = 61); Dienogest 2mg/d + Metformin 750mg/d (group 3, n = 29); Metformin 1,500 mg/d (group 4, n = 24). The intensity and prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain (CPP) before and after treatment were evaluated.

**Study Results.** In group 2, pain syndrome became less intensive in 85.2% of EGE patients. Dysmenorrhea reduction was statistically more frequent (p = 0.031), CPP was less intensive (p = 0.027), as compared to the standard Dienogest therapy. 75.9% of group 3 patients and 66.7%

Ярмолинская Мария Игоревна — профессор РАН, д. м. н., профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3686-3605. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. E-mail: [m.yarmolinskaya@gmail.com](mailto:m.yarmolinskaya@gmail.com)

Флорова Маргарита Сергеевна (автор для переписки) — младший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 1480-7599. <https://orcid.org/0000-0003-4569-3827>. E-mail: [fm.sergeevna@gmail.com](mailto:fm.sergeevna@gmail.com)

of group 4 patients had less intensive pain syndrome. There were no statistically significant differences in therapy results between group 3 and group 4 and Dienogest monotherapy.

**Conclusion.** Combination of Dienogest (2mg/day) and Metformin (1,500mg/d) allows boosting the efficiency of therapy of endometriosis-associated pain syndrome. Personalification of pathogen-specific EGE management with individualised selection of a drug combination and Metformin dose is a promising option.

**Keywords:** endometriosis, pain syndrome, Dienogest, Metformin.

**Contributions:** Yarmolinskaya, M.I. — study design; selection, examination and management of patients; review of critically important material; academic editing; approval of the manuscript for publication; Florova, M.S. — thematic publications reviewing; collection of clinical materials; database generation; statistical data processing and interpretation; text of the article.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**Additional notes:** The study was conducted as a part of the work FNI (basic scientific research) AAAA-A19-119030490009-6 “Development of a strategy for diagnosis, therapy of genital endometriosis and female genital tumours”.

**For citation:** Yarmolinskaya M.I., Florova M.S. Metformin Efficiency in Genital Endometriosis Management. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 62–67. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-62-67

## ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — хроническое воспалительное гормонозависимое гинекологическое заболевание доброкачественного течения, характеризующееся наличием ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки. Эндометриодные очаги в большинстве случаев обнаруживаются на брюшине малого таза, яичниках и маточно-крестцовых связках, в ректовагинальной перегородке и пузырно-маточной складке, реже в кишечнике, диафрагме, пупке, перикарде и плевре. У некоторых женщин эндометриоз может протекать бессимптомно, однако зачастую это заболевание становится причиной бесплодия или различных вариантов болевого синдрома, таких как дисменорея, диспареуния, хроническая тазовая боль (ХТБ) [1].

Болевой синдром является одним из самых частых клинических проявлений эндометриоза и крайне негативно влияет на качество жизни, сексуальную функцию, эффективность работы и социальную жизнь женщины. Хирургическое удаление очагов эндометриоза значительно уменьшает болевой синдром [2], однако может быть связано с интра- и постоперационными осложнениями и снижением овариального резерва. Кроме того, после оперативного лечения ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома наблюдается значительная частота рецидивов [3]. Таким образом, ключевую роль в долгосрочном лечении и предупреждении рецидивов эндометриоза играет медикаментозная терапия [4, 5].

Ряд авторов считает, что современные гормональные методы лечения практически не повышают частоту наступления беременности при ассоциированном с эндометриозом бесплодии и направлены преимущественно на уменьшение болевого синдрома [6]<sup>1</sup>. При этом в период, когда пациентки прекращают гормональную терапию заболевания в связи с побочными эффектами или для реализации репродуктивной функции, боли могут возобновиться [6]<sup>2</sup>. Общеизвестно, что эстрогены имеют первостепенное значение в развитии и прогрессировании эндометриоза. Большинство гормональных препаратов, используемых в настоящее время для лечения боли, связанной с эндометриозом, в первую очередь оказывают влияние на подавление секреции эстрадиола яичниками, модулируя гипозэстрогенное состояние [6]. Гормональная терапия первой линии, используемая для лечения ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома, сегодня представлена прогестагенами и агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона<sup>3</sup>.

