

SCHERING



Диане-35

0,035 мг этинилэстрадиола
+ 2 мг ципротерона ацетата

Монография
1999

Диане-35

0,035 мг этинилэстрадиола
+ 2 мг ципротерона ацетата

Монография

1999

Перед применением необходимо
ознакомиться с инструкцией

Schering AG Berlin
Region Europa MBD
13342 Berlin

Содержание

Введение 7

Ципротерона ацетат 8

Механизм действия и фармакологические свойства ципротерона ацетата (ЦПА) в Диане-35®

ИААНЕ-35®:
гинекологические характеристики 11

Контрацепция
Контроль цикла

ИААНЕ-35®:
терапевтические свойства 14

Влияние на кожу
Акне и себорея
Гирсутизм
Синдром поликистозных яичников
Алопеция
Сравнительные исследования
Возобновление симптомов

ИААНЕ-35®:
безопасность и переносимость 34

Побочные эффекты
Долговременная безопасность Диане-35®
Влияние на метаболические процессы
ЦПА (спорные вопросы)

Заклучение 44

Библиография 46

«Воздействие на акне и гирсутизм, отличный контроль цикла и состояния эндометрия, благоприятное влияние на липидный обмен делают Диане-35® (ЕЕ₂/ЦПА) препаратом выбора для лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин, которые нуждаются в предохранении от нежелательной беременности»

Falsetti 1997 (1)

new

Введение

Диане-35® – комбинированный препарат, содержащий 2 мг антиандрогена ципротерона ацетата и 35 мкг эстрогена этинилэстрадиола в одном драже, предназначен для лечения проявлений андрогенизации у женщин, которые, кроме того, нуждаются в контрацепции.

Выраженное акне, гирсутизм и андрогенная алопеция (женский эквивалент облысения по мужскому типу) представляют собой типичные андрогенные нарушения, характеризующиеся повышенной активностью андрогенов. Приблизительно 10–20% женщин страдают от нарушений, связанных с гиперандрогенией – наиболее распространенной эндокринопатией (2). Симптомы гиперандрогении являются не только косметическими, так как часто бывают связаны с нарушениями менструального цикла, метаболическими расстройствами и образованием кист яичников, что приводит к формированию морфологических черт, характерных для синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Женщины с гиперандрогенией входят в группу повышенного риска развития бесплодия, рака эндометрия, сахарного диабета

и сердечно-сосудистых заболеваний (3). Таким образом, своевременная терапия симптомов, связанных с гиперандрогенией, играет важную профилактическую роль.

Диане-35® зарекомендовала себя как высокоэффективное и безопасное средство для лечения расстройств, связанных с гиперандрогенией, и восстановления нарушенного гормонального баланса. Антиандрогенные свойства ципротерона ацетата (ЦПА), мощного синтетического антиандрогена, обладающего, кроме того, прогестагенной и антигонадотропной активностью, четко проявляются в воздействии на кожу и ее придатки. ЦПА влияет на андрогензависимую функцию сальных желез, что приводит к резкому снижению продукции их секрета. Кроме того, имеет место блокирование по конкурентному механизму воздействия андрогенов на волосяные фолликулы. В результате этого наблюдается положительное влияние на такие андрогензависимые нарушения, как акне, гирсутизм и алопеция.

Сильные прогестагенные свойства ЦПА обуславливают надежную контрацептивную

защиту, являющуюся существенным компонентом антиандрогенного лечения вышеуказанных, широко распространенных дерматологических расстройств. С целью эффективного контроля цикла и снижения возможных побочных эффектов, связанных с эстрогенами, этинилэстрадиол в Диане-35® представлен в оптимальной дозе – 35 мкг. Несмотря на уникальность и неоспоримую пользу ЦПА, в середине 90-х годов была развернута дискуссия о его безопасности. Причиной этому послужили результаты отдельных исследований на изолированных гепатоцитах человека, на основании которых было предположено существование генотоксического влияния ЦПА, возможно, приводящего к образованию опухолей печени. Были проведены тщательные исследования и обширная проверка лабораторных и эпидемиологических данных, которые позволили полностью и убедительно рассеять все подозрения в отношении его канцерогенности и с уверенностью рекомендовать ЦПА для лечения нарушений кожи, связанных с гиперандрогенией у женщин.

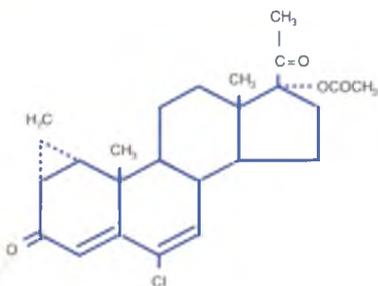
Ципротерона ацетат



Механизм действия и фармакологические свойства

При поиске сильного, активного при приеме внутрь прогестагена, по химической структуре отличающегося от тестостерона, ученые фирмы Шеринг в 1961 Wiechert с соавторами осуществили успешный синтез ципротерона ацетата (ЦПА). Начальные исследования фармакологических свойств показали, что ЦПА представляет собой сильный прогестаген 17-ацетоксипрогестеронового ряда [4]. Благодаря своей химической структуре (Рис. 1), ЦПА не обладает андрогенной активностью, в отличие от синтетических прогестагенов, которые применялись до этого и по химическим характеристикам имеют сходство с тестостероном (производные 19-нортеостерона). С самого начала монотерапия ЦПА показала себя эффективной для снижения мужского полового влечения и сексуальных нарушений, а также в случаях неоперабельных форм рака простаты. С начала 70-х годов ЦПА начал использоваться, в основном, в комбина-

Рис. 1. Структура ципротерона ацетата

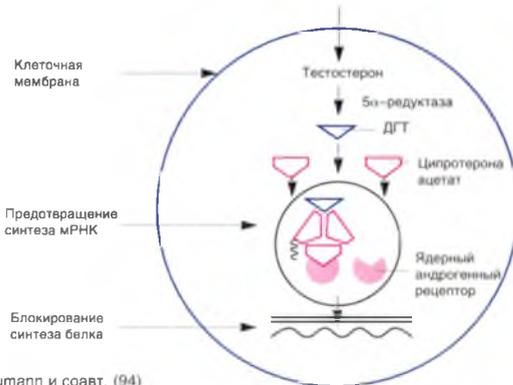


ции с этинилэстрадиолом для лечения симптомов андрогенизации у женщин. В 1966 году Neumann с соавторами впервые описали сильные антиандрогенные, прогестагенные и антигонадо-тропные свойства ЦПА (5). В то время было мало известно о механизмах влияния как андрогенов, так и антиандрогенов на молекулярном уровне. После того как Fan и Liao в 1969 году, используя ЦПА в качестве инстру-мента, прояснили меха-низм действия андрогенов на молекулярном уровне

(6), механизм действия антиандрогенов был объ-яснен конкурентным вы-теснением 5-дигидротес-терона (ДГТ) молекулами антиандрогена из участ-ков его связывания с ци-топлазматическими ре-цепторами (Рис. 2). Это предотвращает переме-щение гормонорецептор-ного комплекса в ядро клетки и, таким образом, приводит к падению уров-ня ДГТ в нем. В результа-те этого ослабляется или прекращается стимулиру-ющее влияние андрогенов половых желез или над-почечников на андроген-

зависимые органы-ми-шени, такие, как кожа (7). Кроме того, в результате антигонадо-тропной актив-ности ЦПА уровень цирку-лирующих андрогенов снижается, что также уси-ливает лечебный эффект (8, 9, 10, 11). Более того, подавление гонадо-тропной секреции ингибирует овуляцию в 3 раза силь-нее, чем при действии прогестерона. Этот проге-стагенный эффект приво-дит к изменению свойств цервикальной слизи и трансформации эндомет-рия, что делает ЦПА также мощным контрацептивом.

Рис. 2. В андрогенчувствительных тканях-мишенях происходит превраще-ние циркулирующего тестостерона в сильный андроген ДГТ, который свя-зывается с ядерным андрогенным рецептором. Образующийся в результа-те этого комплекс инициирует транскрипцию мРНК, что приводит к синтезу белков и ферментов, вызывающих андрогенные эффекты. Антиандрогены, такие, как ЦПА, являются антагонистами андрогенов, конкурируя с ними за связывание с ядерными рецепторами андрогенов



10

Биодоступность ЦПА после орального применения является 100-процентной. Большая часть вещества превращается в биологически активный метаболит – 15-β-гидроксильное производное. В норме 30% ЦПА и его метаболитов экскретируется почками, около 70% – печенью. ЦПА имеет два биологических периода полураспада: 3–4 часа и два дня; последний опеределается его обратным выходом из жировой ткани. У женщин с ожире-

нием высвобождение ЦПА из жировой ткани замедляется, что может привести к задержке менструальноподобного кровотечения (З).

ЦПА в Диане-35®

Наличие в Диане-35® 2мг ЦПА достаточно для эффективного лечения акне и себореи различной выраженности, а также легких и средних форм гирсутизма и алопеции. Так как использование такого мощного прогестагена в качестве моно-

терапии у женщин репродуктивного возраста ведет к нерегулярным маточным кровотечениям, ЦПА комбинируется с 35 мкг синтетического эстрогена этинилэстрадиола (ЕЕ₂). В результате обширных исследований, направленных на изучение влияния различных доз, относительно низкая доза ЕЕ₂ в Диане-35® признана оптимальной и безопасной для надежного контроля цикла.

Ципротерона ацетат (ЦПА) представляет собой наиболее мощный прогестаген среди производных 17-α-ацетоксипрогестеронового ряда, обладающий сильными антиандрогенными, прогестагенными и антигонадотропными свойствами. ЦПА не обладает андрогенной активностью. Добавление только 35 мкг этинилэстрадиола в Диане-35® обеспечивает надежный и безопасный контроль цикла.

Диане-35®: гинекологические характеристики



11

Контрацепция

Было показано, что 1 мг ципротерона ацетата (половина дозы, содержащейся в Диане-35®) достаточен для ингибирования овуляции [12]. Поэтому неудивительно, что Диане-35® демонстрирует значительную эффективность в подавлении овуляции уже в первом цикле использования и высокую степень контрацептивной надежности. В большом клиническом исследовании (более 21000 документированных циклов) наступили только 2 беременности в результате рвоты и пропуска приема драже [13]. Нарушения приема драже были отмечены в 450 циклах, и, даже с учетом вышеуказанных двух случаев, число беременностей было очень низким и составило 0,1 на 100 женщин/лет. Посредством централь-

ных и периферических механизмов Диане-35[®], помимо подавления овуляции, индуцирует изменения вязкости цервикальной слизи, что затрудняет прохождение шейки матки сперматозоидами и, кроме того, вызывает секреторные преобразования эндометрия. Результаты биопсии эндометрия показали, что Диане-35[®] вызывает очень незначительные пролиферативные изменения эндометрия в течение первой фазы менструального цикла. Секреторная фаза начинается рано, но при этом трансформация эндометрия остается неполной. Затем строма разрыхляется, железистые протоки подвергаются инволюции. Такие изменения делают имплантацию оплодотворенной яйцеклетки крайне

затруднительной [14, 15, 16]. Надежный контрацептивный эффект очень важен, чтобы избежать любого риска феминизирующих влияний препарата на плод мужского пола. Беспокойство о возможном наличии такого эффекта (называемого «тестикулярной феминизацией» и наступающего в результате редко встречающегося дефицита андрогенных рецепторов у плодов мужского пола) возросло после экспериментальных исследований на животных, получавших антиандрогенную терапию [17]. Однако ни одного случая такого рода нарушений не было зафиксировано у плодов мужского пола от матерей, принимавших Диане-35[®]. Действительно, ни один из 34

мальчиков, матери которых получали комбинацию ЦПА/ЕЕ₂ в критическую фазу половой дифференциации, не имели никаких признаков тестикулярной феминизации. Высокие дозы ЦПА применялись в четырех из этих случаев. Следует отметить, что сравнительное изучение феминизирующих эффектов различных контрацептивов показало, что риск при приеме ЦПА не выше, чем при использовании прогестагенов 19-норстероидного ряда. Несмотря на отсутствие очевидного феминизирующего влияния ЦПА на плод мужского пола, необходимы строгие рекомендации в отношении подтверждения отсутствия беременности перед началом приема препарата и во время него.

