

Д.Г. Коньков*, Г.Д. Коньков**

*Винницкий
национальный медицинский
университет им. Н.И. Пирогова
**Винницкий городской
клинический родильный дом №1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИРСУТНОГО СИНДРОМА: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУ АНТИАНДРОГЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ (обзор)

Резюме

В статье представлен систематический обзор опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Мы включили РКИ по наиболее назначаемым лекарственным препаратам для лечения гирсутизма и наиболее распространенному итоговому показателю эффективности проведенной терапии, уменьшению баллов по шкале Ферримана-Галлвея (F-G) после 6 месяцев лечения. Семь различных групп препаратов были эффективны при лечении гирсутизма и креативное использование их, в дальнейшем, откроет новые возможности для женщин с гирсутизмом. Этот обзор показывает, что флутамид был более эффективным в снижении показателей по шкале F-G и уменьшению роста волос. Мы пришли к выводу, что терапия гирсутизма флутамидом эффективна и хорошо переносится с меньшими затратами для пациента.

Ключевые слова

Гирсутизм, флутамид, СПКЯ, финастерид, спиронолактон, ципротерона ацетат, метформин.

Гирсутизм характеризуется избыточным ростом терминальных волос в андрогензависимых зонах и встречается у 5-15% женщин [9]. Хотя гирсутизм зачастую рассматривается как эстетическая проблема, он может являться симптомом заболеваний, связанных с избыточной продукцией или активностью андрогенов, а также предиктором низкого качества жизни у женщин, страдающих этими заболеваниями [14]. В то время как не у всех женщин с гиперандрогенией выявляется гирсутизм, у 80-90% гирсутных пациенток диагностируются заболевания, входящие в синдром гиперандрогении, такие как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), синдром HAIRAN (гиперандрогенемия, резистентность к инсулину, acanthosis nigricans), андрогенпродуцирующие опухоли [14]. Вместе с тем гирсутизм может развиваться и в отсутствие гиперандрогенемии («идиопатический гирсутизм» (ИГ)) [5]. Гирсутизм следует отличать от гипертрихоза, который характеризуется избыточным ростом волос, не ограничивающимся андрогензависимыми зонами (гиперандрогенемия

не является его причиной, хотя может усиливать).

В соответствии с причинами, вызывающими избыточное оволосение, различают несколько клинических форм гирсутизма:

- нейроэндокринный: овариальный, надпочечниковый, питуитарный гирсутизм;
- дерматологический или конституциональный: семейный, идиопатический гирсутизм;
- ятрогенный или экзогенный – лекарственно-зависимый гирсутизм.

По степени ассоциированности гирсутизма с другими нарушениями выделяют: собственно гирсутизм; гирсутизм, отягощенный гиперактивным пилосеборейным комплексом (акне, угревая болезнь и т. д.); гирсутизм с нарушениями овуляции; гирсутизм в сочетании с признаками вирилизации.

Половые стероиды, а также некоторые другие факторы могут прямо или опосредованно влиять на сосочки дермы и регулировать рост волос. При этом андрогены являются наиболее важными регуляторами, определяющими тип и распределение роста волос на теле. Под их воздействием волосные фолликулы пушковых волос некоторых зон кожи тела могут начать давать рост терминальным волосам. Кроме того, андрогены пролонгируют фазу анаген (фаза роста волоса) для волос тела и сокращают ее для волос кожи головы [1].

Большинство циркулирующего в крови общего тестостерона образует прочную высокоаффинную связь с секс-стероидсвязывающим глобулином (СССГ). Тестостерон, циркулирующий в свободной форме, и тестостерон, образующий легко диссоциирующую связь с альбумином, формируют биодоступный тестостерон. Таким образом, циркулирующий СССР способен модулировать биодоступность тестостерона и определять клиническую манифестацию избытка андрогенов [6].

Кожа является одним из основных мест образования тестостерона у женщин, у которых 50% этого гормона формируется путем периферической конверсии 17-кетостероидов, таких как дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) и андростендион.

Клиническая манифестация гирсутизма определяется наличием андрогенчувствительных волосяных фолликулов, число которых генетически детерминировано, примерно одинаково у мужчин и женщин и варьируется в зависимости от этнической принадлежности. Чувствительность к андрогенам дериватов кожи обусловлена не только наличием в них андрогеновых рецепторов, но и активностью фермента 5 α -редуктазы, которая обеспечивает периферическую конверсию тестостерона в его более активный метаболит дигидротестостерон [1]. Андрогеновый рецептор является ядерным рецептором, способным стимулировать транскрипцию андрогенрегулируемых генов при взаимодействии с ним тестостерона или дигидротестостерона. Его чувствительность к андрогенам может быть генетически детерминирована и зависит от длины высокополиморфной зоны, состоящей из различного числа повторов тринуклеотидов CAG в 1 экзоне. В нескольких исследованиях было показано, что укорочение ее длины ассоциировано с гирсутизмом. Активность 5 α -редуктазы увеличивается при воздействии факторов роста и андрогенов, в то время как эстрадиол и прогестерон способны ингибировать ее в коже лобковой области и гениталий [1].