Однако после первоначального описания предполагаемого патогенеза эндометриоза, сделанного J.A. Sampson [7], знания о молекулярных путях развития заболевания значительно расширились. На основании результатов молекулярных исследований для его лечения было протестировано (*in vitro* и на животных моделях хирургически индуцированного экспериментального эндометриоза) несколько новых лекарственных средств [8].

Одним из этих средств стал бигуанид метформин. Предполагаемый механизм лечебного действия метформина при эндометриозе заключается в снижении активности фермента ароматазы и подавлении пролиферации железистого компонента эндометрия [9]. Поступление холестерина в митохондрии контролируется стероидогенным острым регуляторным белком (англ. Steroidogenic Acute Regulatory protein, StAR), уровень которого в стромальных клетках эндометриодных гетеротопий в 264 раза выше, чем в эутопическом эндометрии [10]. В литературе представлены данные о супрессивном влиянии метформина на продукцию StAR, регулирующего биосинтез эстрогенов [10, 11]. Содержание эстрадиола, циркулирующего в крови, снижается в ответ на повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и это приводит к уменьшению очагов эндометриоза [12].

Кроме того, установлено, что метформин оказывает прямое влияние на стероидогенез в ткани яичников, подавляя выработку ФСГ, прогестерона и эстрадиола в гранулезных клетках [13]. Таким образом, метформин может подавлять эндометриодные гетеротопии за счет ингибирования как овариальной, так и локальной продукции эстрогенов. При использовании метформина зафиксировано увеличение количества рецепторов к прогестерону в клетках карциномы эндометрия [14].

Исходя из известных механизмов действия метформина на процессы стероидогенеза, воспаления и пролиферации, которые играют существенную роль в патогенезе эндометриоза, можно предположить, что данный бигуанид перспективен для патогенетического лечения эндометриоза.

Ранее нами на основании экспериментальной модели эндометриоза на крысах было продемонстрировано

<sup>1</sup> Endometriosis: diagnosis and management. NICE Guideline [NG73]. Published: Sept. 6, 2017. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73> (дата обращения — 01.03.2021).

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Эндометриоз: Клинические рекомендации МЗ РФ. URL: [https://roag-portal.ru/recommendations\\_gynecology](https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology) (дата обращения — 01.03.2021).

уменьшение размеров (61%) или полная резорбция (39%) эндометриoidных имплантатов на фоне применения метформина, причем его эффективность была сопоставима с эффективностью диеногеста — классического прогестагена для лечения эндометриоза, который в настоящее время рассматривается в качестве первой линии терапии заболевания [15].

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность метформина в комбинированной и монотерапии наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое проспективное рандомизированное неконтролируемое исследование в параллельных группах проведено в центре «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (директор НИИ АГиР им. Д.О. Отта — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор И.Ю. Коган) в 2017–2018 гг. Набор пациенток осуществлялся в течение 1,5 года, общая продолжительность работы составила 2 года.

Дизайном исследования предусматривалось сравнение экспериментального лечения ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома метформином в дозе 1500 мг/день «вне инструкции» со стандартной гормональной терапией диеногестом в дозе 2 мг/день, а также схем комбинированного применения стандартной гормональной терапии диеногестом в дозе 2 мг/день с метформином в дозах 750 и 1500 мг/день. Нулевая гипотеза заключалась в утверждении, что использование метформина в терапии ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома не способствует изменению частоты и интенсивности дисменореи, диспареунии и ХТБ.

В исследование были отобраны 146 женщин с ассоциированным с эндометриозом болевым синдромом.