Один миллиграмм ЦПА эффективно подавляет овуляцию. Высокая контрацептивная надежность Диане-35[®] доказана при исследовании 21000 документированных циклов, в которых наступило только 2 беременности, в обоих случаях при ошибках в приеме препарата. Нет сведений о каких-либо признаках феминизации плодов мужского пола.

Контроль цикла

Хороший контроль цикла является существенным требованием, предъявляемым к контрацептиву, так как нарушения цикла, такие как мажущие кровянистые выделения или прорывные кровотечения, часто являются причиной того, что женщины прекращают прием гормонального средства или переходят на другой препарат. Положительное влияние Диане-35® на продолжительность и интенсивность менструально-подобных кровотечений, низкая частота мажущих кровянистых выделений и других нарушений менструального цикла научно доказаны [18, 19]. С увеличением продолжительности приема препарата менст-

руальный цикл стабилизируется даже у женщин, у которых до этого отмечались его нарушения, а частота аменореи на фоне приема Диане-35® (0,2%) всегда существенно ниже по сравнению с этим показателем до его применения. В одном из первых исследований Диане-35 у 218 женщин [18] было выявлено, что через 9 циклов частота межменструальных кровотечений уменьшается с 9% до 0,7%. В более крупном исследовании [13], в котором под наблюдением находились 1161 женщина в течение 36 циклов, отличный контроль цикла был подтвержден крайне низким уровнем прорывных кровотечений (Табл. 1). Как и при назначении дру-

гальных контрацептивов, частота межменструальных кровотечений была выше в начале приема препарата и прогрессивно снижалась в дальнейшем. Еще в одном исследовании, в котором Диане-35® 40 женщин принимали в течение 12 циклов, средняя продолжительность цикла (28 дней) и средняя продолжительность менструаций (5 дней) оставались практически стабильными [19]. Фактически в результате приема препарата менструации часто нормализовались у женщин, отмечавших их чрезмерную длительность до начала лечения. В то же время они становились менее обильными у женщин, которые жаловались на повышенное количество менструальных выделений.

При приеме Диане-35® отмечается чрезвычайно стабильный менструальный цикл, а также крайне низкий уровень прорывных кровотечений. Частота аменореи снижалась приблизительно до 0,2% и продолжительность менструального цикла стабилизировалась с увеличением продолжительности приема препарата.

Табл. 1. Межменструальные кровотечения в отдельных циклах

Цикл (%)	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Мажущие кровянистые выделения	10,3	7,9	7,0	2,1	0,7	0,5
Прорывные кровотечения	1,2	2,5	1,0	0,8	0,2	0,0
Мажущие кровянистые выделения и прорывные кровотечения	1,5	0,6	0,6	0,0	0,2	0,0
Общее число межменструальных кровотечений	13,0	11,0	8,6	2,9	1,1	0,5

Диане-35®: терапевтические свойства



Влияние на кожу

Кожа и ее придатки являются органами-мишенями для андрогенов. Таким образом, рост волос (за исключением волос на голове) и секреция сальных желез являются в значительной мере андрогензависимыми. Находясь под воздействием циркулирующих андрогенов, кожа, кроме того, обладает способностью синтезировать высоко активные андрогены, такие как дигидротестостерон (ДГТ) из менее активных предшественников, таких как тестостерон и андростендион.

Симптомы андрогенизации у женщин могут быть вызваны повышением продукции андрогенов яичниками и/или надпочечниками (Рис. 3). Однако даже при нормальных уровнях андрогенов в сыворотке крови увеличение образования ДГТ (в результате повышенной активности 5α -редуктазы и гиперчувствительность органов-мишеней) могут индуцировать чрезмерный андрогенный эффект. Кроме того, так как только сво-

Рис. 3. Источники тестостерона у женщин



бодные циркулирующие андрогены способны оказывать биологическое действие, величина фракции андрогенов, не связанных с транспортным белком – глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), играет важную роль в этиологии андрогенных нарушений. Существует строгая корреляция между низким уровнем ГСПС и симптомами гиперандрогении, даже если общие уровни

андрогенов находятся в нормальных пределах. Таким образом, регуляция уровня ГСПС также крайне важна [20]. Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что на появление андрогензависимых кожных нарушений оказывает влияние ряд факторов:

- величина яичниковой и/или надпочечниковой продукции андрогенов
- повышение чувствительности органов-

мишеней к андрогенам

- уровень таких ферментов, как 5 α -редуктазы, катализирующей превращение тестостерона в ДГТ, который в 2,5 раза активнее тестостерона в андрогензависимых тканях
- уровень циркулирующих андрогенов, не связанных с ГСПС и, следовательно, воздействующих на ткань, что в значительной мере зависит от концентрации ГСПС.

Диане-35® эффективно контролирует избыточные андрогенные эффекты, так как ЦПА конкурентно связывается с андрогенными рецепторами и значительно снижает уровень тестостерона в плазме. Более того, в результате совместного воздействия ЦПА и этинилэстрадиола значительно увеличивается уровень ГСПС.

Акне и себорея

Акне представляет собой наиболее широко распространенное кожное заболевание, особенно среди женщин. Оно встречается почти у 80% лиц и часто возникает при наступлении пубертатного периода [21]. Хотя акне обычно относят к кожным нарушениям, характерным для подросткового периода,

распространенность акне у взрослых лиц постоянно растет [22]. Акне – мультифакторное заболевание, при котором себорея, замедление выделения секрета сальных желез и воспаление тесно взаимосвязаны [23]. Увеличение активности сальных желез является главным этиологическим фактором заболевания и тесно коррелирует с вы-

раженностью проявлений у лиц обоего пола [24, 25]. Закупорка сальных желез и образование комедонов (с белой головкой, с черной головкой) наступают в результате нарушения дренажных процессов в железе. Заселение комедонов *Propionibacterium asnes* и другими бактериями, сопровождающееся высвобождением бактериальных жирных кислот

16

(вместе с высвобождением эндогенных жирных кислот), приводит к воспалению. Гормональное воздействие на волосяной фолликул и проток сальной железы играет важную роль в патогенезе акне. Следовательно, наиболее раннее проявление акне, а именно себорея, зависит от влияния андрогенов, которые также регулируют гиперкератинизацию протоков сальных желез. [26]. Это является главной причиной задержки отделения секрета сальных желез.

Интересно, что у пациенток с акне наблюдается тенденция к нормальному уровню андрогенов в сыроворотке и, возможно, у большинства пациенток сальные железы обладают гиперчувствительностью к андрогенам [27]. Самым обширным было исследование (фаза III), в котором изучали влияние Диане-35® у 1161 женщины с легкой и средней выраженностью проявления андрогенизации на протяжении 36 циклов [13]. В общей сложности Диане-35® применяли в

21196 циклах. В таблицах 2 и 3 показаны величины, характеризующие процесс излечения акне и себореи. Полное исчезновение акне на лице было достигнуто почти у 1/3 (37,8%) женщин в течение первых трех циклов и почти у 3/4 (72,3%) после 6 циклов. Процесс выздоровления в определенной степени проходил быстрее у женщин моложе 25 лет, чем у пациенток более старших возрастных групп. Так, у 42% более молодых женщин (против 30% пациенток более старшего возраста) имелось улучшение состояния кожи или очищение ее от акне к 3-му циклу. Однако к 6-му циклу эти значения составили, соответственно, 75% и 68%, а к концу исследования возрастные отличия полностью исчезли. Используя систему подсчета от 1 до 9 в другой работе, включавшей 40 женщин с акне, авторы оценивали успешность влияния лечения на три типа акне (комедоны, папулы и макулы), так же, как и на общую тяжесть проявлений в 6 и 12 циклах приема Диане-35® [19].

Табл. 2. Исчезновение акне в различных областях у пациенток при приеме Диане-35®

Частота излечения (% от всех пациенток)

Локализация	Цикл 3	Цикл 6	Цикл 12	Цикл 36
Лицо	37,8	72,3	90,6	100
Грудная клетка	34,5	72,8	88,1	100
Спина	38,5	72,3	89,69	8,4

Audinlik (13)

Табл. 3. Исчезновение себореи у пациенток при приеме Диане-35®

Частота излечения (% от всех пациенток)

Симптом	Цикл 3	Цикл 6	Цикл 12	Цикл 36
Жирная кожа	42,8	73,4	87,4	100
Жирные волосы	40,6	68,6	83,8	100
Шелушение	36,7	55,1	78,7	95,9

Audinlik (13)

Как видно из табл. 4, значительное улучшение всех параметров наблюдалось к 6-му месяцу. Исходно практически все пациентки более всего страдали от акне на лице, при этом более чем у 2/3 женщин к концу лечения они полностью исчезли или были представлены небольшими отдельными образо-

ваниями. Этот успех отражал общую оценку тяжести со значительным улучшением в циклах 6 и 12 по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$). Между обеими контрольными точками не отмечалось дальнейшего выраженного улучшения. Несколько исследований последних лет, в которых

изучали влияние Диане-35® на признаки андрогенизации, были выполнены у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). В этом контексте дополнительные результаты влияния на акне и себорею будут рассмотрены в разделе «Синдром поликистозных яичников».

Табл. 4. Влияние Диане-35® на патологические изменения при акне и общую тяжесть заболевания (значения баллов)

	N40	N37	N37
Цикл	0	6	12
Комедоны	3,5	1,7*	1,2*
Папулы	4,2	1,8*	1,3*
Макулы	3,9	1,9*	1,1*
Общая тяжесть	4,8	2,0*	1,4*

* $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем

Figuee и соавт. (19)

Гормональные влияния на волосяные фолликулы и протоки сальных желез, которые играют важную роль в патогенезе акне и себореи, эффективно нормализуются при приеме Диане-35®. Приблизительно у 2/3 пациенток наблюдалось полное исчезновение акне к 6-му месяцу терапии.

Гирсутизм

Гирсутизм определяется как избыточный рост терминальных волос по мужскому типу у женщин (28). Характерными областями, в которых отмечается избыточный рост волос, являются область над верхней губой, подбородок, боковая поверхность лица, грудная клетка, живот, верхние конечности и бедра (Рис. 4). Рост волос на лобке также может быть по мужскому типу. Приблизительно 5–8% женщин страдают от гирсутизма, из них 40–80% имеют выраженную гиперандрогенемию (29).

Рис. 4. Мужской тип роста волос у женщин



Ferriman и Gallwey (28)

Являясь отражением эндокринных и метаболических расстройств, гирсутизм может быть начальным проявлением андрогенсекретирующих опухолей. Это следует принимать во внимание, особенно если гирсутизм развивается быстро и сочетается с очень высоким уровнем андрогенов и прекращением менструаций. Необходимо различать гирсутизм и гипертрихоз – избыточный рост пушковых волос, который может явиться следствием нервной анорексии, гипотиреоза или приема таких лекарственных средств, как циклоспорин, diazoxid, миноксидил и фенитоин (30). Лечение пациенток с гирсутизмом включает ряд диагностических и терапевтических мероприятий. Для ясного

понимания патофизиологических механизмов регуляции продукции андрогенов у женщин крайне важно выявить причины, лежащие в их основе. В результате значительного числа исследований выявлено (в отличие от ситуации с акне), что системная продукция андрогенов увеличивается почти у 50% женщин с гирсутизмом. У пациенток с нормальными значениями андрогенов (идиопатический гирсутизм) предположительно происходит увеличение активности 5α -редуктазы на периферии (30). Кроме того, метаболический клиренс андрогенов и их свободная фракция увеличиваются, а концентрация ГСПС снижается (Табл. 5). Нужно подчеркнуть, что, несмотря на то, что гирсу-

Табл. 5. Изменения гормональных параметров при гирсутизме

Параметры	Изменения
Уровень продукции тестостерона	Увеличение с 200–300 мкг до 700–800 мкг в день
Метаболический клиренс тестостерона	Увеличивается с 500 литров до 1000 литров в день
Уровень ГСПС	Снижается
Свободные андрогены	Увеличиваются с 1–го до 2%

Neumann и соавт. (94)

тизм не является состоянием, представляющим угрозу жизни, он имеет значительное психологическое воздействие. Локальность роста волос определяет различия между полами, и отклонение от установленной нормы приводит к тяжелым стрессам, тревожным страхам и депрессии. Таким образом, тяжесть проявлений гирсутизма не является единственным аргументом при решении вопроса, следует ли его лечить. Кроме того, сразу должны быть предложены косметические меры, включающие применение отбеливающих и депилирующих кремов, бритье, эпиляцию или электроэпиляцию.