Гиперинсулинемия обуславливает гиперсекрецию ЛГ гипофизом. Активация инсулиновых рецепторов в яичниках может напрямую стимулировать секрецию андрогенов их стромой [2]. Гиперинсулинемия повышает активность цитохрома P450, тем самым усиливает синтез андрогенов в тека-клетках и строме поликистозных яичников. Кроме того, инсулин стимулирует ЛГ-зависимый синтез андрогенов в тека-клетках яичников. Имеется предположение о том, что инсулин действует на яичники не только через рецепторы инсулина; но также через рецепторы инсулиноподобных факторов роста-1 (ИФР) [19]. Можно предположить, что ИФР-1, как и инсулин, может оказывать прямое действие на стероидогенные ферменты и влиять на количество рецепторов к ЛГ. Это приво-

дит к усугублению яичниковой гиперандрогении, что клинически проявляется усилением гирсутизма. Кроме того, инсулин подавляет в печени синтез глобулинов, связывающих половые стероиды, что способствует повышению в крови концентрации свободного, биологически активного тестостерона. Это является еще одним фактором, усиливающим избыточный рост волос на андрогензависимых областях тела.

Гиперпролактинемия ассоциирована с гирсутизмом, а у некоторых женщин с СПКЯ отмечается умеренное увеличение уровня пролактина. Предполагается, что пролактин может увеличивать продукцию адреналовых андрогенов за счет ингибирования активности 3 α -гидроксистероиддегидрогеназы, а также непосредственно воздействовать на волосяные фолликулы, за счет присутствия в них его рецепторов [6].

Гирсутизм также может развиваться у женщин с гипотиреозом за счет снижения уровня СССР, продукцию которого печенью стимулируют тиреоидные гормоны. Кроме того, гипотиреоз зачастую сопровождается гиперпролактинемией, которая, как было описано выше, также способствует развитию гирсутизма [6].

Гиперкортицизм является редкой причиной гирсутизма: в том случае, если он связан с увеличением синтеза адреналовых андрогенов, что может наблюдаться при карциноме надпочечника; а также при гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) - АКТГ-зависимой форме синдрома (болезни Иценко-Кушинга, АКТГ-эктопированном синдроме, крайне редко при эктопической продукции кортикотропин-рилизинг гормона).

Общепринятый в настоящее время метод оценки гирсутизма основан на модификации метода, впервые описанного Ферриманом и Голлвеем в 1961 г. Метод представляет собой 4-балльную оценку роста волос в 9 андрогензависимых зонах (верхняя губа, подбородок, грудь, верхняя и нижняя части живота и спины, плечи и бедра). Оценка 0 баллов при этом характеризует отсутствие роста терминальных волос в исследуемой зоне; оценка 1 балл - их минимальное количество; 2 балла - количество волос большее, чем минимальное, но меньшее, чем количество волос у мужчин; 3 балла - количество волос, характерное для мужчин с невыраженным ростом волос; 4 балла - оволосение, характерное для мужчин. Также предложен ряд других методик, основанных на визуальном методе оценки гирсутизма, которые однако не получили широкого распространения. Недостатком визуальных методов оценки гирсутизма является их субъективный характер, вследствие чего они демонстрируют значительную вариабельность в оценках разных исследователей, так же как и в оценках одного исследователя, сделанных в разное время. В большинстве популяций оценка > 6-8

Таблица 1. Причины гирсутизма и рекомендуемые лабораторные исследования

Диагноз	Тестостерон	17-ОГП	ЛГ/ФСГ	Пролактин	ДГЭА-С	Кортизол	Дополнительные исследования
Врожденная гиперплазия коры надпочечников	Норма или повышен	Повышен	Норма/норма	Норма	Норма или повышен	Норма или снижен	МРТ, гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперренинемия, проведение пробы с АКГГ
СПКЯ	Норма или повышен	Норма	Норма или повышен ЛГ/снижен или норма ФСГ	Норма или повышен	Норма или повышен	Норма	УЗИ, ановуляция, нарушения менструального цикла, уровень липидов, глюкозы
Опухоль яичника	Повышен	Норма	Норма/норма	Норма	Норма	Норма	УЗИ, КТ, СА-125
Опухоль надпочечника	Повышен	Норма	Норма/норма	Норма	Повышен	Норма или повышен	УЗИ, КТ
Действие препаратов	Норма	Норма	Норма/норма	Норма	Норма	Норма	
ИГ	Норма	Норма	Норма/норма	Норма	Норма	Норма	
Семейный гирсутизм	Норма	Норма	Норма/норма	Норма	Норма	Норма	

Примечания: 17-ОГП - 17α-гидрооксипрогестерон, ЛГ - лютеинизирующий гормон, ФСГ - фолликулостимулирующий гормон, МРТ - магнитно-резонансная томография, УЗИ - ультразвуковое исследование, КТ - компьютерная томография.

балов по шкале Ферримана-Голлвея характеризует гирсутизм, за исключением монголоидной расы, у представительниц которой оценка > 2 баллов говорит о его наличии [8].

Определение биохимической гиперандрогении должно быть основано на исследовании уровней общего тестостерона, СССГ и дегидроэпиандростерон-сульфата. Хотя, клиницисты не рекомендуют определять уровни андрогенов при легкой форме изолированного гирсутизма (8-15 баллов по шкале Ферримана-Голлвея) в связи с тем, что вероятность наличия заболевания, которое бы требовало изменения предполагаемой тактики ведения пациентки, крайне мала [5]. Однако не все ученые согласны с этими рекомендациями из-за того, что не наблюдается корреляции между выраженностью гирсутизма и уровнем андрогенов в крови (табл.1).

Принимая во внимание традиционную тактику при клиническом менеджменте гирсутичного синдрома, представляется актуальной разработка подходов, обеспечивающих при указанной патологии более полную реализацию терапевтического потенциала. При этом, является важным формулирование принципов, обеспечивающих оптимизацию лечения гирсутизма с учетом степени вероятного негативного влияния последствий на качество жизни пациенток. При длительном течении ГС значительно увеличивается риск развития ССЗ (атеросклероз и острый ишемический инфаркт миокарда, артериальная гипертензия), а также онкологических заболеваний репродуктивных органов (аденокарцинома).