*Критериями включения* являлись:

- подписанное и датированное информированное согласие на применение метформина «вне инструкции» для терапии НГЭ;
- возраст от 18 до 45 лет;
- регулярный менструальный цикл;
- диагноз НГЭ, установленный во время органосохраняющей операции, выполненной лапароскопическим доступом, с последующим гистологическим подтверждением;
- наличие ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома, документально подтвержденное регистрацией одного или нескольких симптомов: дисменореи; болей в области малого таза, не связанных с менструальным циклом; диспареунии.

В исследование *не включались* женщины с ожирением, миомой матки, синдромом поликистозных яичников, сахарным диабетом, гипер- или гипогонадотропной недостаточностью яичников, гиперчувствительностью к любому компоненту используемых препаратов, нарушением функции почек или печени, хроническими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Из 146 участниц исследования были сформированы четыре группы:

- в группе 1 (n = 32; 21,9%) применяли стандартную терапию диеногестом в дозе 2 мг/день;
- группа 2 (n = 61; 41,8%) получала комбинированную терапию в составе 2 мг диеногеста и 1500 мг метформина ежедневно;
- в группу 3 (n = 29; 19,9%) входили пациентки с дефицитом массы тела или отказавшиеся от прохождения пер-

орального глюкозотолерантного теста, которым была назначена комбинированная терапия из 2 мг диеногеста и 750 мг метформина ежедневно;

– к группе 4 (n = 24; 16,4%) относились пациентки с противопоказаниями к назначению гормономодулирующей терапии, планировавшие беременность или воздерживавшиеся от приема гормональных препаратов, у которых проводилась монотерапия метформином в дозе 1500 мг/день.

Распределение женщин в группы 1 и 2 происходило случайным образом. Для рандомизации использовался блочный метод.

Все препараты назначались перорально 1 раз в день. Для уменьшения побочных эффектов метформина в группах 2 и 4 вводился с постепенной титрацией: в дозе 750 мг/день в течение 1-й недели с последующим переходом на 1500 мг/день. Применение терапии в группах пациенток, получавших диеногест или комбинацию диеногеста и метформина, было рекомендовано с 5-го дня менструального цикла. Продолжительность лечения во всех группах составила 6 месяцев.

Обследование включало опрос, сбор акушерско-гинекологического и соматического анамнеза пациенток. В ходе опроса особое внимание уделялось оценке интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Всем пациенткам проводили стандартное физикальное и специальное гинекологическое обследование.

В качестве основного исхода оценивалась динамика дисменореи, диспареунии и ХТБ у больных НГЭ по ВАШ с выделением двух контрольных точек — на этапе включения в исследование и через 6 месяцев терапии.

Для статистического анализа данных было использовано программное обеспечение Jamovi с открытым исходным кодом (Сидней, Австралия). Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. Описание количественных данных с нормальным распределением выполнено с применением среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), данные с распределением, отличающимся от нормального, описаны медианой (Me) и квартилями (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). Для сравнения количественных данных между группами использованы t-критерий Стьюдента и критерий Манна — Уитни, для анализа номинальных данных — критерий хи-квадрат (χ<sup>2</sup>) Пирсона с определением отношения шансов (OR) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (протокол № 80 от 11.10.2016).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клинические характеристики участниц исследования

Возраст включенных в исследование женщин с НГЭ (n = 146) составлял 31,3 ± 6,4 года (от 22 до 44 лет). Все пациентки имели ассоциированный с эндометриозом болевой синдром. Наиболее распространенной являлась дисменорея, отмечавшаяся у 137 (93,8%) больных НГЭ, ее выраженность составляла 6 (4; 8) баллов; 82 пациентки (56,2%) предъявляли жалобы на диспареунию выраженностью 4 (0; 6) балла; 61 (41,8%) — на ХТБ выраженностью 2 (0; 5) балла.

У большинства (n = 133; 91,1%) пациенток ИМТ находился в пределах нормальных значений, у 6 (4,1%) был отмечен

избыток массы тела, у 7 (4,8%) — дефицит массы тела. Средний показатель ИМТ составил  $22,49 \pm 3,26$  кг/м<sup>2</sup>.

