

Оптимизация лечения хронической гиперандрогенной ановуляции у пациенток с эндокринным бесплодием на фоне синдрома поликистозных яичников

Е.Н. Борис^{1,2,4}, Л.Н. Онищик^{2,3,4}, А.В. Сотниченко^{1,4}

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

³Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

⁴Центр доказательной медицины кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье представлены результаты клинического исследования терапевтической эффективности и безопасности препарата Флутафарм® (ПАО «Фармак»), содержащего флутамид, в котором приняли участие 86 пациенток с синдромом склерополикистозных яичников (СПКЯ) с нарушениями менструального цикла и гирсутизмом. Исследования проводили в два этапа: клиничко-лабораторное обследование (в течение менструального цикла) и лечение (3–6–9 мес). Пациентки, соответствовавшие критериям включения, получали антиандрогенный препарат Флутафарм® (ПАО «Фармак»), содержащий флутамид, в суточной дозе 125 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес. Исследование подтвердило, что применение флутамида для лечения СПКЯ, который сопровождается нарушениями цикла и гирсутизмом, способствует более эффективному восстановлению фертильного потенциала у женщин.

Ключевые слова: гирсутизм, синдром склерополикистозных яичников, нарушение менструального цикла, хроническая гиперандрогенная ановуляция, антиандрогены, флутамид.

Гиперандрогения (ГА) – общее проявление эндокринных нарушений у женщин, которое характеризуется избыточной продукцией андрогенов надпочечниками или яичниками, но может быть результатом повышения локальной тканевой чувствительности к циркулирующим андрогенам. Избыток андрогенов влияет на различные ткани и системы органов, вызывая клинические проявления от акне и гирсутизма до явно выраженной вирилизации (табл.3). ГА наблюдается у 5–15%, а по некоторым данным у 30% женщин популяции [3, 4].

Гиперандрогенное состояние (ГАС) у женщин обусловлено повышенным уровнем мужских половых гормонов в организме и зачастую вызваны:

- гиперсекрецией андрогенов яичниками и/или надпочечниками;
- повышенной чувствительностью тканевых рецепторов органов-мишеней (яичников, кожи, волосных фолликулов и др.) к андрогенам;
- снижением секреции секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ) на фоне гипотиреоза, поражений печени, интоксикации или комбинацией обозначенных этиологических факторов.

Наиболее часто ГАС диагностируют при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), адреногенитальном, метабо-

лическом синдроме, заболеваниях щитовидной железы, гиперпролактинемии и пр. (табл. 2).

Андрогены – группа стероидных гормонов, молекула которых содержит 19 углеродных атомов: тестостерон, дигидротестостерон, андростендион, ДГЭА (дегидроэпиандростерон), ДГЭА-С (дегидроэпиандростерона сульфат) и др.

Регуляция синтеза андрогенов осуществляется:

В яичниках:

ЛГ.

ФСГ.

Внутрияичниковыми факторами роста (ИФР, ЭФР).

В надпочечниках:

АКТГ.

Классификация ГА:

- Надпочечниковая (адреногенитальный синдром).
- Яичниковая (СПКЯ).
- ГА при нарушении рецепции и обмена андрогенов в коже.
- Смешанная (57–58%).

Основные отличия яичниковой ГА от надпочечниковой ГА:

• Всегда нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, ановуляции, характерная особенность яичниковой ГА – бесплодие.

- Тестостерон >N (сильный андроген).
- Симптомы ГА выражены более сильно.

• Диагностика: тестостерон >N, андростендион >N, прогестерон во II фазу <N, ЛГ/ФСГ >2, ЛГ>N, УЗИ, лапароскопические, морфологические признаки СПКЯ, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

Согласно Консенсусу ESHRE/ASRM (Rotterdam PCOS Consensus, 2003) при условиях исключения вышеперечисленных патологий, которые сопровождаются ГАС, СПКЯ диагностируют при наличии двух из трех критериев:

- клинические или биохимические признаки ГА;
- хроническая олиго/ановуляция;
- поликистозные изменения яичников (известные, стандартные для СПКЯ УЗИ-критерии).

На основании новых критериев диагностики СПКЯ выделяют различные фенотипы:

- ГА и хроническая ановуляция;
- ГА и СПКЯ при сохранении овуляторных циклов;
- хроническая ановуляция и СПКЯ на фоне отсутствия клиничко-лабораторных симптомов ГАС.