Согласно рекомендациям Эндокринологического общества, лечение гирсутизма назначают в случаях его значимости для пациентки. При этом возможно использование двух методов терапевтического воздействия: косметического, который,

включает депиляцию и топическое воздействие препаратов, и системной медикаментозной терапии. В клинической практике зачастую используется комбинация этих методов.

Особое внимание клиницистов должны заслуживать также молодые пациентки с гирсутизмом, у которых избыточное оволосение способствует формированию комплекса неполноценности, проявляющегося гаммой нейропсихических реакций, депрессией, конфликтами в семье, что отражается на их социальной активности и снижает трудоспособность. Исходя из вышеизложенного, становится очевидным, что оптимизация эффективной терапии гирсутизма с учетом коррекции метаболических нарушений, является актуальной медико-социальной проблемой [6].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) снижают овариальную продукцию андрогенов за счет подавления продукции лютеинизирующего гормона. Кроме того, эти препараты увеличивают продукцию СССГ печенью, снижают продукцию андрогенов надпочечниками, препятствуют связыванию андрогенов с их рецепторами. Большинство прогестинов, входящих в состав в КОК, являются дериватами тестостерона и обладают некоторой андрогенной активностью. Некоторые прогестины, в том числе ципротерона ацетат и дроспиренон, не являются производными тестостерона и действуют как антагонисты андрогеновых рецепторов. При этом дроспиренон обладает менее выраженной антиандрогенной активностью (3 мг дроспиренона эквивалентны 1 мг ципротерона ацетата) [5].

Аналоги гонадотропинрилизинг гормона вследствие снижения секреции гонадотропинов (так называемая «медикаментозная кастрация») подавляют продукцию овариальных андрогенов и применяются для лечения гирсутизма. Однако

эти препараты дороги, не влияют на продукцию надпочечниковых андрогенов и могут требовать терапии эстрогенами для предотвращения потери костной массы. По этой причине, рекомендуется применять эти препараты только у пациенток с выраженной овариальной гиперандрогенией, например при стромальном текоматозе [5].

Инсулинсенситайзеры, такие как метформин и тиазолидиндионы, увеличивают чувствительность периферических тканей к инсулину, снижают уровни циркулирующих андрогенов посредством снижения уровня инсулина и, возможно, за счет прямого действия на стероидогенез. Инсулинсенситайзеры достоверно значительно уменьшают рост волос в андрогензависимых зонах, однако менее эффективны по сравнению с антиандрогенами и не рекомендуются как самостоятельная терапия гирсутизма [5].

В современных условиях, привлекает внимание терапия гирсутизма препаратами антиандрогенов, которые блокируют рецепторы в тканях-мишенях. При этом эффект не зависит от причины гирсутизма будь то повышенная секреция андрогенов или нарушение их тканевой рецепции и метаболизма. Такой подход к лечению является практически универсальным, поскольку эффект в этом случае не зависит от причины гиперандрогении. С этой целью широко применяются стероидные и нестероидные антиандрогены. Стероидные антиандрогены обладают выраженной гестагенной активностью и могут проявлять другие гормональные свойства. Напротив, нестероидные антиандрогены обнаруживают высокую селективность антиандрогенного действия без сопутствующей гормональной активности, вследствие чего их называют «чистыми» антиандрогенами.

К антиандрогенам, применяемым для лечения гирсутизма, относятся ципротерона ацетат, спиронолактон, финастерид, флутамид. Ципротерона ацетат ингибирует андрогеновые рецепторы и в меньшей степени – активность 5 α -редуктазы. Спинонолактон является антагонистом альдостерона, обеспечивает дозозависимое ингибирование андрогеновых рецепторов и активности 5 α -редуктазы. Монотерапия спиронолактоном может сопровождаться нарушениями менструального цикла. Финастерид ингибирует активность 5 α -редуктазы. Флутамид является «чистым» антиандрогеном и обеспечивает дозозависимое ингибирование андрогеновых рецепторов, эффективен в отношении гирсутизма в суточных дозах 250-500 мг.

Приказом МОЗ Украины № 654 от 04.10.2006 г. утверждены соответствующие дополнения в инструкцию по медицинскому применению флутамида (препарат Флутафарм®, ПАО «Фармак») с целью лечения женщин с функциональной гиперандрогенией, которая сопровождается на-

рушениями овариально-менструального цикла, гирсутизмом, синдромом склерополикистозных яичников и бесплодием.

Целью данного обзора литературы, явилось изучение клинической эффективности и безопасности антиандрогена - флутамида при лечении гирсутного синдрома у женщин.

Исследуемый препарат является нестероидным препаратом с антиандрогенным действием. У женщин с гиперандрогенными состояниями, что сопровождаются бесплодием и нарушениями овариально-менструального цикла, флутамид блокирует патогенное влияние эндогенных андрогенов на яичники и другие репродуктивные органы, а также на гипоталамо-гипофизарную систему.

Флутамид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 2 часа после перорального приема. Быстро метаболизируется с образованием активного метаболита – 2-гидроксифлутамида и других веществ. Период полувыведения составляет 5 – 6 часов. Элиминируется в основном с мочой. За 2 суток из организма выводится 91%, за 3 суток – 98% введенной дозы.

В данном систематическом анализе мы попытались объединить рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых отразились современные мировые тенденции в лечении гирсутизма нестероидным препаратом с антиандрогенным действием – флутамидом (табл. 2).