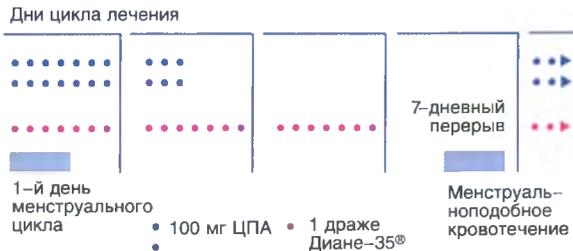
Доказано, что применение Диане-35® эффективно и безопасно при длительном лечении гирсутизма, хотя в более тяжелых случаях рекомендуется использование в схеме лечения более высоких доз ЦПА (обычно 20–100 мг). Затем доза ЦПА сразу же снижается, как только достигнут адекватный контроль за ростом волос, и продолжается поддерживающая терапия только Диане-35®.

Обычно используемый комбинированный режим терапии включает добавочное назначение более высоких доз ЦПА в течение первых 10 дней цикла (31). Такой вид лечения называется «обратный циклический режим», так как значительная доза прогестагена вводится в фолликулиновую, а не в лютеиновую фазу цикла (Рис. 5).

Обычно считают, что гирсутизм по сравнению с акне и себореей поддается лечению с большим трудом. Согласно результатам III фазы обширных исследований Диане-35®, проведенных Aydinlik и соавт. (13), положительные терапевтические результаты наблюдаются

позже вследствие существования физиологического цикла роста волос. Из 248 женщин со средней степенью выраженности гирсутизма на лице к третьему циклу имело место исчезновение симптомов заболевания только у 17 женщин (7%). Однако к концу 9 цикла приема препарата у 10 из 20 женщин с выраженным гирсутизмом на лице происходила полная ремиссия, а у 9 из оставшихся 10 женщин наблюдалось некоторое улучшение к 24 циклу. В небольшом исследовании, включавшем 44 пациентки, Keller (32) показал, что 12 циклов применения Диане-35® достаточно, чтобы достичь

Рис. 5. Схема обратного циклического режима приема 100 мг ЦПА и Диане-35® для лечения выраженных симптомов андрогенизации у женщин

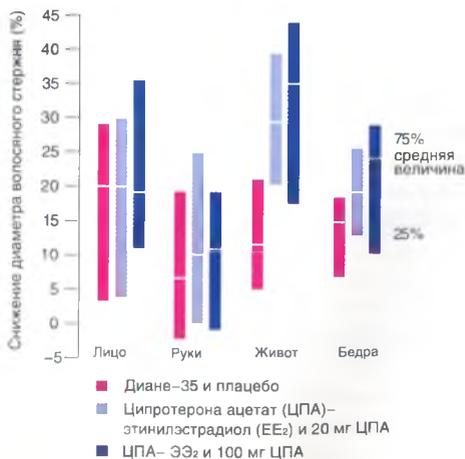


снижения на 50% значе-
ния по шкале выраженно-
сти гирсутизма, предло-
женной впервые Ferriman
и Gallwey (28). В последу-
ющем исследовании (18)
исчезновение волос на
лице наблюдалось в 11-
13% случаев после 3 ме-
сяцев лечения, а к 9-му
месяцу – у 50% всех па-
циенток, применивших
Диане-35®. В работе,
продолжавшейся в тече-
ние 1 года, Kasa и соавт.
(33) доложили об успеш-
ных результатах лечения у
86,4% пациенток с гирсу-
тизмом при применении
обратного циклического
режима терапии, вклю-
чавшего инъекцию 300
мг ЦПА в первый день
цикла и прием Диане-
35® с 1-го по
21-й дни. В тщательном
исследовании влияния
Диане-35® на гирсутизм
Barth и соавт. (34) под-
черкнули, что предыдущие
работы основывались на
субъективном определе-
нии выраженности гирсу-
тизма и что ни в одном из
двух исследований, про-
водивших сравнительное
изучение доз (35, 36), не
было продемонстрирова-
но дозозависимых эффек-
тов. В их собственном

двойном-слепом иссле-
довании авторы в течение
12 месяцев сравнивали
влияние монотерапии Ди-
ане-35® (21 женщина) и
Диане-35® в комбинации
с 20 мг ЦПА (20 женщин)
или 100 мг ЦПА (19 жен-
щин). ЦПА назначали на
1-10 дни цикла, т.е. ис-
пользовался обратный
циклический режим. Ин-
тенсивность роста волос
оценивали не только с по-
мощью оригинальной
клинической шкалы
Ferriman и Gallwey (28),
но и прямого измерения
диаметра волосающего
стержня и его линейного

роста на лице, руках, жи-
воте и бедрах. Тридцать
восемь женщин заверши-
ли терапию, продолжав-
шуюся 12 месяцев. Все
три дозовых режима про-
демонстрировали
заметное снижение зна-
чения по шкале оценки
степени выраженности
гирсутизма. Диаметр во-
лос уменьшился, но не
было выявлено снижения
линейного роста волос в
течение дня. Уменьшение
диаметра волос отмеча-
лось к 6-му месяцу при
назначении только Диане-
35® ($p < 0,005$) и после
3-го месяца терапии при

Рис. 6. Снижение (в процентах) диаметра волосающего стержня (середина, 25% и 75%) при сравнении различных доз ЦПА в течение 12 месяцев



Barth и соавт. (34)

использовании обеих повышенных доз ЦПА ($p < 0,01$). Однако к концу терапии процент снижения диаметра волоса на отдельных исследованных участках значительно не отличался у пациенток всех трех групп (Рис. 6). Величины возникновений побочных реакций представлены в табл. 6. Сим-

птомы, объединенные в категорию депрессия, включали также повышенную утомляемость. Аменорея наблюдалась лишь у небольшого числа женщин, продолживших лечение. Гирсутизм чаще всего связан с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), чем с какими-либо другими заболеваниями-

ми, характеризующимися симптомами гиперандрогении. Результаты нескольких работ, в которых изучали влияние Диане-35® в этих специальных подгруппах пациенток, рассматриваются в следующей главе.

Табл. 6. Побочные эффекты (число случаев) у женщин, получавших Диане-35® в сочетании с различными дозами ципротерона ацетата (ЦПА) для лечения гирсутизма

Побочные эффекты	Диане-35+Плацебо	Диане-35 + 20 мг ЦПА	Диане-35+100 мг ЦПА
Депрессия			
ранняя (< 3 месяцев лечения)	3(1)	-	-
поздняя (> 6 месяцев лечения)	1	4(2)	4(1)
Тошнота	4(1)	2	-
Масталгия			
(< 3 месяцев лечения)	5	3	6
Головная боль	2	-	-
Гипертензия	-	1(1)	-
Недостаточный эффект	(1)	(1)	-
Прибавка массы тела	12/15	6/10	5/11

Цифры в скобках показывают число женщин, которые определили отдельные побочные эффекты как причину для отказа от лечения. Цифры, отражающие повышение массы тела, указаны только для женщин, закончивших 12-месячный курс лечения.

Barth и соавт. (34)

Лечение гирсутизма является более трудоемким и длительным, чем акне, что во многом определяется физиологическим циклом роста волос. Диане-35® эффективно ослабляет выраженность симптомов гирсутизма, однако в более тяжелых случаях рекомендуются более высокие дозы ЦПА.

Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – гетерогенное заболевание, характеризующееся изменением секреции гонадотропинов, хронической ановуляцией и гиперандрогенией (1). У женщин с СПКЯ отмечается резистентность к инсулину различной степени выраженности, повышенная частота сахарного диабета II типа, а также нарушения липидного обмена. Наличие этих факторов риска часто сочетается с ожирением, более выраженным в верхней части туловища, потемнением кожи и появлением сосочковой меланодермии (черный акантоз) в областях, подверженных повышенному потоотделению, таких как подмышечные впадины и задняя поверхность шеи, характеризующимися потемнением, утолщением и гипертрофией кожных складок (2). Так как СПКЯ отличается хроническим течением, то это заболевание относят к фактору риска развития атеросклероза и гормонозависимых опухолей.

С целью диагностики СПКЯ определяют ряд эндокринных параметров: уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, дигидротестостерона (ДГТ), пролактина, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и ГСПС. У женщин с ожирением, повышенным уровнем ЛГ или наличием сосочковой меланодермии проводится исследование резистентности к инсулину при гиперинсулинемии (37). Сочетание вышеуказанных лабораторных тестов с современным ультразвуковым исследованием является достаточно надежным методом диагностики СПКЯ. При этом вагинальное ультразвуковое исследование является методом выбора, так как в настоящее время, благодаря техническим усовершенствованиям, может быть проведена даже у девственниц. Терапевтические мероприятия должны быть направлены не только на коррекцию выявленных симптомов СПКЯ, но и профилактику возможных будущих осложнений

(38). Очень важным является подавление избыточной секреции андрогенов и индуцирование регулярных ежемесячных менструальноподобных кровотечений, что надежно достигается при применении Диане-35®. Для снижения риска развития атеросклероза у таких пациенток и проведения коррекции дислипидемии и гиперинсулинемии, следует прибегнуть к дополнительным мерам общего характера: снижению массы тела, адекватной диете, физическим нагрузкам, прекращению курения и избыточного приема алкоголя.

Использование Диане-35® при СПКЯ и сопутствующих акне и себорее

Доказано, что использование Диане-35® у пациенток с СПКЯ и сопутствующей себореей и акне высоко эффективно. В исследовании, проведенном Falsetty и соавт. (39), у 75 пациенток с СПКЯ лечение Диане-35® продолжалось в течение 36 циклов. Перед началом лечения акне имело место

у всех пациенток и полностью исчезало после 18 циклов лечения у 90,7% женщин. После 18 месяцев лечения не было выявлено ни одного случая выраженного акне, а после 36 циклов лечения у всех пациенток на фоне Диане-35® заболевание полностью купировалось (Рис. 7). Хотя себорея до начала терапии отмечалась у 55 пациенток, ни у одной из них выраженного проявления этого симптома к 18 циклу лечения не было выявлено. К концу исследования в 76,4% случаях она исчезла, а у остальных была слабо- или средневыраженной (Рис.8). Сходные данные получены в работе Prelevic и соавт. (31), в которой все 76 женщин с СПКЯ и признаками андрогенизации отметили уменьшение отделения кожного сала в области лица и головы, а также улучшение цвета лица после лечения Диане-35® в течение 12-36 циклов. У 9 женщин, имевших акне перед началом лечения, симптомы полностью исчезли после 4 циклов терапии. В еще одном исследовании, выполненном Golland и Elstein (40), акне отмечено у 13 из 32 (41%) пациенток с СПКЯ и андрогенизацией.

Рис. 7. Изменение степени выраженности акне у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне приема Диане-35®

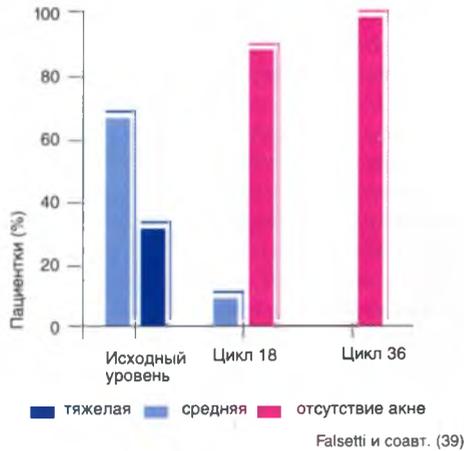
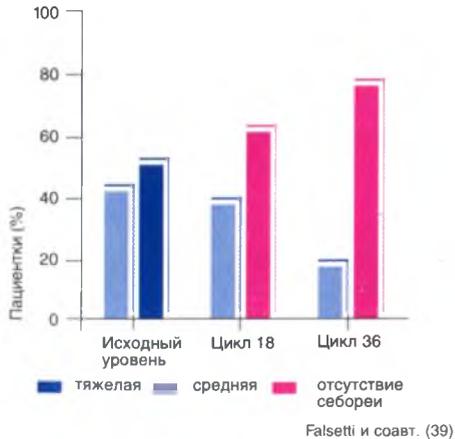


Рис. 8. Изменение степени выраженности себореи у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне приема Диане-35®



Тяжелая форма акне наблюдалась у 6 женщин, а средняя степень выраженности – у 7. Однако после 12 циклов лечения Диане-35® ни у одной пациентки выраженного акне не было, у трех выявлены слабые проявления на лице, у одной – на спине.

