

Д.С. Поліщук<sup>1,2</sup>, С.Й. Поліщук<sup>2</sup>, В.С. Комарніцька<sup>2</sup><sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова<sup>2</sup>ПП «Дерматовенерологічний заклад лікаря Поліщука С.Й.», Хмельницький

## Застосування флутаміду у комплексній терапії жінок з акне на тлі гіперандрогенії

**Мета роботи** — визначити ефективність, безпечність, переносність комплексної терапії, до складу якої входить флутамід, у жінок з акне на тлі гіперандрогенії.

**Матеріали та методи.** Протягом 2014–2017 рр. під спостереженням перебувало 117 жінок, хворих на вугрову недугу різного ступеня тяжкості. Вік пацієнток коливався від 18 до 35 років, середній вік становив  $(28,2 \pm 3,2)$  року. Тривалість захворювання — від 1 до 8 років, у середньому —  $(4,5 \pm 0,5)$  року. Поширеність акне у віковій групі 18–25 років становила 32 %; 25–30 років — 29 %; 30–35 років — 39 %. Досліджували гормональний статус на 3–5-ту добу менструального циклу з визначенням рівнів лютеїнізуючого гормону, прогестерону, загального і вільного тестостерону, антимюллерового гормону до початку лікування та на 1-, 3-, 6-му місяцях терапії. Проводили ехографічну оцінку органів малого таза на 2-гу–4-ту добу менструального циклу до початку лікування та на 6-му місяці терапії. Усім хворим на вугрову хворобу жінкам з гіперандрогенією (ГА) проведено комплексну терапію з призначенням одного із системних антибіотиків азитроміцинового ряду або ретиноїду та введенням у схему лікування флутаміду в дозі 125 мг 3 рази на добу протягом 6 міс з призначенням зовнішнього лікування.

**Результати та обговорення.** У 82 пацієнток (70 %) з акне діагностовано 2–3-й ступінь тяжкості (клінічний перебіг середньої тяжкості), у 35 (30 %) — 4-й (тяжкий). У 92 (78,6 %) пацієнток встановлено ГА на тлі синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), у 25 (21,4 %) — змішаний тип ГА.

Уже протягом перших 2 тиж комплексної терапії у 104 (89 %) пацієнток значно поліпшився стан, що виявлялося в регресі комедонів та поверхневих папуло-пустульозних елементів шкірної висипки, а максимального ефекту вдалося досягти лише через 6 тиж терапії. Тоді як у 13 (11 %) пацієнток шкіра очистилася від висипних елементів повільніше, і значного клінічного поліпшення вдалося досягти після 3 міс терапії. Повного клінічного вилікування домоглися у 117 пацієнток, що пройшли повний курс шестимісячної терапії, коли зникли будь-які ознаки запалень на шкірі. Аналіз середньостатистичних значень лабораторних показників після лікування засвідчив зменшення рівнів загального та вільного тестостерону у 4 і 3,5 разу відповідно, лютеїнізуючого та антимюллерового гормону — у 2,7 та 1,8 разу відповідно, збільшення рівня прогестерону — в 1,5 разу. Віддалені наслідки лікування свідчать про стійку клінічну ремісію протягом року після лікування у 111 (95 %) жінок. Позитивні зміни ехографічної оцінки (УЗД) після лікування зауважено у 70 (60 %) жінок, про що свідчать зменшення товщини капсул та зменшення або зникнення дрібних гіпоехогенних включень по строми яєчників.

**Висновки.** Для підвищення ефективності лікування хворих на акне необхідною умовою є корекція всіх ланок патогенезу захворювання. За схожої клінічної симптоматики потрібна різна тактика ведення пацієнток, що спрямована на конкретну патогенетичну причину. Оскільки лабораторна діагностика дає змогу розібратися в окремих ланках патологічного процесу, для жінок з акне, передусім репродуктивного віку, вкрай потрібною є оцінка андрогенного статусу — визначення біохімічної гіперандрогенії та аналіз зміни рівнів андрогенів, що дає змогу зробити відповідні призначення в лікуванні, включаючи вугрову хворобу. Для переривання ланки гіперандрогенії жінкам із вугровою хворобою, підтвердженою клініко-лабораторними та інструментальними дослідженнями, доцільно призначати в комплексній терапії флутамід у дозі 125 мг 3 рази на добу протягом 6 міс з можливою корекцією дози препарату.

### Ключові слова

Акне, гіперандрогенія, гормональний статус, флутамід.

Акне (вугрова хвороба) — хронічне мультифакторіальне захворювання апарату сальних залоз, що маніфестує переважно в пубертатному віці і характеризується гіперпродукцією

шкірного сала, порушенням процесів кератинізації, колонізацією *Propionbacterium acnes* та запаленням. За різними даними, 70–95 % людей хоча б раз у житті мали епізод акне. У окремих

випадках епізоди захворювання тривають 10–15, а іноді до 50 років, переходячи з підліткового та юнацького віку в зрілий, та супроводжуються виразним запаленням, утворенням кіст та вузлів і наслідками у вигляді рубцювання. Акне, за відносно незначних змін фізичного стану, значно погіршують емоційну та соціальну складові якості життя, особливо підлітків та молоді. З цієї причини ступінь негативного впливу акне на якість життя часто не корелює з об'єктивним станом пацієнтів [8].