Таким образом, на сегодняшний день мы имеем три наиболее характерных фенотипических варианта ГАС:

Источники синтеза андрогенов у женщины
(превращение андростендиола в тестостерон)

В яичниках 20%	В надпочечниках 20%	Периферический метаболизм прегормонов (андростендион) 60%
Клетки овариальной стромы	Клетки сетчатой зоны	Печень
Хилусные клетки		Жировая ткань
Клетки внутренней теки		Кожа

Таблица 2

Клинико-лабораторные проявления ГАС у женщин

Гормональный профиль	Симптомы ГА	Репродуктивные и гинекологические симптомы	Метаболические и онкологические нарушения
↑ ЛГ/ФСГ, ↑ уровень андрогенов, ↑ уровень эстрогенов, ↑ уровень ПРЛ, ↓ уровень СССГ, гиперинсулинемия (ГИ), инсулинорезистентность (ИР)	акне, гирсутизм, себорея, алопеция, acantosis nigricans, стрии	нарушения менструального цикла (НМЦ): аменорея, олиго-, опсоменорея, гиперполименорея; ановуляция, бесплодие, невынашивание беременности; гиперплазия эндометрия	метаболический синдром: ожирение, нарушение фибринолиза, дислипидемия, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь; онкориски: рак яичников, рак тела матки

– Классический вариант СПКЯ (ГАС + хроническая ановуляция).
– Овуляторный вариант СПКЯ (ГАС + ПКЯ на фоне овуляторных циклов).

– Идиопатические ГАС (ГАС на фоне овуляторных циклов и отсутствия СПКЯ).

Однако практический опыт свидетельствует, что наибольший дискомфорт и психологическую травму у женщин с ГАС вызывают именно гиперандрогенные дерматопатии.

Гирсутизм. Волосяной фолликул секретирует кожное сало, а также отвечает за рост волоса. Степень, распространение и прогрессирование оволосения детерминировано расовым, семейным, генетическим и гормональным факторами. Различают два типа волос: пушковый (лануго) и терминальный. Пушковые волосы тонкие, короткие и не пигментированы. Густые и пигментированные волосы на лобке, в подмышечных впадинах, на груди, лице и других, чувствительных к андрогенам частях тела, рассматриваются как концевой волос. С повышением уровня андрогенов, которые пролонгируют ростовую фазу волоса, множество пушковых волос в андрогензависимых зонах трансформируется в концевой волос – развивается гирсутизм. Гирсутизм отмечается у 70–80% женщин с ГА. Для оценки степени выраженности гирсутизма и эффективности проводимой терапии используют шкалу Ferriman–Gallwey (1961) и ее модификации [4, 10, 17].

Суммарное количество баллов (гирсутное число) – от 1 до 7 – характеризует нормальное оволосение, от 8 до 12 баллов – пограничное, между нормальным и избыточным, более 12 баллов – гирсутизм. Сумма баллов выше 8, по данным некоторых авторов, выше 12, позволяет установить диагноз гирсутизм [4, 7, 23]. Для регистрации гирсутизма в повседневной практике можно использовать шкалу Барона (1974), согласно которой выделяют три степени гирсутизма:

I степень, слабая (+):

- оволосение белой линии живота;
- оволосение верхней губы;
- оволосение околососковых полей.

II степень, средняя (++):

- три признака I степени;
- оволосение подбородка;
- оволосение внутренней поверхности бёдер

III степень, сильная (+++):

- три признака II степени;
- оволосение груди;

- оволосение спины;
- оволосение ягодиц;
- оволосение плеч.

Акне. Появление или обострение акне связано с избыточной секрецией кожного сала (себум) и закупоркой волосяного фолликула отшелушивающимся эпителием на фоне ГА. Размножение и восстановление патогенности *Propionibacterium acnes*, гидролиз триглицеридов себума под действием бактериальной липазы до глицерола и свободных жирных кислот способствуют воспалению фолликула. Различают следующие стадии развития акне:

- невоспалительное поражение: закрытый комедон, открытый комедон;
- воспалительное поражение: папула, пустула, узелок.

Генетически детерминированные различия в чувствительности волосяного фолликула к андрогенам обуславливают вариабельность клинических проявлений ГА. У женщин с акне уровень тестостерона крови может быть таким же высоким, как у женщин с гирсутизмом, но без акне [1, 4, 19].

Андрогенная алопеция. Примерно у 15% женщин репродуктивного возраста с манифестацией алопеции и отсутствием других проявлений избытка андрогенов диагностируют гиперандрогенемию. Обычно выпадение или прореживание волос отмечается на макушке и в теменной области, но иногда принимает диффузный характер. При тяжелых формах ГА с вирилизацией наблюдается типичное облысение по мужскому типу с потерей волос в височных областях.

Развитие алопеции у женщин в отсутствие ГА может быть обусловлено генетической предрасположенностью, потерей массы тела, анемией, тиреоидной дисфункцией, недостаточным питанием, а также применением лекарственных препаратов [4, 26].