В недавно выполненном исследовании Falsetti (1) оценивали влияние Диане-35® на акне и гирсутизм у 82 женщин с СПКЯ в течение 48 последовательных циклов. СПКЯ диагностировали с помощью клинических,

эндокринологических и ультразвуковых методов, а степень выраженности акне оценивали по числу и распространенности поражений на лице, спине и грудной клетке: тяжелая степень (более 20 поражений), средняя (от 10 до 20). Перед началом терапии средняя степень выраженности акне отмечалась в 55, а тяжелая – в 27 случаях, при этом у всех пациенток после 24 циклов лечения наблюдалось купирование этих нарушений (Табл. 7). Что касается эндокринных параметров, назначение

Диане-35® приводит к значительному снижению уровня ЛГ (84%), ФСГ (51%), эстрогенов (Е₁ 69%, Е₂ 62%) и андрогенов (андростендион 67%, тестостерон 67%, свободный тестостерон 69%, ДГЭА-С 62%). Уровень ГСПС возрос на 530%, благодаря преобладанию эстрогенного эффекта при использовании комбинации ЦПА/ЕЕ₂, в то время как уровень инсулина значительно не изменился по сравнению с исходными значениями [+5%].

Табл. 7. Влияние Диане-35® на степень выраженности акне

	Исходный уровень	18 циклов	24 цикла
Средняя	55 (67%)	11 (1,3%)	–
Тяжелая	27 (33%)	–	–
Излечение	–	71 (87%)	82 (100%)

Falsetti и соавт. (1)

Использование Диане-35® при СПКЯ, сопровождающемся гирсутизмом

Было показано, что так же, как акне и себорея, гирсутизм у пациенток с СПКЯ поддается терапии Диане-35®. В исследовании, выполненном Golland и Elstein (40), участвовало 32 женщины с СПКЯ. Все пациентки имели повышенный рост волос на лице и получали лечение Диане-35® в течение 1 года. После 12 лечебных циклов степень выраженности гирсутизма на лице снизилась у 13 (40,6%) женщин, в то время как полное исчезновение

гирсутизма в области груди отмечено у большинства пациенток (за исключением двух), отмечавших этот симптом перед началом лечения. При исследовании эндокринных параметров в течение исследования также выявлено значительное улучшение. Концентрации в сыворотке лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, андростендиона, дигидроэпиаандростерона сульфата (ДГЭА-С) снизились к 3-му циклу лечения, достигли нормальных значений и оставались на этом

уровне на протяжении всего лечения (Табл. 8). Концентрация ГСПС в сыворотке значительно возросла в течение лечения. Проявления гирсутизма на лице стали менее выраженными, и отмечался хороший контроль менструального цикла. В следующем исследовании Prelevic и соавт. (31) исследовали долговременное влияние Диане-35® на признаки андрогенизации у женщин с СПКЯ. Всего 76 женщин, страдающих гирсутизмом, лечились в течение 18 месяцев, а затем после 3-х месячного перерыва на значение Диане-35® бы-

Табл. 8. Изменение эндокринных параметров на фоне лечения Диане-35®

Параметры	Исходный уровень	Цикл 3	Цикл 12
ЛГ (мМЕ/мл)	12,0±6,3	4,6±2,8	5,0±4,2
ФСГ (мМЕ/мл)	4,6±2,3	2,4±1,8	2,4±1,7
Тестостерон (нмоль/л)	3,5±1,4	2,4±1,1	2,5±0,9
Андростендион (нмоль/л)	13,1±5,2	6,9±2,8	7,6±2,4
ДГЭА-С (мкмоль/л)	8,0±2,9	5,4±2,4	5,2±2,2
ГСПС (нмоль/л)	33,4±14,6	162,3±46,1	168,6±42,2
Соотношение ЛГ/ФСГ	3,04	2,29	2,16

Golland и Elstein (40)

ло продолжено еще на 9 месяцев.

К концу исследования на фоне Диане-35® значения на шкале оценки выраженности гирсутизма (Ferriman и Gallwey (28)) снизились на 42,7% (Рис. 9), а гормональный дисбаланс, отмечаемый у пациенток с СПКЯ, нормализовался. В работе Falsetti (1) среди 82 женщин с СПКЯ, наблюдавшихся в течение 48 циклов, сопутствующий гирсутизм отмечался у 65 пациенток, согласно шкале Ferriman – Gallwey оценки выраженности гирсутизма. К концу наблюдения гирсутизм, который изначально классифицировался как слабый или средневыраженный [значение по шкале Ferriman–Gallwey от 8-ми до 13-ти, среднее значение равно 10,4], исчез во всех 46 случаях (73%) (Табл. 9).

В 17 случаях (27%) при наличии тяжелого гирсутизма (значение по шкале Ferriman–Gallwey от 15-ти до 21-го, среднее – 18) перед началом лечения этот показатель значительно улучшился до значения 12,2 к 48 циклу. Тем не менее, у 5 из этих женщин достаточно тяжелый

Рис. 9. Изменение значений по шкале оценки выраженности гирсутизма на фоне приема Диане-35® и величины различий между этими значениями до лечения и к концу лечения у 76 пациенток с СПКЯ и гирсутизмом



Prelevic и соавт. (31)

Табл. 9. Влияние Диане-35® на выраженность гирсутизма (n=82)

	Исходный уровень	18 циклов	24 цикла	36 циклов	48 циклов
Слабый	22 (35%)	19 (30%)	18 (29%)	13 (21%)	5 (8%)
Средний	24 (38%)	15 (24%)	11 17%	8 (13%)	7 (11%)
Тяжелый	17 (27%)	15 (24%)	13 (21%)	9 (14%)	5 (8%)
Излечение	-	14 (22%)	21 (33%)	33 (52%)	46 (73%)

Falsetti и соавт.(1)

гирсутизм оставался до конца исследования. Как упоминалось выше, гирсутизм требует длительного лечения и с большим трудом поддается терапии по сравнению с другими симптомами гиперандрогении из-за физиологического цикла роста волос, а также трудностей блокирования образования андрогенов и их активности (особенно активности ДГТ) в волосяных фолликулах. В таких случаях необходимы более высокие дозы ЦПА особенно для лечения тяжелого гирсутизма. Как альтернатива увеличению доз ЦПА в ряде исследований изучалось комбинированное воздействие Диане-35® и агониста гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ), с обнадеживающими результатами, особенно в случаях тяжелого гирсутизма, вторичного по отно-

шению к СПКЯ (41, 42). Например, Ciotta и соавт. изучали комбинацию стандартного режима Диане-35® с 3,75 мг леупролида ацетата (ЛА), инъекции которого производили каждые 28 дней в течение 12 циклов у 24 пациенток с СПКЯ и выраженным гирсутизмом, у которых до этого отмечался недостаточный эффект при применении монотерапии Диане-35® (41). Использование комбинации Диане-35®/ЛА значительно улучшило показатели по шкале выраженности гирсутизма Ферримана-Галлеа у всех пациенток после 6 ($p < 0,05$) и 12 ($p < 0,01$) месяцев лечения. К концу исследования показатели по этой шкале стабилизировались на значениях, слегка превышающих нормальные цифры (10) в женской популяции, что

сопровождалось прогрессирующим снижением роста волос, истончением, посветлением, в результате чего количество терминальных волос уменьшилось или они исчезли полностью в андрогензависимых областях. Однако инъекционный путь введения, наличие известных побочных эффектов и высокая стоимость агонистов ГРГ ограничивает их использование при тяжелых проявлениях гирсутизма или при отсутствии эффекта от предшествующего лечения андрогензависимых заболеваний. Кроме того, исследования, в которых напрямую сравнивали эффекты монотерапии Диане-35® и комбинации ее с агонистами ГРГ, не выявили статистически значимых отличий их результатов (см. раздел «Сравнительные исследования»).

Диане-35® эффективно купирует незначительные и средней выраженности проявления гирсутизма у пациенток с СПКЯ. В более тяжелых случаях рекомендуются более высокие дозы ЦПА. Комбинация Диане-35® и агонистов ГРГ является альтернативным методом лечения в случаях недостаточной эффективности ЦПА.

Влияние на морфологию яичников

В исследованиях, изучавших влияние Диане-35® на гирсутизм, акне и себорею у женщин с СПКЯ, отмечены благоприятные изменения морфологии яичников в течение лечения. Golland и Elstein (40) показали, что при применении Диане-35® в течение 1 года нормализовались гормональные параметры у женщин с СПКЯ. По данным ультразвуковых исследований, происходило значительное уменьшение размеров яичников, снижение выраженности стромальной гиперплазии, числа и

размеров фолликулов (Табл. 10). С помощью ультразвуковых исследований Falsetti и соавт. (39) и Prelevic и соавт. (31) также показали уменьшение размеров яичников и исчезновение морфологических критериев, характерных для СПКЯ. Эти результаты подтвердили данные Raj и соавт. (43), которые отметили снижение размеров яичников до нормальных значений, а также Couzinet и соавт. (44), показавших уменьшение среднего размера яичников у женщин с СПКЯ, применявших высокие дозы ЦПА.

Табл. 10. Размеры яичников и матки у 22 женщин на фоне приема Диане-35®

	Исходный Уровень	Цикл 3	Цикл 6	Цикл 12	После лечения
Средний объем яичников (см ³)	16,7 ± 10,9	9,1 ± 4,1 ¹	8,8 ± 3,5 ¹	11,4 ± 11,7 ¹	13,4 ± 7,8
Процент женщин с числом фолликулов менее 7 в одном яичнике	77,3	47,7	22,7 ¹	38,7 ¹	50,0
Выраженность стромальной гиперплазии (%)	61,4	15,9	9,1	11,4	34,1
Размер матки (см ²)	21,5 ± 5,8	22,5 ± 3,8	22,6 ± 4,8	22,9 ± 5,6	22,3 ± 5,2

1 p < 0,05, по сравнению с исходным значением

Golland и Elstein (40)

Алопеция

Несколько факторов влияют на потерю волос на голове у женщин, поэтому, чтобы проводить эффективную терапию, важно определить механизмы, лежащие в основе этого нарушения. Причиной алопеции может послужить недостаточность витаминов и/или белков, наступившие в результате малабсорбции, или несбалансированной диеты. В патогенез могут быть вовлечены эндокринные нарушения (например, щитовидной железы) или эндокринные сдвиги, наступающие во время беременности или лактации, которые обычно не требуют лечения. Частое мытье и высушивание, перманент, окраска, использование лаков могут также привести к потере волос. Кроме того, эти нарушения могут быть следствием медикаментозного лечения. Однако во многих случаях потеря волос у женщин связана с

воздействием андрогенов.

Показано, что это нарушение, определяемое как диффузная андрогензависимая алопеция (диффузная АЗА), встречается почти у 30% белых женщин до 50 лет [45]. Большое значение имеет исследование уровня гормонов, особенно, если имеется сочетание нескольких симптомов гиперандрогении, таких как акне, гирсутизм или СПКЯ [46]. Как и в случае гирсутизма, лечение диффузной АЗА требует большего времени и часто больших доз антиандрогенов, чем при терапии акне и себореи. В работе Erdmann и соавт. [47], исследовавших гормональные параметры у женщин с гиперандрогенией при назначении Диане-35 и Диане-50 (ранее применявшейся комбинации ЦПА/ЕЕ₂, содержащей 50 мкг эстрогена), продемонстрировано значительное улучшение у всех 5 пациенток с андрогензависимой потерей волос после 8–9

месяцев лечения. Еще в одной работе, в которую была включена контрольная группа пациенток и использовался обратный циклический режим, назначались 50 мг ЦПА с 5-го по 15-й день и 30 мкг ЕЕ₂ с 5-го по 24-й день в течение 12 циклов, продемонстрировано значительное улучшение у 20 женщин с диффузной АЗА [48]. Интересно, что выраженное ($p < 0,01$) увеличение плотности волос обнаружено у тех пациенток, которые имели уровни ферритина в сыворотке, превышающие 40 мкг/л, но не ниже этого значения. В противоположность этому, в контрольной группе нелеченных пациенток после 12 месяцев наблюдения отмечалось выраженное ($p < 0,05$) снижение величин обоих параметров. В этой группе пациенток не было обнаружено никакой корреляции между уровнем ферритина в сыворотке и степенью потери волос.