Мы попытались обсудить важные аспекты адекватности терапии, при помощи существующей доказательной базы для более широкого использования медикаментозного лечения флутамидом, которое может обеспечить больший клинический эффект в будущем, для женщин с клинически-манифестированным гирсутизмом.

В более ранних исследованиях L. Falsetti et al. [1999] проводился сравнительный анализ клинической эффективности финастерида и флутамида при лечении, на протяжении 12 месяцев, гирсутного синдрома у 46 пациенток с СПКЯ и ИГ. Финастерид, в суточной дозе 5 мг, снизил показатели шкалы Ферримана - Галлея на 31,4% в случаях СПКЯ и на 34,2% в ИГ, диаметр волос на 27,0-34,1% при СПКЯ и на 29,6-37,9% при ИГ. В свою очередь, флутамид (250 мг/сутки), уменьшил балльные показатели по шкале F-G на 56,7% при СПКЯ и на 50,9% при ИГ, сузил диаметр волос на 50,3-60,0% при СПКЯ и 47,7-56,5% при ИГ. Флутамид не вызывал изменений гормонального фона, в то время как финастерид повышал уровень тестостерона на 40% при СПКЯ и на 60% при ИГ, снижал показатели 3 α - андростендиола глюкуронида на 66,7% при СПКЯ и на 69,5% при ИГ. Сухость кожи отмечалась при терапии флутамидом (67,3%) и финастеридом (23,6 %). Таким образом, по результатам исследо-

Таблица 2. Обзор основных РКИ по лечению гирсутизма флутамидом [14]

Автор	Дизайн	Кол-во пациенток	Режим назначений	Результат после 6 месяцев терапии	Изменения по шкале Ферримана - Галлея
Moggetti et al. 2000	ДС/ПК	40	Спиронолактон (100 мг/сутки) vs. Флутамид (250 мг/сутки) vs. Финестрид (5 мг/сутки) vs. placebo	Спиронолактон = Флутамид = Финестрид > placebo*	Спиронолактон: 16,9→10 (-40,8%) Флутамид: 17,5→11,1 (-36,6%) Финестрид: 18,4→13 (-29,3%)
Muderris et al. 2000	С	70	Флутамид (250 мг/сутки) vs. Финестрид (5 мг/сутки)	-	Флутамид: 17,8→6 (-66,3%) Финестрид: 19,1→4,2 (-25,7%)
Erenus et al. 1994	С	20	Спиронолактон (100 мг/сутки) vs. Флутамид (500 мг/сутки)	Спиронолактон = Флутамид *	Спиронолактон: 19,8→13,2 (-33,3%) Флутамид: 21,2→13 (-38,7%)
Gambineri et al. 2006	ПК	80	Метформин (1700 мг/сутки) vs. Флутамид (500 мг/сутки) vs. Метформин + Флутамид vs. placebo	Placebo = Метформин < Флутамид Placebo = Метформин < Метформин + Флутамид *	Метформин: 13→10,9 (-16,2%) Флутамид: 14,6→8,4 (-42,5%) Метформин + Флутамид: 14,5→7,9 (-45,5%)
Taner et al. 2002		84	Флутамид (250 мг/сутки) vs. Флутамид + E2 0,035 мг/CPA 2 mg	Флутамид = Флутамид + E2/CPA**	Флутамид: 18,95→14,5 (-23,7%) Флутамид + E2/CPA: 19,9→15,6(-21,9%)
Falsetti and Gambera 1999		46	Флутамид (250 мг/сутки) vs. Финестрид (5 мг/сутки)	-	Флутамид: 17,3→12,7 (-26,6%) Финестрид: 16,1→12,8 (-20,5%)

Примечания: ДС - двойное слепое исследование; ПК - плацебо-контролируемое исследование; С - слепое исследование; E2 - этинилэстрадиол; CPA - ципротерона ацетат; ** достоверная сравнительная оценка после терапии F-G баллы; * достоверная сравнительная оценка снижение F-G.

ваний L. Falsetti et al. [1999] следует признать, что оба препарата были эффективны в лечении гирсутизма как при СПКЯ так и при ИГ, но флутамид был более эффективен, чем финастерид. Меньшую эффективность финастерида по сравнению с флутамидом на гирсутизм авторы связывают с различными факторами: увеличение общего тестостерона может иметь прямое влияние на ткани-мишени; финастерид имеет ограниченное действие на 5α-редуктазы 1 типа, которые являются более активными агентами терапии гирсутизма, а также финастерид может быть не в состоянии сократить продукцию дигидротестостерона до порогового значения, что оказывается неэффективным на аппарат волоса фолликулов [10].

Franca Fruzzetti et al. [1999] в своем исследовании оценивали эффективность терапии финастеридом и флутамидом. По итогам проведенного исследования авторы пришли к выводу, что у пациенток, принимающих вышеприведенную терапию значительно сократилось количество баллов по гирсутизму в соответствии с шкалой F-G, - 45% для финастерида (5 мг/сутки) и - 53% для флутамида (250 мг/сутки). Процент снижения балльных показателей гирсутизма индуцированного различными видами медикаментов был схожим, несмотря на различные механизмы действия [20].

РКИ, проведенное P. Moggetti et al. [2000] показало, что после 6 месяцев лечения у всех пациенток (n=40), принимающих спиронолактон, флутамид и финастерид обнаружили уменьшение диаметра волоса, без статистически значимых различий между группами (-11,7±5,6%, -18,0±6,1%, и -12,6±6,7% соответственно). Оценки F-G также были снижены у женщин, получающих антиандрогены, опять же без различий между группами (-41,0±5,5%, -38,9±7,2%, и -31,6±3,7% соответственно). В группе плацебо показатели по изменению диаметра волоса (-1,4±5,2%), а оценка по F-G (15,4±3,7%) соответственно [11].