Вирилизация. Проявляется гипертрофией клитора, огрубением голоса (барифонией), атрофией грудных желез, выраженным гирсутизмом, андрогенной алопецией, маскулинизацией, тяжелой гиперандрогенемией на фоне гипертекоза, классической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), андрогенпродуцирующих опухолей яичников или надпочечников. Развитие вирильного синдрома следует подозревать также при быстром прогрессировании проявлений ГА с тяжелой олигоменореей или аменореей.

Нарушения менструального цикла. ГА приводит к серьезным дефектам функционального состояния репродуктивной системы женщины: примерно 50–70% случаев аномалий

Оценка степени гирсутизма в каждой из 19 указанных зон (шкала Ferrimana–Gallwey)

Расположение	Баллы	Проявления
1 верхняя губа	1	Единичные волосы у внешней границы
	2	Маленькие усики у внешней границы
	3	Усики, распространяющиеся до середины от внешней границы
	4	Усики, достигающие до средней линии
2 подбородок	1	Несколько рассеянных волос
	2	Рассеянные волосы с небольшими скоплениями
	3–4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое соответственно
3 бакенбарды	1	Несколько нетерминальных волос
	2	Много нетерминальных волос
	3	Терминальные волосы на поверхности лица
	4	Терминальные волосы с распространением на нижнюю челюсть
4 шея	1	Единичные волосы на шее
	2	Много волос на шее
	3–4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое соответственно
5 грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	С наличием волос на средней линии
	3	Слияние этих областей с покрытием на 3/4
	4	Полное покрытие
6 лопатки	1	Единичные рассеянные волосы
	2	Гораздо большее количество, но рассеянное
	3–4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое соответственно
7 поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	С небольшим латеральным распространением
	3–4	Три четверти покрытия или полное покрытие соответственно
8 ягодицы	1–2	Несколько или больше волос внизу ягодиц
	3–4	Распространение сверху ягодиц, легкое или тяжелое соответственно
9 верх живота	1	Единичные волосы на средней линии
	2	Гораздо больше волос, но все еще по средней линии
	3–4	Половинное или полное покрытие соответственно
10 низ живота	1	Единичные волосы на средней линии
	2	Полоска волос по средней линии
	3	Лента волос по средней линии
	4	Перевернутый V-образный рост
11 паховая область	1	Лобковые волосы распространены до паховой зоны
	2	Несколько волос ниже паховой зоны
	3–4	Полное покрытие ниже паховой зоны, легкое или тяжелое соответственно
12 перианальная область	1	Волосы окружают анальное отверстие
	2	Волосы распространяются на внутреннюю поверхность бедра
	3–4	Внутренняя поверхность бедра и ягодицы, легкое или тяжелое соответственно
13 плечо	1	Редкие волосы, не распространенные более, чем на четверть поверхности конечности
	2	Более чем 1, но покрытие неполное
	3–4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое соответственно
14 предплечье	1–4	Соответствует описанию плеча
15 бедро	1–4	Соответствует описанию плеча
16 голень	1–4	Соответствует описанию плеча
17 стопа	1	Единичные волосы на дорзальной поверхности стопы
18 пальцы стопы	1–2	Несколько или больше волос соответственно на большом пальце
	3–4	Несколько или больше волос соответственно на других пальцах
19 пальцы рук	1	Несколько волос на проксимальных фалангах, дорзальная поверхность
	2	Больше волос на проксимальных фалангах, дорзальная поверхность
	3	Несколько волос на средних фалангах, дорзальная поверхность
	4	Больше волос на средних фалангах, дорзальная поверхность

менструального цикла, 60–74% эндокринного бесплодия и 21–32% невынашивания беременности связаны с нарушением секреции и метаболизма андрогенов.

Клинические проявления менструальной дисфункции включают олиго-, аменорею, меноррагию, метроррагию, предменструальный синдром, болевой синдром, нарушения фертильности. Степень нарушения менструальной функции варьирует от спорадических эпизодов олиго-овуляции и ановуляции до аменореи [2, 4, 16].

Обычно у женщин с овуляторной дисфункцией на фоне гиперандрогемии наблюдается нормальное или запоздалое менархе, которое сопровождается нерегулярными менструациями и эпизодами аменореи. У значительного количества пациенток с ГА сохраняются регулярные менструации (с интервалом около 4 нед), но выявляется сниженная овуляторная функция, пролонгированная фолликулиновая фаза, недостаточная лютеиновая фаза цикла, ановуляция. Необходимо исключить влияние ожирения, нарушений пищевого поведения (анорексия, булимия), гиперпролактинемии, гипоталамической дисфункции – состояний, ассоциирующихся с тяжелой менструальной дисфункцией в отсутствие ГА [5, 13, 22].