Диффузная андрогензависимая алопеция встречается приблизительно у 30% белых женщин в возрасте до 50 лет. В отдельных случаях антиандрогенный эффект Диане-35® может быть недостаточен и необходимо применение более высоких доз ЦПА для эффективного лечения этого состояния.

Сравнительные исследования

Использование ряда прогестаген/эстрогенных комбинаций для лечения таких нарушений, как акне, может привести к появлению нежелательных эффектов. Таким образом, необходимо учитывать не только свойства активных метаболитов, но и андрогенную активность принимаемой лекарственной формы. Вопросы гормонального баланса были изучены в ряде работ, в которых сравнивали эффекты Диане-35® и некоторых других гормональных комбинаций. Carlborg (49) в мультицентровом исследовании сравнивал воздействие

на вульгарные угри Диане-50® (ранее применявшейся комбинации ЦПА/ЕЕ₂, содержащей 50 мкг эстрогена), Диане-35® и 150 мкг левоноргестрела плюс 30 мкг этинилэстрадиола (ЛНГ-ЕЕ). Диане принимали 46 женщин, Диане-35® – 45 и комбинацию ЛНГ-ЕЕ – 37 (Табл. 11). Через 4 месяца лечения снижение числа угревых поражений было значительно более выражено у пациенток, применявших Диане-50® и Диане-35®, чем в группе, использовавшей комбинацию ЛНГ-ЕЕ ($p < 0,05$). К 6 месяцам это различие было еще более значительным ($p < 0,0001$), при этом среднее снижение выра-

женности угревых поражений на фоне Диане-35® составило около 70%. Только 4% пациенток, получавших комбинацию ЦПА/ЕЕ₂, отметили некоторое ухудшение по сравнению с 18% в группе, использовавшей комбинацию ЛНГ-ЕЕ. Контроль менструального цикла был хорошим во всех группах пациенток, побочные эффекты были сравнимы с таковыми при применении других низкодозированных оральных контрацептивов. Влияние Диане-35® на симптомы гиперандрогении сравнивались с таковым комбинации 150 мкг дезогестрела плюс 30 мкг этинилэстрадиола (ДГ-ЕЕ) в открытом ис-

Табл. 11. Нормализация акне лица в сравнительном исследовании, с использованием Диане-50®, Диане-35® и комбинации ЛНГ-ЕЕ (150 мкг плюс 30 мкг этинилэстрадиола)

	Цикл 4	Цикл 6
Диане-50®	51*	70**
Диане-35®	61*	72**
ЛНГ-ЕЕ	27	35

* $\leq 0,05$; ** $p < 0,0001$ по сравнению с исходным уровнем

следования; при этом 79 женщин получали комбинацию ДГ-ЕЕ, а 83 – Диане-35® (50). К концу третьего цикла лечения, влияние Диане-35® на акне лица было значительно выше, и это различие к 9-му циклу еще более увеличилось (Рис. 10).

Полное исчезновение акне при приеме Диане-35® в отношении акне лица средней степени выраженности наблюдалось у 47% женщин в течение трех циклов; для комбинации ДГ-ЕЕ эта цифра составила 31,4%. Контроль менструального цикла был хорошим при использовании обеих комбинаций. Однако прорыв-

ные кровотечения и мажущие кровянистые выделения наблюдались реже при использовании Диане-35® (1,4% и 2,4%, соответственно) по сравнению с данными на фоне комбинации ДГ-ЕЕ (3,2% и 4,2%, соответственно). Хотя оба вида терапии хорошо переносились пациентками, на фоне Диане-35® значительно реже отмечались такие побочные эффекты, как нагрубание молочных желез и повышенная раздражительность по сравнению с данными, полученными при использовании комбинации ДГ-ЕЕ (Табл. 12). В более раннем сравнительном исследовании, проводившемся в течение

9 месяцев, Colver и соавт. [51] обнаружили, что при использовании как Диане-50®, так и Диане-35®, выявляется значительное снижение выраженности акне уже после трех циклов лечения. Было продемонстрировано резкое снижение выраженности проявлений акне ($p < 0,001$) как в целом, так и на отдельных участках – лице, груди, спине – по сравнению с исходными данными. В связи с тем, что при использовании Диане-35® и Диане-50® была продемонстрирована сходная эффективность при менее выраженных побочных эффектах в случае Диане-35®, именно это средство

Рис. 10. Излечение акне лица при сравнении Диане-35® и комбинации дезогестрела с этинилэстрадиолом (ДГ-ЕЕ)

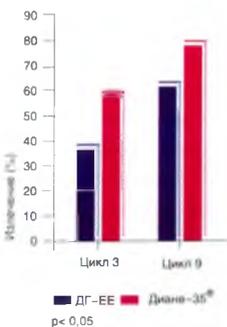


Табл. 12. Побочные эффекты на фоне 9 месяцев применения Диане-35® или комбинации ДГ-ЕЕ (150 мкг дезогестрела плюс 30 мкг этинилэстрадиола) для лечения симптомов андрогенизации

Число пациенток (% от общего числа)

	ДГ-ЕЕ	Диане-35	P
Головная боль	12,0	11,3	НД
Снижение либидо	4,6	0,7	<0,05
Мастодиния	9,1	2,9	<0,05
Раздражительность	7,6	3,1	<0,05
Депрессия	7,1	1,3	<0,05
Отеки	4,3	4,3	НД

НД = результаты не достоверны

Erkkola и соавт. (50)

рекомендовано в качестве препарата выбора. В недавно проведенном исследовании Kelestimur и соавт. (52) сравнивали клиническую эффективность и безопасность лечения Диане-35® в сочетании со 100 мг спиронолактона и монотерапии Диане-35® у 50 женщин с признаками гирсутизма. Спиронолактон достаточно широко применялся для лечения гирсутизма, особенно в случаях, когда эстрогены противопоказаны. Как и ЦПА, спиронолактон снижает синтез андрогенов и конкурентно связывается с андрогенными рецепторами. Авторы руководствовались гипотезой, что при применении вышеуказанной комбинации будет занято больше андрогенных рецепторов, чем при использовании монотерапии Диане-35®, и таким образом повысится клиническая эффективность. Хотя процент снижения значения по шкале оценки выраженности гирсутизма был несколько выше в группе, получавшей комбинированное лечение, фактически величина данного значения и уровни в сыровотке свободных фракций

тестостерона статистически достоверно не различались между собой у пациенток обеих групп к 12-му месяцу лечения. Таким образом, Диане-35® как в виде монотерапии, так и в комбинации со спиронолактоном, вызывает статистически и клинически значимое снижение выраженности гирсутизма к концу курса терапии. В нескольких работах эффективность Диане-35® сравнивалась с эффективностью комбинации Диане-35® и аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ) или оральных контрацептивов (ОК) (53, 54, 55). Аналоги ГРГ подавляют синтез андрогенов в яичниках и вводятся только парентерально. Так как аналоги ГРГ подавляют синтез не только андрогенов, но и эстрогенов, при их использовании могут появляться климактерические симптомы и снижаться минеральная плотность костной массы. По этой причине рекомендуется проведение так называемой возвратной («add-back») терапии эстрогенгестагенными препаратами. Castelo-Branco и соавт. (53) провели сравнитель-

ное исследование между группой женщин, принимающих только Диане-35®, и группой женщин, которых лечили аналогом ГРГ трипторелином (3,75 мг, внутримышечно один раз в месяц) в сочетании со стандартным оральным режимом приема ОК (30 мкг EE₂+150 мкг ДГ), у 48 женщин с СПКЯ и тяжелыми проявлениями гирсутизма. Хотя при использовании комбинированного режима ГРГ/ОК к 6-му месяцу отмечалось несколько более выраженное улучшение, к концу года лечения оба режима терапии продемонстрировали сходное снижение значения по шкале оценки выраженности гирсутизма (41,9% и 40,5%, соответственно). Авторы отметили, что преимущество более раннего клинического эффекта «...оправдывает использование аналогов ГРГ только у пациенток с тяжелыми формами гирсутизма; в других случаях из-за высокой стоимости и неудобства применения оно не оправдано...». К сходному заключению пришли и другие исследователи, сравнивавшие эффективность монотерапии Диане-

35® и комбинации Диане-35® с аналогами ГРГ для лечения тяжелых форм гирсутизма [54, 55]. У большинства пациенток, получавших длительную циклическую терапию Диане-35, присоединение терапии с помощью аналогов ГРГ (гозерелина и трипторелина, соответственно) не сопровождалось значительными различиями между двумя режимами терапии в отношении снижения проявлений гирсутизма.

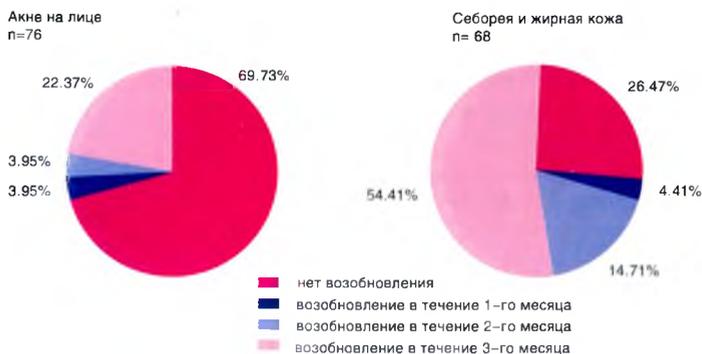
СИМПТОМОВ

При отмене лечения Диане-35® симптомы андрогенизации могут появиться вновь. Хотя небольшое число работ посвящено изучению этого вопроса, в одной из них показано, что после трех месяцев, прошедших после отмены ЦПА, почти у 30% пациенток возобновилось проявление угревой болезни на лице [56] (Рис. 11). Около 20% пациенток отметили его возобновление в области шеи и плеч и 40% – на спине. Возобновление симптомов себо-

реи было несколько выше. В работе Prelevic и соавт. [31], результаты которой приведены ранее, показано, что лечение эффективно только в период использования препарата и большинство пациенток отмечают возобновление проявлений гиперандрогении (усиление гирсутизма, акне, жирности кожи) уже в течение 3-месячного перерыва в лечении.

Возобновление

Рис. 11. Частота возобновления акне на лице среди 76 пациенток и жирной кожи среди 68 пациенток в течение трех циклов, прошедших с момента прекращения приема Диане-35®



Доказано, что препарат Диане-35® более эффективен для лечения акне, чем такие комбинированные режимы, как левоноргестрел / этинилэстрадиол или дезогестрел / этинилэстрадиол. Добавление к Диане-35® спиронолактона или аналогов ГРГ не оказывает значительного положительного влияния на результаты лечения.

ДИАНЕ-35: безопасность и переносимость



Побочные эффекты

Клинические исследования препарата Диане-35® показали низкую частоту побочных эффектов и его хорошую переносимость. Например, Aydinlik и соавт. (13) в своей работе продемонстрировали отсутствие значительных изменений массы тела, у 80 % пациенток его колебания не превышали 2 кг в течение всего исследования. На уровень артериального давления препарат также оказывал незначительное влияние. Как систолическое, так и диастолическое давление оставалось в пределах нормальных значений у 98–100% женщин. На фоне лечения значительно снижались проявления дисменореи. За исключением тошноты и мастодинии в первые месяцы терапии и появления хлоазмы при долговременном лечении, не возросла частота ни одного из побочных симптомов, обычно описываемых при применении комбинированных оральных контрацептивов (Табл. 13). Несмотря на длительное использова-

ние препарата, только в 11,7% случаев пациентки отказались от его дальнейшего применения из-за побочных эффектов. Исследуя возможное неблагоприятное воздействие Диане-35® на голосовые функции, Wendler и соавт.(57) сравнивали его с микроиномом, содержащим левоноргест-

рел. У 91 женщины проводили обширные клинические и инструментальные исследования голосовых функций в течение одного года. При этом не было выявлено никаких неблагоприятных изменений голосовых функций при применении обоих препаратов. Следовательно, обычно нет необ-

ходимости следить за голосовыми функциями, за исключением женщин, работа которых связана с напряжением голоса, например, певиц. В этом исследовании продемонстрировано уменьшение частоты межменструальных кровянистых выделений и аменореи при приеме Диане-35®.