В то время как некоторые исследования показали, что флутамид является более эффективным, чем спиронолактон или финастерид при лечении гирсутичного синдрома у женщин, недавние исследования показали, что флутамид может иметь и ряд дополнительных благоприятных эффектов при СПКЯ, такие, как - снижения висцерального жира и улучшения липидного профиля. Единственный распространенный побочный эффект флутамида - сухость кожи в связи с сокращением продукции кожного жира. Кроме того, у пациентов, применяющих данный препарат, функции печени следует тщательно контролировать в течение долгого времени [17].

Согласно исследованиям Castelo-Branco et al. [2009], у пациенток после терапии флутамидом (250 мг/сутки), отмечалось значительное прогрессивное уменьшение гирсутизма, по шкале F-G, после 6 месяцев лечения с максимальным эффектом в 12 месяцев, который сохранялся на протяжении 84 месяцев наблюдения. Исследование включало, сравнительный анализ клинической эффективности монотерапии флутамидом и комбинированной терапии (флутамид + комбинированные оральные контрацептивы (КОК)) среди 83 пациенток с гирсутным синдромом. Результаты показали значительное прогрессивное снижение гирсутизма после 6 месяцев лечения по сравнению с начальными показателями ($p < 0,001$). В 6, 12, 24, 48 и 84 месяцев после лечения показатели гирсутизма (по шкале F-G) у больных, получавших только флутамид (250 мг/сутки), достоверно снижались на 36,8%, 45,5%, 48,3%, 51,1% и 49,5% соответственно, в то время как у пациентов, получавших флутамид + КОК аналогичные показатели уменьшались на 38,8%, 46,6%, 48,8%, 51,9% и 53,3%. В общей сложности у 40,96% женщин были представлены один или несколько побочных эффектов во время последующего обследования. Среди побочных эффектов отмечались боли в животе (14,45 %), метеоризм (18,1 %), тошнота (10,8 %), рвота (9,6 %), диарея (6,0 %), сухость кожи (12,0 %) и головная боль (10,8 %). Как и ожидалось, увеличение веса и головная боль были более частыми среди женщин, принимающих комбинированную терапию [15].

В проведенном исследовании 73,5% женщин, получивших флутамид (250 мг/сутки) были полностью удовлетворены результатами терапии, после 6 месяцев лечения, а остальные пациентки оценивали свою терапию, как удовлетворительную в некоторой степени. Кроме того, среди пациенток, которые продолжили терапию флутамидом на 84-й месяце, почти девять из 10 женщин считают себя довольными результатами лечения, а остальные оценивали лечение в 6-9 баллов из 10. Многие аспекты, относящиеся к удовлетворению, относились к эффективности флутамида по отношению к прекращению роста волос [15].

Некоторые исследователи сообщали аналогичную эффективность, но с более низкой частотой побочных эффектов при более низких дозах флутамида. Кроме того, Ibanez et al. [2010] сообщили также об эффективности сверхмалых доз (62,5 мг флутамида) с добавлением сенситайзеров инсулина [16].

В проведенном исследовании С. Castelo-Branco и М. Cancelo [2010] было показано, что у пациенток с СПКЯ или ИГ, при лечении тремя дозами флутамида (125, 250 и 375 мг) в сочетании с трехфазным КОК (этинилэстрадиол/левоноргестрел) в течение 12 месяцев, все дозы флутамида вызывали значительное снижение балльных оце-

нок по гирсутизму, акне и себорее по сравнению с плацебо. Сравнительный анализ эффективности флутамида и флутамид + КОК, показывает, что оба режима терапии являются подобными по эффективности и безопасности при лечении гирсутизма. У женщин с олигоменореей, нуждающихся в контрацепции, дополнительная терапия КОК приводила к лучшим результатам, чем монотерапия флутамидом в обеспечении регулярных циклов, но добавление КОК не улучшало эффективности препарата [9].

Другие исследования показывают, что флутамид (250 мг/сут.) более эффективен, чем финастерид (5 мг/сут.) по темпам уменьшения роста волос [9]. В последующем долгосрочном исследовании пациентки с гиперандрогенией получили флутамид, в качестве монотерапии, в дозе 250 мг/сутки и в составе комбинированной терапии с фиксированной дозой КОК, содержащего 0,020 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела для лечения гирсутизма. Результаты, у пациентов получавших терапию флутамидом, показали прогрессивное уменьшение баллов по гирсутизму после 6 месяцев лечения с максимальным эффектом на 12-м месяце.

По сравнению с метформином спиронолактон снижает баллы гирсутизма ОШ 1,3 (ДИ: 0,03-2,6), аналогичный результат для флутамида составлял – ОШ 5,0 (ДИ: 3,0-7,0). При применении спиронолактона или финастерида в сочетании с КОК ОШ 1,7 (ДИ: 0,1-3,3), а, при режиме терапии - флутамид + метформин - ОШ 4,6 (ДИ: 1,3-7,9), что значительно превосходит монотерапию КОК и метформина соответственно. Флутамид за 6 месяцев вызывал снижение балльных показателей гирсутизма почти до нормальных диапазонов, а за тот же период у женщин, получавших спиронолактон, отмечалось снижение показателей гирсутизма по шкале F-G только у 30% [9].