СПКЯ представляет собой одну из наиболее распространенных форм эндокринопатий, которая приводит к ГА и ановуляторному бесплодию (R.A. Lobo, 2000; R. Pasquali et al., 2000). Частота встречаемости СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 5% до 10%, развивается СПКЯ в период менархе или вскоре после него. Симптоматический комплекс (ожирение, гирсутизм, аменорея и большие яичники) впервые был описан 70 лет назад, впоследствии он получил название синдрома Штейна–Левенталя, по фамилиям авторов. За последние годы эпонимическое обозначение синдрома сменилось на клиничко-патогенетическое – СПКЯ. При этом, если раньше эта патология считалась достаточно редкой, то в настоящее время ее принято относить к разряду чрезвычайно распространенных и поэтому социально-значимых эндокринных болезней. Несмотря на высокую частоту данных заболеваний и многолетнюю историю их изучения, проблемы этиологии, патогенеза, лечения синдрома до конца не разрешены [20, 24].

Диагноз СПКЯ можно устанавливать не только при наличии триады признаков (гирсутизм, нарушение менструального цикла, бесплодие), но и при наличии двух или более симптомов, характеризующих СПКЯ.

Большое значение в диагностике СПКЯ придается изменениям структуры яичников, выявленным с помощью УЗИ. Например: сочетание ГА с морфологическими признаками овариального поликистоза яичников на фоне регулярных по ритму менструаций, но ановуляторных по незрелости фолликулов; сочетание менструальной дисфункции с УЗ-признаками поликистоза яичников, но в отсутствие ГА; сочетание менструальной дисфункции с ГА, но в отсутствие явных УЗ-признаков поликистоза яичников [6, 9, 15].

УЗ-признаками поликистозных яичников считаются наличие 10 и более фолликулов диаметром 2–8 мм, а также увеличение объема яичников более 10 см³. При наличии доминантного фолликула (10 мм и более) или желтого тела, УЗИ следует повторить во время следующего менструального цикла [18, 25].

У 95% женщин с СПКЯ отмечается относительное повышение содержания ЛГ по отношению к ФСГ, что сопровождается повышением индекса соотношения ЛГ/ФСГ ≥ 2 [4, 8, 27].

При лечении СПКЯ преследуются две основные цели: во-первых, лечение гирсутизма, акне, нарушений менструального цикла, а во-вторых – оценка и уменьшение факторов риска развития ассоциированных с ГА заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые и онкозаболевания и т.д.). Для лечения ГАС применяют антиандрогенные препараты, которые делятся на стероидные (КОК и препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с прогестинами-антиандрогенами) и нестероидные (флутамид, финастерид и др.) [11, 14, 28]. Первые нестероидные антиандрогены были открыты около 35 лет тому назад в группе замещенных карбоксамидов.

В последнее время для лечения ГАС у женщин в клинической практике особый интерес вызывает применение антиандрогена флутамида, который не проявляет никакой сопутствующей гормональной активности, является высокоселектив-

Таблица 4

Динамика гормональных показателей у пациенток с ХГА на фоне комплексной антиандрогенной терапии (пациентки с СПКЯ – основная группа)

Исследуемые гормоны	Показатели нормы	До лечения	После 3 мес лечения	После 6 мес лечения
ЛГ, мЕ/мл	2,39–6,60	15,9	10,86	6,59*
ФСГ, мЕ/мл	3,85–8,78	6,2	6,0	4,2*
ЛГ/ФСГ	1,5–2,0	>2,5	1,81	1,57*
Тестостерон общий, нг/мл	0,130–1,08	4,28нг/мл	2,98	1,07*
Тестостерон свободный, нг/мл	1,2–6,6	7,8	6,3	5,7
ДГЭА-С, мкг/дл	95,8–511,7	520,0	495,0	481,0*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 5

Динамика гормональных показателей у пациенток с ХГА на фоне антиандрогенной терапии (пациентки с СПКЯ – контрольная группа)

Исследуемые гормоны	Показатели нормы	До лечения	После 3 мес лечения	После 6 мес лечения
ЛГ, мЕ/мл	2,39–6,60	14,4	12,26	11,18*
ФСГ, мЕ/мл	3,85–8,78	6,1	6,0	5,59
ЛГ/ФСГ	1,5–2,0	>2,36	2,04	2,0*
Тестостерон общий, нг/мл	0,13–1,08	3,52	3,08	1,27*
Тестостерон свободный, нг/мл	1,2–6,6	7,9	6,8	5,9*
ДГЭА-С, мкг/дл	95,8–511,7	649,0	543,0	478,0*

Примечание: * – $p < 0,05$.