Доведено взаємозв'язок між негативними змінами гормональних показників і виникненням вугрової хвороби у жінок, першочергово пубертатного періоду [2, 6, 7].

Продуктивність сальних залоз контролюється андрогенними гормонами. Андрогеночутливі себоцити вистеляють внутрішню поверхню сальної залози, реагують на визначені андрогени підвищенням проліферації та зростанням продуктивності синтезу. До гормонів, що зумовлюють продукцію в ділянках сальних залоз, належать дигідроепіандростерон (ДГЕАС), андростендіон, тестостерон (Т) та дигідротестостерон (ДГТ). Коли дигідроепіандростерон продукує мінімальну кількість продукції, дигідротестостерон є ефективним андрогеном, який утворюється в клітинах сальних залоз із тестостерону за допомогою ензиму 5-альфа-редуктази. Внаслідок цього тестостерон збільшує сальні залози, підвищує їхню секрецію, тим самим сприяючи виникненню акне [1].

Наявність в організмі жінки визначеної кількості андрогенів (тестостерону, андростендіону), тобто чоловічих статевих гормонів, є біологічною потребою, оскільки вони є незамінним субстратом для синтезу в яєчниках жирової й нервової тканин, жіночих статевих гормонів — естрагенів. Регулюється синтез андрогенів у яєчниках за допомогою: лютеїнізуючого гормона (ЛГ), фолікулоstimулюючого гормона (ФСГ) та внутрішньояєчниковими факторами росту; в надниркових залозах — за допомогою адренкортикотропного гормона. Андрогени стимулюють еритропоез, анаболізм білків, секрецію шкірного жиру, ріст волосся на визначених ділянках поверхні тіла, активізують лібідо. Водночас абсолютний чи відносний надлишок андрогенів, а також підвищена до них чутливість органів-мішеней можуть призводити до різноманітних патологічних змін, які кваліфікують як гіперандрогенію.

Гіперандрогенія (ГА) — симптомокомплекс, зумовлений надлишковими ефектами андрогенів у жіночому організмі, що має однотипні клінічні вияви за різних патогенетичних механізмів розвитку. Найчастіше причиною ГА є СПКЯ,

рідше — неklasична форма природженої дисфункції кори надниркових залоз (НФ ВДКНЗ), гіпоталамічний синдром пубертатного періоду в разі порушення рецепції та обміну андрогенів у шкірі або метаболічний синдром (у старшому віці). До рідкісних причин непухлинних ГА належать гіпотиреоз, гіперпролактинемія [2].

У класифікації ГА виділяють: наднирниковий тип (адреногенітальний синдром); СПКЯ; ГА в разі порушення рецепції та обміну андрогенів у шкірі; змішаний тип (57–58 %) [3]. Основні відмінності яєчничкової від наднирничкової ГА: порушення менструального циклу, збільшення вмісту Т (сильний андроген), симптоми ГА виражені сильніше. Діагностично: підвищення рівнів Т і андростендіону, зменшення вмісту прогестерону у II фазу, збільшення концентрації ЛГ відносно норми, УЗД — морфологічні ознаки СПКЯ [3, 12].

До найчастіших симптомів ГА, що виникають перед початком або з приходом менархе, зараховують дерматопатії (акне, жирна себорей, алопеція), порушення менструального циклу та надлишковий ріст волосся в андрогенозалежних зонах (гірсутизм). На практиці такі відхилення зазвичай розцінюють як транзиторні, тобто такі, що відповідають перехідному віку, тому велике значення для виявлення ГА має інструментально-лабораторна діагностика. Супутніми синдрому гіперандрогенії є порушення вуглеводного та жирового обмінів. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія можуть бути єдиними виявами та провісниками гіперандрогенії й метаболічного синдрому, що виявляється в подальшому зниженням фертильності, порушенням толерантності до глюкози, цукровим діабетом другого типу, ожирінням, дисліпідемією, атеросклерозом, артеріальною гіпертензією, серцево-судинними захворюваннями та ін. [2].

Ефективним методом боротьби в разі андрогенізації організму є замісна гормональна терапія. Принципово новий універсальний підхід у лікуванні ГА полягає в фармакологічній блокаді рецепторів андрогенів у тканинах-мішенях, ефект якого, на відміну від інших методів, не залежить від причини гіперандрогенії: будь то підвищена секреція андрогенів чи порушення їхньої тканинної рецепції та метаболізму. З цією метою широко застосовують антиандрогени (стероїдні та нестероїдні). Стероїдні антиандрогени (прогестерон, нортестостерон, спіронолактон) володіють виразною гестагенною активністю та можуть виявляти інші гормональні властивості. Нестероїдні антиандрогени, навпаки, виявляють високу селективність антиандрогенної дії без супутньої гормональної активності, внаслідок