Политерапия в виде низких доз антиандрогенных препаратов (пиоглитазон 7,5 мг/сутки, флутамид 62,5 мг/сутки, метформин и КОК) у 38 пациенток с СПКЯ, в течение 30 месяцев не сопровождалось изменением массы тела или минеральной плотности костной ткани, по данным исследования Ibanez L et al. [2010], но это было связано с заметным повышением чувствительности к инсулину ($p < 0,00001$), с потерей висцерального жира (в среднем на - 27%; $p < 0,00001$) и с уменьшением толщины медиальной интимы в сонной артерии (- 0,16 мм; $p < 0,00001$). Аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза и уровень лактатдегидрогеназы несколько снизились в течение 30 месяцев. Таким образом, низкие дозы политерапии пиоглитазоном, флутамидом, метформином и КОК были эффективны у молодых женщин с СПКЯ на фоне гиперинсулинемии, при избытке андрогенов, без изменения веса тела или минеральной плотности костной ткани [16].

В работе M. Murat Inal et al. [2005] по сравнительному исследованию эффективности флутамида (250 мг/сутки) и спиронолактона+Диане35 при ИГ у 80 пациенток на протяжении 9 месяцев было показано, что не было никаких статистически значимых различий в модифицированных баллах по шкале Ферримана-Голлвея (F-G) между двумя группами (n=80). Однако, большее снижение модифицированных баллов F-G наблюдалось в группе, где женщины принимали флутамид 250 мг/сутки (n=40) в первые 10 суток цикла (от 19,93±4,31 до 15,58±4,28). Также не было никаких различий между двумя группами в отношении гормональных профилей, в том числе сывороточного ФСГ, ЛГ, свободного тестостерона, 17-ОГП и ДГЭА-С. Никаких серьезных побочных эффектов, в том числе и признаков гепатотоксичности не наблюдалось ни в одной группе [12].

Исследования Enrico Carmina и Rogerio A. Lobo [2002] показывали, что флутамид, в дозе 250 мг/сутки, также эффективен и при лечении акне на фоне гиперандрогении. Данная терапия позволяет снизить балльную оценку по акне примерно на 60% и улучшить качество жизни у 75% пациентов (n=48). Эти результаты статистически не отличались от результатов, полученных при использовании ципротерона ацетат (CPA). Хотя исследования по CPA были более многочисленны, чем по флутамиду, данные были вполне сопоставимы [8].

В исследовании U. Blume-Peytavi и S. Hahn [2008] было установлено, что терапия флутамидом, более эффективна, чем финастеридом в лечении гирсутизма у больных СПКЯ (n=80). Рандомизированное контролируемое исследование по сравнению низких доз флутамида, финастерида, кетоконазола и эстрадиола с CPA в лечении 66 пациенток с гирсутизмом показало, что флутамид и эстрадиол с CPA наиболее клинически эффективны и хорошо переносятся пациентками [7].

В систематическом обзоре Brian A. Swiglo et al. [2008] было показано, что в 3 исследованиях по сравнению клинической эффективности антиандрогенов с метформинном: в одном был протестирован спиронолактон и в двух - флутамид. Метаанализ этих 3 исследований показали, что пациентки, которые принимали антиандрогены, имели значительно более низкие оценки по гирсутизму по шкале F-G, чем метформин (- 3,7; ДИ от - 6,8 до - 0,6), но I²=80%. Флутамид, в предложенных исследованиях имел более выраженный клинический эффект (- 5,0; ДИ от - 7,0 до - 3,0; I²=0%) чем спиронолактон (- 1,3; ДИ от - 2,6 до - 0,03). Метаанализ двух исследований показали, что пациенты, получавшие комбинированную терапию (флутамид и метформин), имели значительно более низкие балльные оценки гирсутизма по F-G, чем пациенты, получавшие метформин в качестве монотерапии (-4,6; ДИ от -7,9 до -1,3; I²=40%) [5].

Согласно трудам A. Gambineri [2004] добавление флутамида к низкокалорийной диете достоверно приводит к снижению уровня андрогенов, может также действовать через ингибирование биосинтеза андрогенов. Экспериментальные исследования, проведенные на тканях яичника крыс обнаружили, что флутамид снижает содержание цитохрома P450, 17α-гидроксилазы которые участвуют в синтезе андрогенов. Тенденция к большему снижению уровня тестостерона, особенно в группе комбинированной терапии, а также селективное восстановление андростендиона, связано с флутамидом и позволяют предположить, что флутамид оказывает двойное действие. Это подтверждают и уменьшением уровня ДГЭА-С, с другой стороны, значительно уменьшаются показатели холестерина, в то время как в сочетании метформина + флутамид приводит к увеличению уровня холестерина. Данный аспект очень важен, поскольку андрогены принимают непосредственное участие в регуляции уровня холестерина и метаболизма липопротеинов [13].

Ebru Dikensoy et al. [2009] проводили исследование гепатотоксичности флутамида среди 214 больных с гирсутизмом на протяжении 3 месяцев после начала лечения, используя гипотезу, что гепатотоксичность иногда может возникнуть в терапевтических дозах (750-1500 мг/сутки). Проводился мониторинг уровней в сыворотке аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Из 214 женщин, 117 имели диагноз СПКЯ и 97 имели идиопатический гирсутизм (ИГ). Гирсутизм оценивали с помощью модифицированного метода по шкале Ферримана-Голлвея в начале и в конце лечения. АЛТ и АСТ уровни были измерены в начале лечения и через 3, 6, 9 и 12 месяцев. В результате проведенного исследования не наблюдались увеличения АСТ и/или АЛТ в каждой из групп. Не было получено иных данных о гепатотоксичности у любой из 214 гиперандрогенных женщин, принимающих флутамид в течение 1 года. Авторы пришли к выводу, что флутамид в дозе 125 или 250 мг в сутки является безопасным препаратом для длительного лечения гирсутичного синдрома при СПКЯ и ИГ [18].