ным блокатором андрогенных рецепторов. Флутамид – антиандрогенный препарат нестероидной структуры, который блокирует рецепторы андрогенов в клетках-мишенях и останавливает развитие биологических эффектов эндогенных андрогенов. Препараты флутамида еще недавно были зарегистрированы в Украине исключительно для лечения рака предстательной железы у мужчин. Для лечения гиперандрогенных состояний у женщин, которые сопровождаются нарушениями менструального цикла и бесплодием, препараты флутамида ранее не применяли. В научных исследованиях была доказана терапевтическая эффективность Флутафарма® (ПАО «Фармак») в лечении ановуляции, восстановлении менструального цикла и фертильности при экспериментальном бесплодии гиперандрогенного происхождения, по поводу чего были получены соответствующие патенты на изобретение. Таким образом, применение флутамида у женщин является приоритетом украинской науки. В отделе эндокринологии репродукции и адаптации ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» под руководством академика НАМН Украины, члена-корреспондент НАН Украины, проф. А.Г. Резникова была экспериментально обоснована целесообразность использования нестероидного антиандрогенного средства флутамида для преодоления андрогенной блокады яичников. После проведения клинических испытаний под руководством члена-корреспондента НАМН Украины, проф. Т.Ф. Татарчук (ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины») и проф. В.Я. Голоты (Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца) были расширены терапевтические показания к применению флутамида, а именно – для нормализации менструальной функции у женщин с ГА. Мы предположили, что преодоление андрогенной блокады овуляции с помощью нестероидных антиандрогенов (флутамида) позволит повысить эффективность контролируемой овариальной стимуляции (КОС) при ановуляторном бесплодии гиперандрогенного происхождения, что и было доказано в ходе последних исследований [2].

Приказом Минздрава Украины (№ 654 от 04.10.2006 г.) медицинская инструкция по применению Флутафарма® дополнена показаниями в новой терапевтической области: лечение ГАС у женщин.

При СПКЯ флутамид приводит к значительному уменьшению гирсутизма и очищению кожи лица и спины от акне (Р.А. Манушарова, Э.И. Черкезова, 2004). У большинства женщин с СПКЯ препарат вызывает восстановление менструального цикла, приводит к снижению концентрации ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ. Флутамид не влияет на уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола (De Leo, 1988), но в то же время значительно снижает содержание тестостерона, андростендиона и ДГЭА-С. В связи с этим считается, что флутамид не только блокирует рецепторы андрогенов, но и влияет на синтез андрогенов в надпочечниках [12, 21].

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности использования в комплексной терапии антиандрогенного препарата Флутафарм® (ПАО «Фармак»), содержащего флутамид, у пациенток с хронической гиперандрогенной ановуляцией и эндокринным бесплодием на фоне СПКЯ.

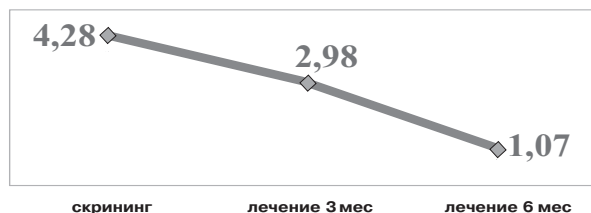


Рис. 1. Динамика уровня тестостерона в плазме крови пациенток основной группы на разных этапах исследования

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование мы проводили среди пациенток, которые проходили обследование и лечение в гинекологическом отделении и женской консультации Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины (КГЦРПМ), который является клинической базой Украинского государственного института репродуктологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика.

Отбор пациенток проводили на основании критериев включения/исключения при условии получения информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст женщины – репродуктивный, от 18 до 40 лет; диагноз – эндокринное бесплодие на фоне СПКЯ с нарушениями менструального цикла по типу опсо-, олиго- или аменореи и синдромом гирсутизма. Проявления гирсутизма – гирсутное число больше 12 по шкале Ferrimana–Gallwey, степень выраженности гирсутизма определяли по шкале Барона. Пациентки, которые принимали участие в исследовании, были с яичниковой формой ГА.

Критерии исключения:

- беременность, лактация;
- гиперчувствительность к исследуемому препарату;
- ГА опухолевого генеза;
- использование гормональных контрацептивов;
- декомпенсированные формы сердечно-сосудистых заболеваний;
- нарушение функций печени, почек, щитовидной железы;
- серповидноклеточная анемия;
- рак грудной железы, рак эндометрия;
- сахарный диабет;
- герпетическая инфекция;
- сопутствующие заболевания или острые состояния, наличие которых могло существенно повлиять на результаты исследования;
- необходимость приема других лекарственных препаратов;
- участие в любом другом клиническом исследовании.

Скрининговые исследования включали: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и определение показателей гемодинамики, гормональный профиль, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, определение уровня тестостерона в плазме крови и оценку выраженности гирсутного синдрома по шкале Ferrimana–Gallwey и шкале Барон.