Средний возраст наступления менархе —  $12,9 \pm 3,8$  года (от 10 до 16 лет). Средняя продолжительность менструального цикла —  $26,3 \pm 4,4$  дня (от 20 до 38 дней). Регулярный менструальный цикл отмечен у 124 (84,9%) женщин. Среди нарушений менструального цикла ведущими были аномальные маточные кровотечения по типу перименструальных кровянистых выделений (n = 77; 52,7%). Отмечались также олигоменорея (n = 44; 30,1%), межменструальные мажущие кровянистые выделения (n = 25; 17,1%), обильные менструальные кровотечения (n = 7; 4,8%).

**Основные результаты исследования**

После окончания курса лечения частота встречаемости исследуемых проявлений болевого синдрома — дисменореи, диспареунии, ХТБ — статистически значимо уменьшилась во всех группах (p < 0,001) (рис.).

При применении комбинации 2 мг диеногеста с 1500 мг метформина (группа 2) у 85,2% (52/61) больных отмечено уменьшение болевого синдрома: 24 пациентки перестали предъявлять жалобы на боли; у остальных выраженность дисменореи по ВАШ снизилась в 2,6 раза, диспареунии — в 1,3 раза, ХТБ — в 2,5 раза. Применение комбинации 2 мг диеногеста с 750 мг метформина (группа 3) характеризовалось уменьшением болевого синдрома у 75,9% (22/29) больных с полным исчезновением боли у 17 пациенток и ослаблением у 5 женщин, среди которых выраженность дисменореи снизилась в 2,0 раза, диспареунии — в 2,9 раза, ХТБ — в 1,6 раза. В группах пациенток, получавших монотерапию диеногестом в дозе 2 мг/день (группа 1) или метформином в дозе 1500 мг/день (группа 4), болевой синдром уменьшился у 78,1% (25/32) и 66,7% (16/24) женщин соответственно. Болевой синдром в группе 1 перестал беспокоить 19 пациенток, у остальных выраженность дисменореи снизилась в 2,4 раза, диспареунии —

в 3,3 раза, ХТБ — в 1,5 раза. В группе 4 болевой синдром исчез у 9 пациенток, у остальных выраженность дисменореи снизилась в 1,8 раза, диспареунии — в 1,5 раза, ХТБ — в 1,5 раза (см. рис., табл.).

Рис. Изменение частоты встречаемости болевого синдрома на фоне различных видов медикаментозной терапии, %

Fig. Changes in the prevalence of pain syndrome as a result of various therapies, %

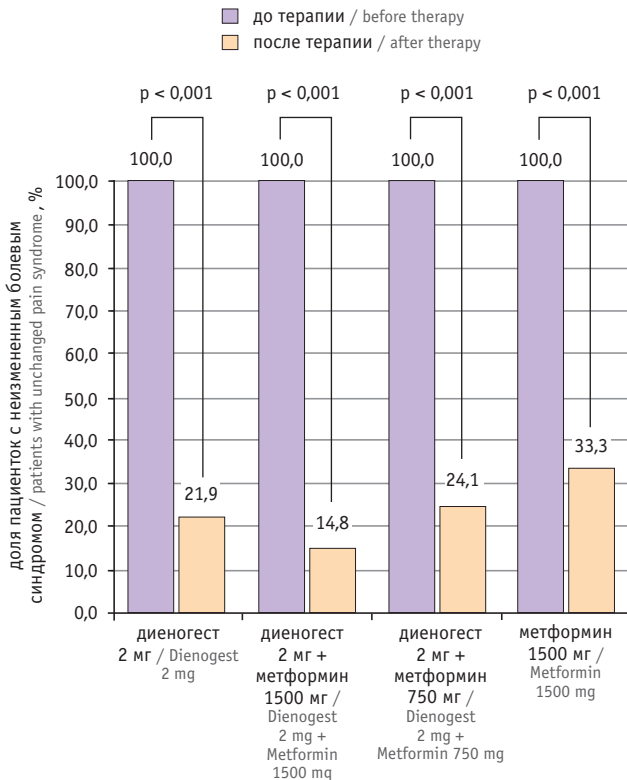


Таблица / Table

**Динамика болевого синдрома у больных наружным генитальным эндометриозом на фоне различных видов медикаментозной терапии, баллы по визуально-аналоговой шкале, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)**