K.A. Martin et al. [2008] провели исследование потенциального влияния на плод антиандрогенных препаратов. Итогом данного исследования, явилось заключение о том, что спиронолактон, CPA, флутамид, бикалутамид, финастерид не должны использоваться женщинами детородного возраста или женщинами в пременопаузе, если они не сочетаются с безопасным методом контрацепции из-за их потенциального влияния феминизации на плода мужского пола [4, 20].

Препарат Флутафарм® (флутамид), таблетки по 0,25 г производства ПАО «Фармак» существует на украинском фармацевтическом рынке более 10

лет и, единственный на Украине, где в показаниях определено то, что препарат предназначен для лечения женщин с гирсутизмом, функциональной гиперандрогенией, которая сопровождается нарушениями овариально-менструального цикла, СПКЯ и бесплодием [1, 3, 4]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования препарата Флутафарм® открывают широкие перспективы для использования данного препарата в практике эндокринной гинекологии.

По результатам работы Т.Ф. Татарчук с соавт. [2009], после проведенного лечения Флутафармом (450 мг/сутки) у 16 пациенток (32%) отмечено снижение значения гирсутного числа ниже 20 баллов. Среднее значение гирсутного числа при этом до лечения составляло (23,5±2,3) балла, после лечения – (20,6±1,9) балла ($p < 0,05$). Восстановление регулярного менструального цикла отмечено у 38 (76%) женщин, из них двухфазного менструального цикла – у 16 (32%) пациенток (на основании данных ультразвукового и результатов гормонального исследования). В результате исследования гормонального гомеостаза у всех женщин выявлено: достоверное снижение показателя средней концентрации свободного тестостерона в сыворотке крови ($p < 0,05$); тенденцию к повышению средней концентрации прогестерона через 1 мес. после окончания лечения. При исследовании концентрации ЛГ в сыворотке крови у всех пациенток до и после проведенного лечения Флутафармом, достоверной разницы не отмечено – соответственно (12,3±4,5) mIU/ml и (16,4±3,7) mIU/ml. У 16 (32%) женщин с двухфазным менструальным циклом выявлено достоверное повышение средних показателей прогестерона после лечения [3].

Из побочных эффектов Флутафарма отмечены: незначительная тошнота – у 5 (10%) пациенток, болезненное нагрубание молочных желез – у 4 (8%), у 2 (4%) – головная боль [3].

Исходя из исследования В.Я. Голоты [2005], уменьшение гирсутного числа, вследствие терапии Флутафармом происходило в первую очередь за счет андрогензависимых участков (околососковая зона, белая линия живота, подбородок). Помимо уменьшения гирсутного числа следует отметить, что под влиянием предложенной терапии происходили структурные изменения волос, они становились более тонкими и мягкими. После отмены препарата в течение месяца существенных изменений по отношению к выраженности гирсутизма не происходило. Главным критерием эффективности лечения Флутафармом, являлась нормализация менструального цикла. Восстановление менструального цикла наблюдались у 40 (80%) больных. При проведении исследования гормонального баланса было отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня общего тестостерона

в сыворотке крови с 5,13±1,35 нмоль/л до начала лечения и до 2,28±0,97 нмоль/л в конце лечения. Через месяц после прекращения лечения Флутафармом, было незначительное, статистически недостоверное ($p > 0,1$) его повышение до 2,97±0,83 нмоль/л. Также наблюдалось увеличение уровня прогестерона с 0,35±0,03 нмоль/л до 1,97±0,35 нмоль/л в конце лечения. Более существенное увеличение уровня прогестерона в сыворотке крови наблюдалось у женщин с восстановленным двухфазным менструальным циклом. Во вторую фазу менструального цикла уровень прогестерона составлял 21,74±4,11 нмоль/л в конце лечения, и 17,95±2,71 нмоль/л через месяц после прекращения лечения [1].

Открытое клиническое исследование было проведено Резниковым А.Г. с соавт. [2010] на 100 пациентках с СПКЯ, периферической и смешанной формами гиперандрогении, с нарушениями менструального цикла и гирсутным синдромом. В соответствии с исследованием пациентки основной группы (n=50) получали Флутафарм®, таблетки по 0,25 г, в суточной дозе 375 мг (1/2 таблетки три раза в сутки) в течение 3-6-9 месяцев лечения. Исследование показало, что через 3 месяца применения Флутафарма происходило незначительное снижение андрогенов в крови. Через 6 месяцев отмечалось достоверное снижение уровней андрогенов в крови на фоне лечения Флутафармом. Результаты исследования в течение 6 и 9 месяцев не имели достоверных различий. После терапии Флутафармом в течение 3 месяцев нормализация менструального цикла наблюдалась у 78% больных (n=50). При этом отмеченные положительные изменения ультразвуковых признаков СПКЯ (у 49% женщин наблюдалось уменьшение толщины капсулы яичника), отмечено уменьшение необходимого количества гонадотропинов почти в 1,5 раза по сравнению с пациентками, не получавшими терапию Флутафармом [21].