В I (основную) группу исследования входили 48 пациенток с хронической гиперандрогенной ановуляцией и эндокринным бесплодием на фоне СПКЯ. Эти пациентки получали антиандрогенный препарат Флутафарм®, содержащий флутамид, в суточной дозе 125 мг (1/2 таблетки трижды в сутки во время или после еды) в комплексе с комбинированным препаратом, содержащим 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата – ЦПА в течение 3–6–9 мес.

Во II (контрольную) группу вошли 38 пациенток, которые получали комбинированный препарат, содержащий 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ЦПА в течение 3–6–9 мес.



Рис. 2. Динамика уровня тестостерона в плазме крови пациенток контрольной группы на разных этапах исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки, которые принимали участие в исследовании, соответствовали критериям включения. Их средний возраст составил 29 лет; им всем был установлен диагноз эндокринного бесплодия на фоне СПКЯ на основании показателей уровня половых гормонов крови, УЗ-признаков с наличием гирсутизма или лабораторно подтвержденной гиперандрогемии; гирсутное число по шкале Ferrimana–Gallwey составило более 12 баллов. Уровень тестостерона в крови пациенток до лечения составил в среднем $4,28 \pm 0,53$ нмоль/л.

Наше исследование показало, что через 6 мес проводимой комплексной терапии эндокринного бесплодия на фоне СПКЯ, содержащей флутамид, определялось достоверное снижение показателей уровней исследуемых гормонов, уменьшение гирсутного числа и улучшение УЗ-признаков СПКЯ, что приведено в табл. 3–5.

Комплексная терапия эндокринного бесплодия на фоне СПКЯ, содержащая флутамид, имела положительный эффект в отношении проявлений гирсутного синдрома. У пациенток основной группы до лечения III степень гирсутизма выявлена у 28 пациенток (14,6%), после лечения – у 7 пациенток (14,6%); II степень гирсутизма – у 13 пациенток (27,1%) до лечения, после лечения – у 23 пациентки (47,9%); I степень гирсутизма выявлена у 7 пациенток до лечения (14,6%) и у 18 пациенток (42,1%) после лечения.

У пациенток контрольной группы до лечения III степень гирсутизма выявлена у 22 пациенток (57,9%), после лечения – у 8 пациенток (21,1%); II степень гирсутизма – у 10 пациенток (26,3%) до лечения, после лечения – у 14 пациенток (36,8%); I степень гирсутизма выявлена у 6 пациенток до лечения (15,8%) и у 16 пациенток (42,1%) после лечения.

Результаты динамики уровня тестостерона в плазме крови пациенток основной группы после комбинированной антиандрогенной терапии флутамидом представлены на рис. 1.

Результаты динамики уровня тестостерона в плазме крови пациенток контрольной группы после антиандрогенной терапии представлены на рис. 2.

**Оптимізація лікування хронічної гіперандрогенної ановуляції у пациенток з ендокринним безпліддям на фоні синдрому склерополікістозних яєчників
О.М. Борис, Л.М. Онищик, Г.В. Сотніченко**

У статті наведені результати клінічного дослідження терапевтичної ефективності та безпеки препарату Флутафарм® (ПАТ «Фармак»), що містить флутамід, в якому взяла участь 86 пациенток з синдромом склерополікістозних яєчників (СПКЯ) з порушеннями менструального циклу і гирсутизмом. Дослідження проводили у два етапи: клініко-лабораторне обстеження (протягом менструального циклу) і лікування (3–6–9 міс). Пациентки, що відповідали критеріям включення, отримували антиандрогенний препарат Флутафарм® (ПАТ «Фармак»), що містить флутамід, у добовій дозі 125 мг 3 рази на добу протягом 6 міс. Дослідження підтвердило, що застосування флутаміду для лікування СПКЯ, який супроводжується порушеннями циклу і гирсутизмом, сприяє більш ефективному відновленню фертильного потенціалу у жінок.

Ключові слова: гирсутизм, синдром склерополікістозних яєчників, порушення менструального циклу, хронічна гіперандрогенна ановуляція, антиандрогени, флутамід.

Полученные данные свидетельствуют о достаточной эффективности комплексной антиандрогенной терапии, в состав которой входит флутамид в отношении уменьшения степени косметических проявлений ГА (гирсутизма), а также в возобновлении менструального цикла при СПКЯ. Флутамид хорошо переносился пациентами. Переносимость препарата оценивали на основании данных объективного осмотра пациенток, лабораторного обследования до начала и после окончания курса лечения, а также данных субъективных ощущений пациенток. Данные лабораторного обследования (общий анализ крови, уровни общего белка, глюкозы, креатинина, уровни трансаминаз) также достоверно не выходили за пределы нормы. Побочных эффектов при проведении клинического исследования не выявлено.