Табл. 13. Сопутствующие симптомы и проявления на фоне приема Диане-35®

	Частота (% циклов с их наличием)			
	Исходный уровень	Цикл 1-3	Цикл 4-12	Цикл 13-36
Мигрень	1,0	0,4	0,2	0,1
Головная боль (не мигрень)	6,0	7,1	4,3	5,1
Тошнота	1,0	5,5	1,4	0,5
Рвота	0,1	0,3	0,3	0,01
Мастодиния	8,6	12,8	4,7	5,6
Раздражительность	7,8	6,5	3,9	4,3
Депрессивное настроение	5,3	4,3	2,3	4,2
Хлоазма	2,8	2,7	2,5	6,9
Отеки	1,5	1,5	1,1	2,2
Дисменорея: средняя	-	15,2	7,4	8,2
тяжелая	-	1,1	0,1	0,03

Audinlik и соавт. (13)

По сравнению с другими комбинированными прогестаген/эстрогенными препаратами (оральными контрацептивами) Диане-35® отличается низкой частотой побочных эффектов. Не было обнаружено неблагоприятного воздействия препарата на голосовые функции.

Безопасность длительного применения Диане-35®

Низкая частота побочных реакций и безопасность Диане-35® были подтверждены в многочисленных исследованиях, продолжавшихся в течение 6, 12,

24 и 36 циклов.

Имеются данные, полученные в долговременном исследовании, проведенном в Дании, о применении ЦПА у женщин для лечения гирсутизма и акне. В 1995 году Waajen и соавт. (60) вообще о результатах лечения у 188 женщин, которые использовали различные режимы терапии, начиная с 1968 года: обратный циклический режим (50 или 100 мг ЦПА в день в сочетании с 50 мкг этинилэстрадиола) или Диане-50®, в виде монотерапии или с добавлением 10 мг ЦПА с 1-го по 10-й день цикла. В целом, частота неблагоприятных

побочных реакций не превышала 23%, несмотря на то, что пациентки получали достаточно высокие дозы ЦПА, и отказ от продолжения лечения из-за побочных эффектов отмечался только в 9% случаев. В порядке убывания частоты проявления эти побочные реакции располагались следующим образом: тошнота, сонливость, депрессия, мастодиния, снижение либидо, головные боли, прибавка массы тела и в очень редких случаях гипертонзия и тромбозы. Авторы пришли к заключению, что эти данные сходны с получаемыми при использовании других эстроген/прогестагенных контрацептивных режимов и хотя бы частично могут быть отнесены за счет эстрогенового компонента. Тем не менее, в целом, побочные эффекты наиболее часто возникали при использовании более высоких доз ЦПА, чем при низкодозированных режимах, и значительно реже отме-

чаются при применении монотерапии Диане-35®. Значительных изменений уровня артериального давления не было выявлено ни у одной из 188 обследованных женщин. Для оценки долговременной безопасности ЦПА было продолжено наблюдение за 35 из 188 пациенток (61). Рутинные определения биохимических параметров и показателей гемостаза не выявили каких-либо отклонений. Например, уровень глюкозы натощак был в пределах нормальных значений, хотя уровень инсулина натощак был слегка повышен, возможно, за счет изменения чувствительности инсулиновых рецепторов. Уровни триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности были заметно повышены, в то время как содержание общего холестерина оставалось в нормальных пределах. Повышения этих показателей зависели от дозы, но клинической значимости не

Пятнадцатилетний опыт использования ЦПА в различных режимах дозирования в основном свидетельствует о незначительных и преходящих побочных реакциях. Продолжительное применение Диане-35® у женщин с признаками гиперандрогении на протяжении 36 циклов лечения характеризовалось отличной переносимостью и безопасностью.

имели. Радиографическое и эзографическое исследование молочных желез у 20 женщин не выявили каких-либо выраженных нарушений в течение 2-месячного периода лечения. С помощью эзографического исследования не обнаружено структурных изменений в печени у тех же 20 женщин.

Влияние на метаболические процессы

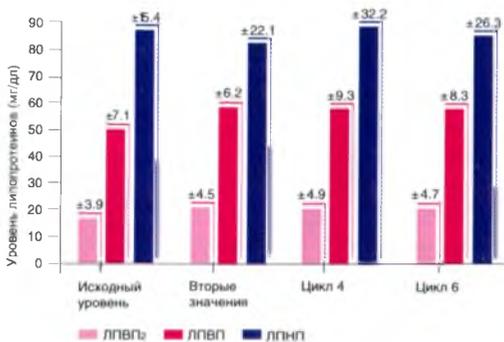
Липидный обмен

В связи с высоким риском развития атеросклероза на фоне гиперандрогении, большой интерес представляет изучение изменений уровня липидов в сыворотке, наряду с другими мета-

болическими сдвигами, отмечающимися при использовании комбинированных прогестаген/эстрогенных препаратов (58, 62). Эстрогены снижают уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (холестерина ЛПНП), повышают содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (холестерина ЛПВП), а также стимулируют синтез триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (холестерина ЛПОНП) (63, 64, 65). Прогестагены в основном оказывают противоположное действие на липидный обмен, повышая содержание холестерина ЛПНП, снижая уровень холестерина ЛПВП, а также ингибируя продукцию

ТГ и холестерина ЛПОНП. Поэтому дозы прогестагенных компонентов в комбинированных прогестаген/эстрогенных препаратах должны быть оптимальными, чтобы не вызывать неблагоприятных воздействий на липидный обмен, а лучше – приводить к его нормализации. Это очень важно при проведении долговременной терапии, особенно у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), для которых характерны метаболические изменения, свидетельствующие о возрастании риска сердечно-сосудистых заболеваний (67). Результаты, полученные в значительном количестве исследований, продемонстрировали, в основном, благоприятное влияние

Рис. 12. Изменения уровня липопротеинов у 24 женщин на фоне Диане-35® в течение 6 циклов лечения



Диане-35® на липидный обмен (19, 59, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74). Уровни холестерина ЛПНП имели тенденцию к небольшому снижению при приеме Диане-35® (68, 75), а содержание холестерина ЛПВП и холестерина ЛПВП₂ увеличилось (59, 70) (Рис. 12).

Результаты этого исследования подтвердили данные, что Диане-35® не повышает риск атеросклероза (70). Только в одной работе отмечено незначительное повышение холестерина ЛПНП (не превышающее нор-

мальных значений), при этом соотношение холестерина ЛПНП/холестерина ЛПВП, являющееся главным маркером повышения риска атеросклероза оставалось стабильным (76).

В нескольких исследованиях выявлено повышение уровня триглицеридов (иногда значительное) на фоне приема Диане-35® (19, 59, 69). Такое повышение уровня триглицеридов является результатом воздействия эстрогенов, входящих в состав всех комбинированных антиандрогенных и конт-

рацептивных препаратов (75). Однако клинического значения эти данные не имеют. Особый интерес представляет влияние Диане-35® на липидный обмен у пациенток с СПКЯ, в связи с имеющимся у них повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В долгосрочном исследовании Falsetti и Pasinetti (66) 72 пациентки с СПКЯ принимали Диане-35® в течение 36 циклов. Многие из них перед началом исследования имели нарушения липидного профиля по

Табл. 14. Метаболические параметры у женщин с СПКЯ на фоне Диане-35® (мг/мл; инсулин: мМЕ/мл) (среднее значение+стандартное отклонение)

	Исходная величина	Цикл 12	Цикл 36
Триглицериды	81,4 ±5,2	123±31,6*	122,0±28,8*
Общий холестерин	177,8±19,3	186,4 ±31,5	185,3±18,5
Холестерин-ЛПНП	102,3±13,6	98,4 ±11,6	97,5±13,4
Холестерин-ЛПВП	51,2±9,2	61,2±5,9*	61,7±8,1*
Холестерин-ЛПВП ₂	22,4±5,3	25,7±4,6*	26,6±4,8*
Холестерин-ЛПВП ₃	38,4 ±3,7	41,6±2,8*	42,7±3,6*
Апопротеин А 1	142,7±15,4	191,7±13,9*	189,2±14,6*
Апопротеин А 2	32,4 ±5,1	43,8±4,2*	54,3±4,1 *
Апопротеин А 3	86,8±13,2*	96,8±13,2*	99,4 ±15,2*
Глюкоза	84,3±5,0	85,6±5,2	84,9±4,8
Инсулин	10,8±3,7	10,3±3,4	10,4 ±3,7

* p<0.05 по сравнению с исходной величиной

сравнению с нормальными значениями. После 12 циклов лечения отмечено значительное повышение уровня холестерина ЛПВП, холестерина ЛПВП₂, холестерина ЛПВП₃, уровней апопротеина А1/–А2/–В, а содержание холестерина ЛПНП снизилось (Табл. 14). Эти благоприятные изменения липидного профиля

удерживались на протяжении всех трех лет лечения. Хотя отмечалось выраженное увеличение уровня триглицеридов, лечение оказывало общее нормализующее влияние на липидный обмен. В еще одном исследовании при таких же режимах лечения у пациенток с СПКЯ в течение 8–18 последовательных циклов отмечено

повышение уровня триглицеридов, общего холестерина, апопротеинов А2 и В, но отсутствие изменения уровня холестерина ЛПВП. И в этом исследовании уровни липидов оставались в пределах нормальных значений на протяжении всего периода лечения [77].

Диане–35®, в основном, оказывает благоприятное воздействие на липидный обмен. Большинство исследований продемонстрировали положительное влияние на уровень холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП. Эстрогензависимое повышение уровня триглицеридов не имеет клинического значения.

Углеводный обмен

Использование комбинированного прогестерога/эстрогенного препарата сопровождается изменением углеводного обмена в виде снижения толерантности к глюкозе и повышения выброса инсулина в ответ на нагрузку глюкозой [78, 79]. Сходные эффекты выявлены при использовании Диане–35®, хотя они не имеют практического клинического значения. В исследовании, включавшем 31 пациентку с признаками андрогенизации, Vexiau и соавт. [72] показали, что Диане–35 не

оказывает значительного влияния на уровни глюкозы натощак или на тесты толерантности к глюкозе. При определении уровня инсулина натощак и его максимальных значений также не выявлено значительных изменений. В то же время Miscolli и соавт. [69] обнаружили не большие, но статистически значимые изменения уровней глюкозы и инсулина в крови при проведении теста на толерантность к глюкозе в течение 6 месяцев лечения Диане–35®. Однако эти изменения следует рассматривать как клинически

не значимые, так как лечение не оказало влияния на соотношение площадей под кривыми зависимостей концентраций инсулина и глюкозы в крови от времени, а также на уровни гликолизированного гемоглобина – маркера долговременных нарушений углеводного обмена.

Сходные изменения толерантности к глюкозе были продемонстрированы в долговременном исследовании van den Ende и van Wayjen [61], в котором 20 пациенток принимали различные дозы ЦПА и/или Диане–35® в среднем в течение 7,2 лет.

40

Более углубленное исследование влияния Диане-35® на углеводный обмен было предпринято Scheep и соавт. (80). Авторы показали, что прием Диане-35® заметно не уменьшает ускорения поглощения глюкозы тканями при введении инсулина со скоростью 100 мЕД/кг/час в течение 120

мин в условиях нормального содержания глюкозы в крови. При этом, однако, происходило повышение клиренса инсулина, что свидетельствует о возможности влияния Диане-35® на обмен глюкозы и инсулина в печени. С помощью этого можно объяснить незначительные изменения

уровней глюкозы и инсулина при проведении теста на толерантность к глюкозе.