Pain syndrome dynamics in patients with endometriosis genitalis externa as a result of various medication therapies, points of visual analogue scale, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Симптомы / Symptoms	Диеногест 2 мг / Dienogest 2 mg (n = 32)		Диеногест 2 мг + метформин 1500 мг / Dienogest 2 mg + Metformin 1500 mg (n = 61)		Диеногест 2 мг + метформин 750 мг / Dienogest 2 mg + Metformin 750 mg (n = 29)		Метформин 1500 мг / Metformin 1500 mg (n = 24)	
	до лечения / before therapy	после лечения / after therapy	до лечения / before therapy	после лечения / after therapy	до лечения / before therapy	после лечения / after therapy	до лечения / before therapy	после лечения / after therapy
Дисменорея / Dysmenorrhea	7 (4; 8)	2 (0; 5)*	7 (4; 8)	2 (0; 4)*	6 (2; 8)	2 (0; 5)*	5 (2; 5)	2 (0; 5)*
Диспареуния / Dyspareunia	4 (0; 7)	0 (0; 2)*	3 (0; 5)	0 (0; 2)*	4 (1; 4)	0 (0; 2)*	4 (0; 5)	0 (0; 2)*
Хронические тазовые боли / Chronic pelvic pain	3 (0; 4)	1 (0; 3)*	3 (0; 7)	0 (0; 3)*	2 (0; 5)	0 (0; 3)*	1 (0; 5)	1 (0; 3)*

Примечание. Знаком (\*) отмечены статистически значимые различия с исходными данными (p < 0,05).  
 Note. (\*) denotes statistically significant differences vs baseline data (p < 0.05).



При анализе исходов с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона выявлены статистически значимые улучшения у пациенток, получавших комбинированную терапию в составе 2 мг диеногеста и 1500 мг метформина (группа 2), по сравнению с пациентками, получавшими только диеногест в дозе 2 мг/день (группа 1). Уменьшение дисменореи в группе 2 наблюдалось чаще (OR = 2,87; 95%-ный ДИ: 1,07–7,66;  $p = 0,031$ ), а снижение интенсивности ХТБ было более выраженным, чем при монотерапии диеногестом ( $p = 0,027$ ). Однако шансы и степень уменьшения диспареунии в этих группах не имели статистически значимых различий ( $\chi^2 = 0,03$ ;  $p = 0,858$ ).

Статистически значимых отличий исходов лечения в группах 3, 4 от исходов монотерапии диеногестом обнаружено не было, однако небольшой объем выборки не позволяет сделать окончательный вывод о сопоставимой эффективности этих схем.

### Нежелательные явления

На фоне лечения диеногестом в дозе 2 мг/день у 37,5% ( $n = 12$ ) пациенток побочных эффектов не возникло, 59,4% ( $n = 19$ ) женщин отмечали нерегулярные мажущие кровянистые выделения, 12,5% ( $n = 4$ ) предъявляли жалобы на мастодинию, у 3,1% ( $n = 1$ ) появились приливы. При проведении терапии у 12,5% ( $n = 4$ ) больных были обнаружены функциональные образования яичников размерами от 20 до 35 мм. В одном случае пациентка прекратила прием диеногеста в связи с появлением аллергической реакции.

На фоне сочетанного применения 2 мг диеногеста с 1500 мг метформина у 45,9% ( $n = 28$ ) больных побочных эффектов не возникло, 34,4% ( $n = 21$ ) женщин отмечали нерегулярные мажущие кровянистые выделения, 8,2% ( $n = 5$ ) — мастодинию, 6,6% ( $n = 4$ ) — появление приливов. У 8,2% ( $n = 5$ ) пациенток при динамическом наблюдении в течение лечения были обнаружены функциональные кисты яичников размерами от 30 до 42 мм.