ВЫВОДЫ

Антиандрогенный препарат Флутафарм® (ПАО «Фармак»), содержащий флутамид, разрешен к использованию для лечения женщин с функциональной гиперандрогенией, которая сопровождается нарушениями менструального цикла и/или бесплодием. Наше исследование подтвердило, что использование комплексной антиандрогенной терапии, в состав которой входит Флутафарм® (флутамид, ПАО «Фармак»), способствует более эффективному лечению гирсутизма, нарушений менструального цикла и повышению фертильного потенциала у женщин. Кроме того, пациенткам, которые в данное время не планируют беременность, мы рекомендовали продолжить прием антиандрогенного препарата, содержащего флутамид, в качестве монотерапии, до 2 лет. Можно ожидать, что использование Флутафарма® для лечения синдрома склерополікістозних яєчників, который сопровождается нарушениями цикла и гирсутизмом, не только будет сопутствовать более эффективному восстановлению фертильного потенциала у женщин, но также окажется и более экономичным в сравнении с дорогостоящими методами вспомогательных репродуктивных технологий.

**Optimization of the treatment of chronic hyperandrogenic anovulation in patients with endocrine infertility on the background of PCOS
E.N. Boris, L.N. Onischik, A.V. Sotnichenko**

The article presents the results of a clinical study of therapeutic efficacy and safety of the drug containing flutamide, which was attended by 86 patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) with menstrual irregularities and hirsutism. Investigations were carried out in two stages: clinical and laboratory examination (during the menstrual cycle) and treatment (3–6–9 months). Patients who met the inclusion criteria, received anti-androgenic drug flutamide containing a daily dose of 125 mg three times a day for 6 months. The study confirmed that the use of flutamide for the treatment polycystic ovary syndrome that cycle is accompanied by disturbances and hirsutism, contributes to more efficient recovery of reproductive potential in women.

Key words: hirsutism, polycystic ovary syndrome, menstrual disorders, chronic hyperandrogenic anovulation, the antiandrogen, flutamide.

Сведения об авторах

Борис Елена Николаевна – Центр доказательной медицины кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО имени П.Л.Шурика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

Онищик Людмила Николаевна – Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

Сотніченко Анна Владиславовна – Центр доказательной медицины кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО имени П.Л.Шурика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

Єдиний¹ флутамід з офіційними показаннями для лікування жінок з функціональною гіперандрогенією²



- Достовірно знижує рівень вільного тестостерону^{2,3}
- Знижує гірсутне число^{2,3}
- Відновлює менструальний цикл^{2,3}

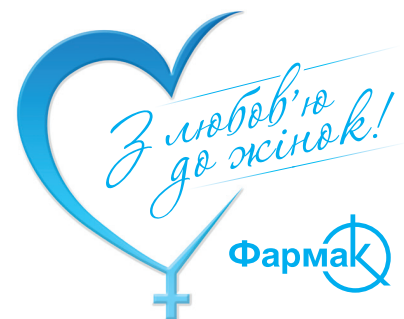
Джерело інформації:

1. Державний реєстр лікарських засобів України. Сайт ДЕЦ МОЗ України. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Флутафарм®. З. Т.Ф.Татарчук, І.Ю.Ганжий «Лечение гиперандрогении как причины нарушения репродуктивного здоровья женщины», журнал «Здоровье Женщины»№6(42)/2009г.

Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Витяг з інструкції Флутафарм®, що стосується жінок: Склад: діюча речовина: флутамід; 1 таблетка містить флутаміду у перерахуванні на 100% речовину – 250 мг (0,25 г); Фармакотерапевтична група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Антиандрогенні засоби. Код АТС L02B B01. Показання. Лікування жінок з функціональною гіперандрогенією, яка супроводжується порушеннями оваріально-менструального циклу, гірсутизмом, синдромом склерополікістозних яєчників та безпліддям. Протипоказання. Підвищена чутливість до флутаміду або до інших компонентів препарату. Для жінок додатковими протипоказаннями для прийому Флутафарму® є гіперандрогенія органічного походження (пухлини яєчників та кори надниркових залоз). Тяжка печінкова недостатність (базовий рівень печінкових ферментів слід оцінити до початку лікування). Спосіб застосування та дози. Жінкам з гіперандрогенними станами Флутафарм® призначають внутрішньо по 1/2 таблетки (125 мг) 3 рази на день протягом 3-6 місяців. Приймають під час або після їди. Обов'язковим є застосування негормональних засобів контрацепції, зокрема, бар'єрних. Фармакологічні властивості. У жінок з гіперандрогенними станами, що супроводжуються безпліддям і порушеннями оваріально-менструального циклу (наприклад, синдром склерополікістозних яєчників), Флутафарм® блокує патогенний вплив ендогенних андрогенів на яєчники та інші репродуктивні органи, а також на гіпоталамо-гіпофізарну систему. Завдяки цьому у хворих послаблюються симптоми гіперандрогенії (гірсутизм), відновлюються менструації, поліпшується фолікулогенез і менструальний цикл, що, ймовірно, призводить до відновлення фертильного потенціалу в частини пацієнок. Флутамід добре всмоктується з травного тракту. Максимальна концентрація у крові спостерігається через 2 години після перорального прийому.²