В долговременном исследовании, проведенном у 72 пациенток с СПКЯ, которые принимали Диане-35® в течение 76 циклов, уровни глюкозы и инсулина также оставались неизменными (66).

В некоторых исследованиях были отмечены незначительные изменения уровней глюкозы и инсулина в крови на фоне терапии Диане-35®. Однако эти изменения не имеют клинического значения и не оказывают неблагоприятного влияния на общий уровень риска, что было особенно важно для пациенток с СПКЯ.

Функция печени

В исследовании, выполненном Kaiser и Gruner (74), у 150 женщин проводилось измерение параметров, отражающих функцию печени. При этом было отмечено незначительное повышение активности щелочной

фосфатазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лейцинаминопептидазы и гамма-глутамилтранспептидазы, но оно не выходило за пределы нормальных значений (Табл. 15).

Табл. 15. Изменения функции печени после 36 циклов лечения Диане-35® у 138 женщин.

	До лечения	После лечения
Общий белок сыворотки (г/дл)	7,1	7,1
Щелочная фосфатаза в сыворотке (МЕ/л)	92,0	97,0
АСТ в сыворотке (МЕ/л)	9,0	10,0
АЛТ в сыворотке (МЕ/л)	9,0	10,0
ЛАП в сыворотке (МЕ/л)	17,0	19,0
γ-ГТ в сыворотке (МЕ/л)	9,0	10,0

АСТ= аспартатаминотрансфераза

АЛТ = аланинминотрансфераза

ЛАП = лейцинаминопептидаза

γ-ГТ = гамма-глутамилтранспептидаза

Kaiser и Gruner (74)

Диане-35® не оказывает неблагоприятного влияния на функцию печени. Уровни биохимических показателей печени оставались в пределах нормальных значений. Печеночная переносимость оставалась хорошей даже при длительном применении препарата.

Изменения гемостаза

Так как стероидные препараты оказывают влияние на показатели свертывающей системы крови, соотношение между фибринолизом и процессами коагуляции у женщин, принимающих Диане-35[®], требует тщательного изучения. В исследовании, проведенном Grupi и соавт. у 20 женщин в течение 9 месяцев (81), не выявлено изменений функции тромбоцитов. Уровень фибриногена А (первого продукта распада фибриногена) несколько повышался вначале, а затем незначительно снижался. Активность антитромбина III, являющегося важнейшим ингибитором каскада процесса свертывания крови, значительно увеличилась в процессе исследования. Было отмечено также повышение фибринолитической активности, которая следует за венозной ок-

лузией, что свидетельствует об увеличении фибринолитического потенциала крови при применении Диане-35[®]. Wincler и соавт. (82) получили сходные данные при приеме женщинами Диане-35[®] или Диане-50[®]. Они обнаружили усиление процессов коагуляции, которые возрастали при увеличении дозы этинилэстрадиола в препарате. Это повышение сглаживалось активацией фибринолитической системы вследствие снижения активности ингибитора активатора плазминогена, что, по мнению авторов, может быть вызвано влиянием прогестагена (ЦПА), содержащегося в Диане-35[®]. Эти результаты говорят в поддержку того, что использование Диане-35[®], содержащего достаточно низкую дозу этинилэстрадиола, может быть связано со снижением риска тромбоэмболи-

ческих осложнений, по сравнению с применявшимся препаратом Диане-50[®]. Хорошо известно, что курение оказывает неблагоприятное воздействие на гемостатические параметры. Поэтому полагают, что повышение коагулирующих свойств крови наиболее выражено при приеме гормональных препаратов курящими женщинами. В сравнительном исследовании у 258 некурящих и 190 курящих женщин (83) на фоне приема Диане-35[®] обнаружено значительное повышение активности протромбина только в группе курящих пациенток. И наоборот, активность антитромбина III существенно повысилась только у некурящих женщин. Использование Диане-35[®] не приводит к изменениям вязкости и других реологических свойств крови (84).

Исследование параметров гемостаза выявило повышение процессов коагуляции, которые были сглажены одновременным усилением фибринолитической активности. Значительного изменения других реологических свойств крови не было найдено.

ЦПА (спорные вопросы)

Споры вокруг безопасности препаратов, содержащих ЦПА, развернулись в Германии в 1994 году после появления результатов исследований *in vitro* на гепатоцитах человека (85, 86, 87). Позже эти данные обсуждались вместе с имевшимися к тому времени результатами эпидемиологических исследований, посвященных анализу возможных побочных эффектов при применении ЦПА (88, 89, 90). Однако прямая связь

между заболеваниями печени и приемом ЦПА не была установлена. В обширном обзоре литературы, опубликованном в 1994 году, показано, что эпидемиологические данные не свидетельствуют о повышении риска рака печени при использовании препаратов, содержащих ЦПА, по сравнению с другими лекарственными средствами, содержащими стероидные гормоны (91). В долгосрочном исследовании, включавшем 2506 пациентов (16721 пациенток/лет), не было зарегистрирова-

но злокачественных образований печени ни в одном случае. Руководство здравоохранения Германии и Европейский комитет по запатентованным медицинским препаратам в 1995 г. в своих решениях отметили, что не существует причинной связи между раком клеток печени и применением ЦПА (92).

В настоящее время препарат Диане-35® рекомендован для безопасного применения у женщин с гиперандрогенией.

Заключение

В состав одного драже Диане-35® входит 2 мг ципротерона ацетата и 35 мкг этинилэстрадиола. Доказано, что при использовании этой дозировки сочетание прогестагенного и эстрогенного компонентов оптимально для эффективного и безопасного лечения симптомов андрогенизации у женщин, которым, кроме того, необходима эффективная контрацепция. Уровень наступления беременности (из-за погрешностей приема) среди женщин, применявших Диане-35®, был крайне низкий – 0,1 на 100 женщин/лет, в то время как хороший контроль цикла отмечался более чем у 90% женщин. В обширном исследовании, включившем 1000 пациенток с гиперандрогенией (всего 21000 циклов лечения), показано, что у 3/4 женщин уже в первые 6 циклов лечения происходит исчезновение симптомов акне на лице. Сходные данные получены в отношении себореи, хотя для лечения гирсутизма требовался более длительный период. В нескольких работах для лечения гирсутизма ис-

пользовали комбинации Диане-35® с более высокими дозами ципротерона ацетата (например, 100 мг), назначаемыми в течение первой фазы цикла, и было обнаружено более быстрое снижение выраженности признаков андрогенизации. Следует подчеркнуть, что хотя признаки андрогенизации исчезают быстрее при использовании более высоких доз ЦПА, степень купирования этих признаков после 12 месяцев лечения значительно не отличается от таковой при использовании монотерапии с Диане-35®. Это свидетельствует о том, что если косметические воздействия безуспешны, то женщинам, которым одновременно требуется контрацепция, вначале следует применить монотерапию с помощью Диане-35®. Дополнительные дозы ЦПА полезны только в случаях, когда требуется получить более быстрые результаты лечения. Проведение сравнительных исследований эффективности комбинированных низкодозированных оральных контрацептивов показало, что Диане-35®

имеет преимущество при лечении андрогензависимых нарушений, таких как акне. Побочные эффекты, наблюдавшиеся при использовании Диане-35®, были незначительными и преходящими и не отличались от таковых при применении комбинированных низкодозированных оральных контрацептивов. При детальном анализе воздействия Диане-35® на жировой и углеводный обмен в ряде случаев выявлено увеличение в сыворотке общего холестерина (который, однако, оставался в рамках нормальных значений) и триглицеридов. Однако величина соотношения — уровень холестерина липопротеинов низкой плотности/уровень холестерина липопротеинов высокой плотности имела тенденцию к стабилизации, что свидетельствует об отсутствии повышения возможного риска развития атеросклероза. Изменения углеводного обмена были незначительными. Параметры, характеризующие функцию печени, оставались в пределах нормальных значений.

Изучение гемостаза показало, что возможно некоторое повышение фибринолитического потенциала у пациенток, получающих Диане-35®. В большинстве недавних исследований продемонстрирована низкая частота побочных эффектов даже после 10 лет и более приема препарата. В середине 90-х годов, основываясь на результатах исследований, выполненных на изолированных гепатоцитах человека и посвященных изучению генотропного влияния ЦПА, возникли опасения возможного нежелательного действия прогестагена на печень. Последующие затем многочисленные исследования и всесторонняя проверка лабораторных и эпидемиологических данных убедительно доказали, что ЦПА не обладает канцерогенностью. Подтверждено, что этот прогестаген показан для лечения андрогенных нарушений кожи у женщин, которым, кроме того, необходима контрацепция. К настоящему времени имеется отличный опыт

эффективного и безопасного использования Диане-35® и более раннего препарата Диане-50® более чем у 20 миллионов женщин во всем мире. Общеизвестно, что Диане-35®, безусловно, представляет собой препарат выбора для лечения женщин с признаками повышенной андрогенизации, которые также нуждаются в контрацепции.

Библиография

1. Falsetti L, Ramazzotto F, Rosina B. Efficacy of combined ethinylloestradiol (0.035 mg) and cyproterone acetate (2 mg) in acne and hirsutism in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 1997; 17(6): 565–568
2. Redmond GP. Androgens and women's health. *Int J Fertil* 1998; 43:91–97
3. Rabe T, et al. Treatment of hyper-androgenism in women. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 1–44
4. Wiechert R, Neumann F. Gestagene Wirksamkeit von 1-Methyl- und 1, 2a-Methylensteroiden. *Arznei-mittelforschung* 1965; 15: 244–246
5. Neumann F et al. Anti-androgene – Pharmakologische Grundlagen. *GynKkologe* 1979; 12: 228–242
6. Fang S, Liao S. Antagonistic action of antiandrogens on the formation of a specific dihydro-testosterone-receptor protein complex in rat ventral prostate. *Molec Pharmacol* 5 1969; 428–431
7. Neumann F, Elger W. The effect of a new antiandrogenic steroid, 6-chloro-17-hydroxy-1a, 2a-methylenepregna-4, 6-diene-3, 20-dione acetate (cyproterone acetate) on the sebaceous glands of mice. *J Invest Derm* 1966; 46: 561
8. Häftele R, et al. Cyproteronacetat: Wirkungen auf das hormonelle System bei Frauen mit Hirsutismus. *Arch GynKk* 1975; 219: 579
9. Holdaway M, et al. Cyproterone acetate as initial treatment and maintenance therapy for hirsutism. *Acta Endocr* 1985; 109: 522–529
10. Moltz L, et al. Die klinische Anwendung von Antiandrogenen bei der Frau. *Gynäkologe* 1980; 13: 1–17
11. Nardi M, et al. Cyproterone acetate-ethinylestradiol treatment of hirsutism, acne, seborrhea and alopecia. *Acta Eur Fertil* 1975; 6: 153–165
12. Spona J, Huber J, Schmidt JB. Ovulation inhibitory effect of SH B 209AE (Diane ® 35), a new antiandrogen-estrogen combination. In: *Antiandrogen-estrogen therapy for signs of androgenisation*. New Develop Biosciences 3. Berlin: de Gruyter 1987; 51–58