В группе, получавшей комбинированную терапию из 2 мг диеногеста и 750 мг метформина, у 17,2% ( $n = 5$ ) пациенток побочных эффектов не возникло, нарушения менструального цикла по типу нерегулярных мажущих кровянистых выделений отмечали 65,5% ( $n = 19$ ) женщин, мастодинию — 17,2% ( $n = 5$ ), у 10,3% ( $n = 3$ ) пациенток при проведении УЗИ органов малого таза были обнаружены функциональные образования яичников размерами до 40 мм.

Среди всех пациенток, получавших метформин в режиме монотерапии или в комбинации с диеногестом (группы 2, 3, 4), 21,1% (24/114) женщин отмечали эпизоды тошноты, металлического привкуса во рту, диспепсических явлений в начале курса лечения, однако данные побочные явления носили транзиторный характер и не явились основанием для отмены терапии.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют статистически значимое уменьшение частоты и выраженнос-

ти ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома на фоне терапии метформином. Высокая эффективность препарата, вероятно, обусловлена его антипролиферативным и противовоспалительным эффектом, влиянием на активность овариальной ароматазы и стероидные половые гормоны.

Комбинированное применение 2 мг диеногеста и 1500 мг метформина у больных НГЭ сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты и интенсивности болевого синдрома. По сравнению с шестимесячным курсом лечения диеногестом в дозе 2 мг/день, сочетанная терапия с включением 1500 мг метформина характеризовалась более частым уменьшением выраженности дисменореи (OR = 2,87; 95%-ный ДИ: 1,07–7,66;  $p = 0,031$ ) и более выраженным снижением интенсивности ХТБ ( $p = 0,027$ ).

Немногочисленные литературные данные также подтверждают перспективность применения метформина в лечении эндометриоза как на экспериментальных моделях [16, 17], так и в клинических исследованиях [18, 19].

Нами впервые разработаны персоналифицированные схемы комбинированного применения диеногеста с метформином в различных дозировках. Комбинация прогестагена с 1500 мг метформина в день продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению со стандартной гормономодулирующей терапией диеногестом в дозе 2 мг/день.

78,9% (90/114) пациенток отметили удовлетворительную переносимость метформина, на фоне его использования не было зафиксировано серьезных побочных эффектов, что подтверждает безопасность использования препарата.

Период наблюдения не позволяет сделать выводы о влиянии метформина на рецидивы эндометриоза. Необходимо проведение дальнейших исследований с увеличением длительности использования препарата для уточнения данных о его эффективности и безопасности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Полученные данные свидетельствуют об обоснованности применения метформина в комбинированной терапии ассоциированного с эндометриозом болевого синдрома. Наиболее эффективно сочетанное использование 1500 мг метформина с 2 мг диеногеста 1 раз в день. При наличии противопоказаний к приему гормональных препаратов может применяться монотерапия метформином в дозе 1500 мг/день, которая также характеризуется статистически значимым уменьшением выраженности болевого синдрома у больных генитальным эндометриозом. В случаях плохой переносимости 1500 мг метформина, дефицита массы тела или отказа от проведения глюкозотолерантного теста возможно использование 750 мг метформина в комбинации с 2 мг диеногеста 1 раз в день.

Перспективным направлением является персонализированная патогенетически обоснованная терапия генитального эндометриоза с индивидуальным подбором комбинации препаратов и дозы метформина.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10(5): 261–75. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255
2. Duffy J.M.N., Arambage K., Correa F.J.S., Olive D., Farquhar C., Garry R. et al.; Duffy J.M.N., ed. *Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 4: CD011031. DOI: 10.1002/14651858.CD011031.pub2

3. Shakiba K., Bena J.F., McGill K.M., Minger J., Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111(6): 1285–92. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181758ec6
4. Ferrero S., Alessandri F., Racca A., Maggiore U.L.R. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil. Steril.* 2015; 104(4): 771–92. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.031