Виробник. ПАТ «Фармак». Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И. и др. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение // Методическое пособие для врачей. Эндокринологический Научный Центр РАМН. – М., 2006. – 41 с.
2. Запорожан В.М., Борис О.М., Резников О.Г., Носенко Н.Д. Хроническая гиперандрогенная ановуляция: неадекватная антиандрогенная терапия и проведение циклов вспомогательных репродуктивных технологий с учетом тестирования на полиморфизм генов FSHR и ESR2 (монография). – К., 2012. – 138 с.
3. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.
4. Мурашко Н.В., Данилова Л.И. Синдром гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста: клиника, дифференциальный диагноз. Учебно-методическое пособие. – Минск, 2010. – 33 с.
5. Резников А.Г. Эндокринное бесплодие и репродуктивные технологии // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 3 (13). – С. 3–7.
6. Резников А.Г., Сеницын П.В., Тарасенко Л.В., Полякова Л.И. Нейроэндокринные механизмы развития и экспериментальной антиандрогенной терапии ановуляции гиперандрогенного происхождения // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 48 (6). – С. 50–53.
7. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: Мед. информ. изд-во. – 2005. – 592 с.
8. Тарасенко Л.В., Носенко Н.Д., Сеницын П.В., Резников О.Г. Экспериментальна терапія порушень статеві циклічності у щурів з гіперандрогенією // Клін. експерим. патол. – 2004. – № 3 (2). – С. 140–142.
9. Теория и практика гинекологической эндокринологии: Учебно-методическое пособие. Под редакцией заслуженного деятеля науки и техники Украины, профессора З.М. Дубоссарской. – Днепрпетровск: ЧП «Лири ЛТД». – 2005. – 412 с.
10. Трампольская А.В. Синдром поликистозных яичников: современная концепция, лечение и индукция овуляции // Здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 150–152.
11. Archer J., Chang R. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrom. Best Pract Res Clin ObstetGynecol. – 2004. – 18. – P. 737–754.
12. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: The Rotterdam criteria are premature. J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – 91. – 781–5.
13. Balen A., Conway G., Homburg R. Polycystic ovary syndrom – a guide to clinical management. – 2005. – London: Taylor & Francis.
14. Carmina E. The spectrum of androgen excess disorders. Fertility and Sterility. – 2006. – Vol. 85, № 6. – P. 1582–1585.
15. Diamanti-Kandarakis E. Cyproterone acetate and ethinylestradiol: clinical efficacy. Gynaecology Forum. – 2001. – № 6 (3). – P. 12–15.
16. Dronavalli S. Ehrmann D. Pharmacological therapy of Polycystic Ovary Syndrome. Clin. Obstet. And Gynecol. – 2007. – Vol. 50, № 1. – P. 244–254.
17. Escobar-Morreale HF, Sanchez R & San Millan JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93: 527–533.
18. Ehrmann M.D. Polycysticovarysyndrome // N. Engl. J. Med. – 2005; 352: 1223–1236.
19. Futterweit W. Viewpoints on PCOS: clinical practitioner // Endocr. News. – 2004. – № 29 (4): 18–9.
20. Hart R., Norman R. Polycystic ovarian syndrome – prognosis and outcome. Best Practice & Research Clin. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 751–778.
21. Marugo M., Bernasconi D., Meozzi M. et al. The use of Flutamide in the management of hirsutism. J. Endocrinol. Invest. – 1994. – № 17 (3). – P. 195–199.
22. Moghetti P. Spironolactone, flutamide and finasteride for the treatment of hirsutism. Gynaecology Forum. – 2001. – № 6 (3). – P. 15–18.
23. Moghetti P. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. Best Practice & Research Clinical Endocrinol & Metabol. – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 221–234.
24. Murat Inal M. et al. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus Diane 35 in the treatment of idiopathic hirsutism: a randomized controlled study. Fertil Steril. – 2005. – Vol. 84, № 6. – P. 1693–1697.
25. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. – 2004. – № 81. – P. 19–25.
26. The evaluation and treatment of androgen excess. The Practice Committee of ASRM. Fertility and sterility. – 2006. – Vol. 86. – Suppl.4, S 241–247.
27. Van der Spuy et al. Cyproterone acetate for hirsutism (Review). Cochrane Collaboration 2003. – Issue 4, 2003.
28. Venturoli S., Bagnoli A. A comparison of antiandrogens currently in use for the treatment of hirsutism. Gynaecology Forum. – 2001. – № 6 (3). – P. 19–22.

Статья поступила в редакцию 28.02.2014