13. Aydinlik S, et al. Long-term therapy of signs of androgenisation with a low-dosed antiandrogen-oestrogen combination. *Clin Trials J* 1990; 27: 392-402
14. Fedele L, et al. Effect of a new oral antiandrogen-estrogen combination on the endometrium: histological and ultrastructural scanning electron microscopy study. *Acta Eur Fert* 1986; 17: 9-13
15. Fedele L, et al. Marked deciliation and insufficient secretory modification of endometrial surface during treatment with a new progestogen-estrogen combination. *Contraception* 1987; 35: 497-505
16. Fedele L, et al. Effect of a new antiandrogen-estrogen sub-fifty combination on the endometrium. In: *Antiandrogen-estrogen therapy for signs of androgenisation. New developments in Biosciences 3* (edited by Schindler AE), Berlin: de Gruyter 1987
17. Neumann F The antiandrogen cyproterone acetate: discovery, chemistry, basic pharmacology, clinical use and tool in basic research. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 1-32
18. Aydinlik S, Lachnit-Fixson U, Lehnert J. Oestrogen reduced ovulation inhibitors in the treatment of acne. Double-blind comparative study of Diane 35 and Diane. *Fortschr Med* 1986; 104: 547-550.
19. Fugere P, et al. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component. *Contraception* 1990; 42: 225-234
20. Diamanti-Kandarakis E, Tolis G, Duleba AJ. Androgens and therapeutic aspects of antiandrogens in women. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2: 577-592
21. Kraning KK, Odland GF Prevalence, morbidity and cost of dermatological diseases. *J Invest Dermatol* 1979; 73: Suppl: 395-401
22. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: A review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997; 136: 66-70
23. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology* 1998; 196: 148-152
24. Plewig G. Acne vulgaris: proliferative cells in sebaceous glands. *Br J Dermatol* 1974; 90: 623-630
25. Wheatley VR. Sebum, lipogenesis, lipolysis and acne. *Cutis* 1976; 17: 475-478
26. Cunliffe WJ. Evolution of a strategy for the treatment of acne. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 591-599
27. Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. *N Engl J Med* 1997; 336: 1156-1162
28. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-1447
29. Knochenhauer E S, Azziz R. Advances in the diagnosis and treatment of the hirsute patient. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7: 344-350
30. Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 339-348
31. Prelevic G M, Puzigaca Z, Balint-Peric LA. Effects of an oral contraceptive containing cyproterone acetate (Diane-35) on the symptoms, hormone profile, and ovarian volume of hirsute women with polycystic ovarian syndrome. *Ann New York Acad Sci* 1993; 687: 255-262

32. Keller RJ. Clinical experience with Diane 35. In: *Diagnostics and therapy of androgenisation* (edited by Breckwoldt M). Berlin: Diesbach 1992; 148-153
33. Kása M et al. Antiandrogenic treatment of hirsutism with cyproterone acetate. *Zeitschr für Hautkrankheiten* 1990; 65: 1112-1114
34. Barth JH, et al. Cyproterone acetate for severe hirsutism: results of a double-blind dose ranging study. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 5-10
35. Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results of a multicentered Canadian study. *Fertil Steril* 1986; 46: 1015-1020
36. Molinatti GM, et al. Current approaches to the treatment of virilizing syndromes. *Androgenization in women*. In: *Androgenization in women* (eds. Molinatti G et al.) New York: Raven Press, 1983; 179-193
37. Kleinstein J. Androgenisierungserscheinungen bei jungen Mädchen. *Gynaekologe* 1998; 31: 534-538
38. Halikias I, et al. Combined oral contraceptives and gonadotropin releasing hormone agonistic analogs in polycystic ovary syndrome: clinical and experimental studies. *Eur J Contr Reprod Health Care* 1997; 2: 213-224
39. Falsetti L, Pasinetti E, Galbignani E. Long term treatment with «Diane-35» in patients suffering from polycystic ovary syndrome. In: *Polycystic ovary syndrome. A new approach to treatment*. Chester: Adis International 1993; 50-54
40. Golland IM, Elstein ME. Results of an open one-year study with Diane-35 in women with polycystic ovarian syndrome. *Ann New York Acad Sci* 1993; 687: 263-271
41. Ciotta L, et al. Clinical and hormonal effects of gonadotropin-releasing hormone agonist plus an oral contraceptive in severely hirsute patients with polycystic ovary disease. *Fertil Steril* 1996; 65: 61-67
42. Falsetti L, Pasinetti E, Ceruti D. Gonadotropin-releasing hormone agonist (Gnrh-A) in hirsutism. *Acta Eur Fertil* 1994; 25: 303-6
43. Raj SC, et al. Normalization of testosterone levels using a low estrogen-containing oral contraceptive in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 15-19
44. Couzinet B et al. Comparative effects of cyproterone acetate or a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1031-1035
45. Dawber RPR, Van Neste D. *Hair and scalp disorders*. London, Martin Dunitz Ltd., 1995
46. Van Neste DJJ, Rushton DH. Hair Problems In Women. *Clinics in Dermatol* 1997; 15: 113-125
47. Erdmann D, Schindler EM, Schindler AE. Die Ovarielle Suppression unter Diane 35/50. *Geburtsh Frauenheilk* 1994; 54: 627-633
48. Rushton DH, Ramsey ID. The importance of adequate serum ferritin levels during oral cyproterone acetate and ethinyl oestradiol treatment of diffuse androgen-dependent alopecia in women. *Clin. Endocrinol* 1992; 36: 421-427
49. Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. *Acta*

- Obstet Gynecol Scand 1986; 134: 29-32
50. Erkkola R, et al. Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 61-65
51. Colver GB, et al. Cyproterone acetate and two doses of oestrogen in female acne: a double-blind comparison. *Br J Dermatol* 1988; 118: 95-99
52. Kelestimir F, Sahin Y. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1998; 69: 66-69
53. Castelo Branco C, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog plus an oral contraceptive containing desogestrel in women with severe hirsutism. Effects on hair, bone, and hormone profile after 1-year use. *Metabolism* 1997; 46: 437-440
54. Vegetti W, et al. An open randomized comparative study of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and cyproterone acetate with and without the GnRH analogue goserelin in the long-term treatment of hirsutism. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 260-268
55. Acien P, Mauri M, Gutierrez M. Clinical and hormonal effects of the combination gonadotropin-releasing hormone agonist plus oral contraceptive pills containing ethinyl-oestradiol (EE) and cyproterone acetate (CPA) versus the EE-CPA pill alone on polycystic ovarian disease-related hyperandrogenisms. *Human Reprod* 1997; 12: 423-429
56. Aydinlik S. From Diane to Diane 35. In: *Diagnosis and therapy of androgenisation* (Diesbach, Berlin). 1992; 72-77
57. Wendler J, et al. The influence of Microgynon and Diane-35, two sub-fifty ovulation inhibitors, on voice function in women. *Contraception* 1995; 52: 343-348
58. Gaspard UJ. Metabolic effects of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1029-1041
59. De Cecco L, et al. Clinical and metabolic effects of a new oestrogen-antiandrogen low dose combination. In: *Antiandrogen-oestrogen therapy for signs of androgenization. New developments in bioscience 3* (W.de Gruyter, Berlin) 1987; 167-173
60. van Wayjen RG, van den Ende A. Experience in the long-term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: efficacy, metabolic and endocrine effects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 241-251
61. van den Ende A, van Wayjen RGA. Metabolic and endocrinological effects of long-term treatment of hirsutism with cyproterone acetate. *Exp Clin Endocrinol* (submitted)
62. Kay CR. Progestogens and arterial disease - Evidence from the Royal College of General Practitioners' study. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 762-765
63. Fotherby C. Oral contraceptives, lipids and cardiovascular disease. *Contraception* 1985; 31: 367-394
64. Burkman RT. Lipid and lipoprotein changes in relation to oral contraception and hormonal replacement therapy. *Fertil Steril* 1988; 49: 39S-60S
65. Tikkanen MJ, Nikkila EA. Regulation of hepatic lipase and serum lipoproteins by sex steroids. *Am Heart J* 1987; 113: 562-567

66. Falsetti L, Pasinetti E. Effects of long-term administration of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and cyproterone acetate on lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 56-60
67. Wild RA, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic syndrome. *J Endocrinol Metab* 1985; 61: 946-951
68. Silfverstolpe G, et al. Effects of cyproterone acetate on serum lipoproteins when administered alone and in combination with ethinyl estradiol. In: Schindler A E, Antiandrogen-estrogen therapy for signs of androgenization - *New Develop Biosciences* 3. Berlin: de Gruyter 1987; 175-181
69. Miccoli R, et al. Metabolic effects of three new low-dose pills: a six-month experience. *Contraception* 1989; 39: 643-652
70. van der Vange N, et al. Effect of seven low-dose combined oral contraceptive preparations on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 918-922
71. Vermeulen A, Rubens R. Effects of cyproterone acetate plus ethinyl estradiol low dose on plasma androgens and lipids in mildly hirsute or acneic young women. *Contraception* 1988; 38: 419-428
72. Vexiau P et al. Metabolic effect at six and twelve months of cyproterone acetate (2 mg) combined with ethinyl estradiol (35 mcg) in 31 patients. *Horm Meta Res* 1990; 22: 241-245
73. Falsetti L, Galbignani E. Long-term treatment with the combination ethinylestradiol and cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome *Contraception* 1990; 42: 611-619
74. Kaiser E, Gruner S. Long-term studies with an antiandrogen/estrogen combination preparation on effectiveness, liver tolerance and lipid metabolism in women. *Geburtsh Frauenheilk* 1991; 51: 298-303
75. Lindberg U-B, et al. Effects of cyproterone acetate (CPA) on serum lipoproteins when administered alone and in combination with ethinyl estradiol (EE). *Horm Metab Res* 1987; 19: 222-225
76. Granata A, et al. Effects on lipid metabolism of two different dosages of cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol 35 Mcg in young hirsute women. *Gynecol Endocrinol* 1992; 6: Suppl 1: 105
77. Prelevic GM, et al. Effects of a low-dose estrogen-androgen combination (Diane-35) on lipid and carbohydrate metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4: 157-168
78. Goldzieher J W, et al. Absence of capillary microangiopathy in oral contraceptive users with glucose intolerance. *Obstet Gynecol* 1978; 1: 89-91
79. Wynn V, et al. Comparison of effects of different combined oral-contraceptive formulations on carbohydrate and lipid metabolism. *Lancet* 1979; 1: 1045-1049
80. Scheen AJ, et al. Effects of a 1-year treatment with a low-dose combined oral contraceptive containing ethinyl estradiol and cyproterone acetate on glucose and insulin metabolism. *Fertil Steril* 1993; 59: 797-802
81. Bruni V, et al. Wirkungen eines antiandrogenen Kombinationspräparates auf das Hämostatische System. *Fortschritte der Medizin* 1987; 105: 55-58

82. Winkler UH, et al. Changes of the dynamic equilibrium of hemostasis associated with the use of low dose oral contraceptives: A controlled study of cyproterone acetate containing oral contraceptives combined with either 35 or 50 mcg ethinyl estradiol. *Advances in Contraception* 1991; 7: Suppl. 3: 273-284
83. Fruzzetti F Ricci C, Fioretti P Haemostasis profile in smoking and nonsmoking women taking low-dose oral contraceptives. *Contraception* 1994; 49: 579-592
84. Ernst E, et al. Haemorrhological effects of Diane ® and Microgynon ® - preliminary results of a double blind study. In: *Antiandrogen-oestrogen therapy for signs of androgenization*. New Develop Biosciences 3. Berlin: de Gruyter 1987; 109-116
85. Neuman I, et al. Cyproterone acetate induces DNA damage in cultured rat hepatocytes and preferentially stimulates DNA synthesis in γ -glutamyl-transpeptidase-positive cells. *Carcinogenesis* 1992; 13: 373-378
86. Topinka J, et al. Persistence and accumulation of DNA adducts by the synthetic steroid cyproterone acetate in rat liver in vivo. Abstract of a poster presented at the 23rd Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society (EEMS) in Barcelona 1993
87. Martelli A, et al. Experimental evidence for a carcinogenic risk of cyproterone acetate to humans. Presented at 27th Congresso Nazionale Di Farmacologia, Turin, 1994
88. Ohri SK, et al. Hepatocellular carcinoma and treatment with cyproterone acetate. *Br. J. Urol.* 1991; 67: 213-221
89. Wanatabe S, et al. Three cases of hepatocellular carcinoma among cyproterone users. *Lancet* 1994; 344: 1567-1568
90. Ruediger T, Beckmann J, Queisser W. Hepatocellular carcinoma after treatment with cyproterone acetate combined with ethinyloestradiol. *Lancet* 1995; 345: 452-453
91. Rabe T, et al. Liver tumors in women on oral contraceptives. *Lancet* 1994; 344: 1568-1569
92. Dietz G. Ende des Stufenplanverfahrens für CPA. *PZ* 1995; 46: 49
93. James VHT, et al. Androgen production in women. In: *Androgens and antiandrogen therapy* (ed.: Jeffcoate SL). Chichester: Wiley, 1982; 23-40
94. Neuman F et al. Cyproteronacetat bei androgenbedingten Hauterscheinungen. Diesbach, Berlin 1990