5. Tafi E., Maggiore U.L.R., Alessandri F., Bogliolo S., Gardella B., Vellone V.G. et al. Advances in pharmacotherapy for treating endometriosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015; 16(16): 2465–83. DOI: 10.1517/14656566.2015.1085510
6. Hughes E., Brown J., Collins J.J., Farquhar C., Fedorkow D.M., Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 3: CD000155. DOI: 10.1002/14651858.CD000155.pub2
7. Sampson J.A. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am. J. Pathol.* 1927; 3(2): 93–110.43. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19969738> (дата обращения — 01.03.2021).
8. Barra F., Scala C., Mais V., Guerriero S., Ferrero S. Investigational drugs for the treatment of endometriosis, an update on recent developments. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2018; 27(5): 445–58. DOI: 10.1080/13543784.2018.1471135
9. Soares S.R., Martínez-Varea A., Hidalgo-Mora J.J., Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: A systematic review. *Fertil. Steril.* 2012; 98(3): 529–55. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1120
10. Xu J.-N., Zeng C., Zhou Y., Peng C., Zhou Y.-F., Xue Q. Metformin inhibits StAR expression in human endometriotic stromal cells via AMPK-mediated disruption of CREB-CRTC2 complex formation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(8): 2795–803. DOI: 10.1210/jc.2014-1593
11. Zhao B., Luo J., Yu T., Zhou L., Lv H., Shang P. Anticancer mechanisms of metformin: A review of the current evidence. *Life Sci.* 2020; 254: 117717. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117717
12. Mu N., Xu T., Gao M., Dong M., Tang Q., Hao L. et al. Therapeutic effect of metformin in the treatment of endometrial cancer (Review). *Oncol. Lett.* 2020; 20(5): 156. DOI: 10.3892/ol.2020.12017
13. Iwata N., Hasegawa T., Fujita S., Nagao S., Nakano Y., Nada T. et al. Effect of the interaction of metformin and bone morphogenetic proteins on ovarian steroidogenesis by human granulosa cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018; 503(3): 1422–7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.07.058
14. Zhuo Z., Wang A., Yu H. Metformin targeting autophagy overcomes progesterone resistance in endometrial carcinoma. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294(5): 1055–61. DOI: 10.1007/s00404-016-4148-0
15. Ярмолинская М.И., Петросян М.А., Флорова М.С., Молотков А.С., Денисова А.С., Сулова Е.В. Сравнительная оценка эффективности перспективных препаратов для таргетной терапии эндометриоза на основании экспериментальной модели заболевания. *Гинекология.* 2018; 20(5): 46–51. [Yarmolinskaya M.I., Petrosyan M.A., Florova M.S. et al. Comparative assessment of effectiveness of new drugs for targeted therapy of endometriosis by experimental model. *Gynecology.* 2018; 20(5): 46–51. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.5.46-51
16. Oner G., Ozcelik B., Ozgun M.T., Serin I.S., Ozturk F., Basbug M. The effects of metformin and letrozole on endometriosis and comparison of the two treatment agents in a rat model. *Hum. Reprod.* 2010; 25(4): 932–7. DOI: 10.1093/humrep/deq016
17. Yilmaz B., Sucak A., Kilic S., Aksakal O., Aksoy Y., Lortlar N. et al. Metformin regresses endometriotic implants in rats by improving implant levels of superoxide dismutase, vascular endothelial growth factor, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and matrix metalloproteinase-9. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202(4): 368.e1–8. Epub. 2009 Dec. 29. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.10.873
18. Foda A.A., Aal I.A.A. Metformin as a new therapy for endometriosis, its effects on both clinical picture and cytokines profile. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2012; 17(4): 262–7. DOI: 10.1016/j.mefs.2012.09.001
19. Omer N.A., Taher M.A., Aljebory H.Dh.S. Effect of metformin treatment on some blood biomarkers in women with endometriosis. *Iraqi J. Pharm. Sci.* 2016. 25(1): 28–36. DOI:10.13140/RG.2.2.17301.99042 

Поступила / Received: 12.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 31.03.2021