Таким образом, нестероидный препарат с антиандрогенным действием Флутафарм® (флутамид), производства ПАО «Фармак» имеет хорошую клиническую эффективность в снижении выраженности гирсутного синдрома, которая статистически достоверна по отношению к другим препаратам (спиронолактон, финастерид, СРА и КОК). Для флутамида, в терапевтических дозах, характерны отсутствие побочных реакций и токсических проявлений, хорошая переносимость. Предварительное назначение Флутафарма (флутамида), для лечения ановуляции при СПКЯ, способствовало более эффективному восстановлению фертильного потенциала у женщин. Обращает на себя внимание, что данный препарат можно использовать, как в качестве монотерапии, так и в схеме комбинированного лечения.

Список использованной литературы

1. Голота В.Я. Результаты клінічного дослідження препарату Флутафарм, таблетки по 0,25 г виробництва ВАТ «Фармак» у пацієнток із синдромом склерополікістозу яєчників. - К., 2005. - 18 с.
2. Захарова Н.Н., Дворянский С.А. Синдром поликистозных яичников / Н.Н. Захарова, С.А. Дворянский // Вятский медицинский вестник. - 2010. - №2. - С. 3-8.
3. Лечение гиперандрогении как причины нарушения репродуктивного здоровья женщины / Т.Ф. Татарчук, И.Ю. Ганжий, Е.И. Березовская, Т.В. Шевчук // Здоровье женщины. - 2009. - №6(42). - С. 118-122.
4. Татарчук Т.Ф. Оценка эффективности и переносимости препарата Флутафарм, таблетки по 0,25 г производства ОАО «Фармак» у пациенток с синдромом поликистозных яичников: открытое, параллельное исследование. - К., 2005. - 16 с.
5. Antiandrogens for the Treatment of Hirsutism: A Systematic Review and Metaanalyses of Randomized Controlled Trials / Brian A. Swiglo et al. // J Clin Endocrinol Metab. - 2008. - Vol.93(4). - P. 1153-1160.
6. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline / Helena J Teede et al. // The Medical Journal of Australia. - 2011. - Vol.195 (6). - P. S65-S113.
7. Blume-Peytavi U., Hahn S. Medical treatment of hirsutism / U. Blume-Peytavi, S. Hahn // Dermatologic Therapy. - 2008. - Vol.21. - P. 329-339.
8. Carmina E., Lobo R.A. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women / E. Carmina, R.A. Lobo // Clinical Endocrinology. - 2002. - Vol.57. - P.231-234.
9. Castelo-Branco C., Cancelo M. Comprehensive clinical management of hirsutism / C. Castelo-Branco u M. Cancelo // Gynecological Endocrinology. - 2010. - Vol.26(7). - P.484-493.
10. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism / L. Falsetti et al. // Fertility and Sterility. - 1999. - Vol.72. - N.1. - P. 41-46.
11. Comparison of Spironolactone, Flutamide, and Finasteride Efficacy in the Treatment of Hirsutism: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial / P. Moghetti et al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2000. - Vol. 85. - N.1. - P. 89-94.
12. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus Diane 35 in the treatment of idiopathic hirsutism: a randomized controlled study / M. Murat Inal et al. // Fertility and Sterility. - 2005. - Vol. 84. - N. 6. - P. 1694-1697.
13. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome / Alessandra Gambineri et al. // Clinical Endocrinology. - 2006. - Vol.60. - P. 241-249.
14. Koulouri O., Conway G. S. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women / O. Koulouri, G. S. Conway // Clinical Endocrinology. - 2008. - Vol.68. - P. 800-805.
15. Long-term safety and tolerability of flutamide for the treatment of hirsutism / C. Castelo-Branco et al. // Fertility and Sterility. - 2009. - Vol.91. - N.4. - P. 1183-1187.
16. Low-dose pioglitazone, flutamide, metformin plus an estro-progestagen for non-obese young women with polycystic ovary syndrome: increasing efficacy and persistent safety over 30 months / Ibanez L. et al. // Gynecological Endocrinology. - 2010. - Vol.26(12). - P. 869-873.
17. Moghetti P., Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism / P. Moghetti V. Toscano // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2006. - Vol. 20. - N.2. - P. 221-234.
18. The risk of hepatotoxicity during long-term and low-dose flutamide treatment in hirsutism / Ebru Dikensoy et al. // Arch Gynecol Obstet. - 2009. - Vol.279. - P. 321-327.
19. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Human Reproduction. - 2004. - Vol.19. - No.1 - P. 41-47.
20. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects / F. Fruzzetti et al. // Fertility and Sterility. - 1999. - Vol.71. - N.3. - P. 445-451.
21. Use of the androgen receptor antagonist for the enhancement of the gonadotrophic inductors of ovulation action in rats with polycystic ovaries / A.G. Reznikov, Ye.N. Boris, N.D. Nosenko, et al. // Int. J. Phys. Pathophys. - 2010. - Vol.1. - N1. - P. 53-64.

Надійшла до редакції 10.01.2014

THE MODERN ASPECTS OF MEDICAL TREATMENT OF HIRSUTISM: COMPARISONS BETWEEN DIFFERENT ANTIANDROGENS
D.G. Konkov, G.D. Konkov

Summary

A systematic review of published randomized controlled trials (RCTs). We included RCTs that tested commonly prescribed pharmaceutical treatments for hirsutism and the most common outcome measure, a decrease in Ferriman-Gallwey (F-G) score for hirsutism after 6 months of treatment. Seven different drug groups result in improvement in hirsutism and creative use of these will open new options for women with hirsutism. This review shows that flutamide was more effective in reducing of F-G score, and hair growth. We conclude that if flutamide is administered it may represent an effective and well tolerated treatment with reduced cost for the patient.

Keywords: hirsutism, flutamide, PCOS, finasteride, spironolactone, cyproterone acetate, metformin.