чого їх називають «чистими» антиандрогенами. До групи препаратів з такою дією належать флутамід — єдиний з офіційними показаннями для лікування жінок з функціональною гіперандрогенією. Флутамід активно конкурує з андрогенами в клітинах-мішенях, а саме: інгібує перетворення Т в 5L-ДГТ; 5L-ДГТ — в ДГТ-рецепторний комплекс; ДГТ-рецепторний комплекс — у новий ядерний комплекс та запобігає андрогенозалежній реакції сальних залоз, волосяних фолікулів, а також андрогенозалежним перетворенням яєчника [12]. Таким чином, флутамід блокує рецептори андрогенів у клітинах-мішенях (репродуктивні органи, яєчники, надниркові залози, гіпоталамо-гіпофізарна система, волосяні фолікули, сальні залози), що зупиняє розвиток біологічних ефектів андрогенів [9].

Попри добре вивчені механізми розвитку акне та розроблені протоколи лікування, не втрачає своєї актуальності питання підвищення ефективності терапії дерматозу шляхом удосконалення методик обстеження та лікування згаданої групи хворих.

**Мета роботи** — визначити ефективність, безпечність, переносність комплексної терапії, до складу якої входить флутамід, у жінок з акне на тлі гіперандрогенії.

### Матеріали та методи

Протягом 2014–2017 р. під спостереженням перебувало 117 пацієнок із вугровою хворобою різного ступеня тяжкості. Вік коливався від 18 до 35 років, середній вік становив  $(28,2 \pm 3,2)$  року. Тривалість захворювання — від 1 до 8 років, у середньому —  $(4,5 \pm 0,5)$  року. Поширеність акне у віковій групі 18–25 років становила 32 %; 25–30 років — 29 %; 30–35 років — 39 %.

Критеріями введення в дослідження була згода пацієнок на лікування та участь у дослідженні. Критеріями вилучення стали тяжка супутня соматична патологія в стадію загострення, використання гормональних контрацептивів, вагітність та лактація, гіперчутливість до препаратів, неготовність пацієнок виконувати рекомендації лікаря.

Пацієнткам проводили клініко-лабораторне обстеження за протоколами та настановами МОЗ України. Лабораторні дослідження здійснювали у сертифікованих та акредитованих МОЗ України установах.

Гормональний статус вивчали шляхом визначення в крові на 3-тю—5-ту добу менструального циклу лютенізуєчого гормону, прогестерону, загального та вільного тестостерону, антимюллерового гормону. За результатами лікування оцінювали стан на 1-, 3-, 6-й місяці терапії.

Ехографічну оцінку органів малого таза визначали за допомогою ультразвукового сканера за стандартним методом на 2-гу—4-ту добу менструального циклу до початку лікування та на 6-му місяці терапії.

Усім жінкам проведено комплексну терапію із призначенням одного із системних антибіотиків групи макролідів або ретиноїду, з введенням у схему лікування флутаміду у дозі 125 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 6 міс. Окрім системної терапії, пацієнткам призначено зовнішнє лікування (збовтуючі зависи, креми на основі кліндаміцину, фузидієвої та азалеїнової кислот).

Лабораторні результати лікування оцінювали після 1-, 3-го місяців терапії та після її закінчення, тобто після 6 міс.

### Результати та обговорення

Дерматологічну оцінку тяжкості акне у жінок проводили згідно з класифікацією Pochi і співавт. (1991); Н. Gollnick та С. Е. Orfanos (1993) з доповненням; Plewig та Kligman (2004) з подальшою модифікацією Американської академії дерматології (2011), де виділяють чотири ступені тяжкості: 1-ша — *acne comedonica*; 2-га — *acne papulo-pustulosa*; 3-тя — *acne nodoza*; 4-та — *acne conglobata, fulminans*. У 82 (70 %) пацієнок з акне діагностовано другий — третій ступінь тяжкості (клінічний перебіг середньої тяжкості), у 35 (30 %) пацієнок — четвертий (тяжкий).

У 92 (78,6 %) пацієнок встановлено ГА на тлі СПКЯ за критеріями Роттердамського консенсусу 2003 р. (ESHRE/ASRM): порушення ритму менструацій; клінічні та/або біохімічні ознаки ГА; наявність полікістозних яєчників за даними УЗД. Діагноз виставляють у разі двох із трьох критеріїв. У решти 25 (21,4 %) пацієнок встановлено змішаний тип ГА.

150 пацієнткам призначено азитроміцин у дозі 500 мг/добу протягом 3 діб, потім по 500 мг/тиж протягом 12 тиж та флутамід по 125 мг 3 рази на добу протягом 6 міс. 12 пацієнткам з акне, яким у минулому проводили антибіотикотерапію і були неефективне лікування та/або погана переносність, призначено ізотретиноїн у середньодобовій дозі 0,5–0,8 мг/кг з поступовим зниженням дози протягом 6 міс терапії та флутамід по 125 мг 3 рази на добу протягом 6 міс. Окрім системної терапії, усім пацієнткам призначали зовнішнє лікування.

Уже протягом 2 тиж комплексної терапії у 104 пацієнок (89 %) спостерігалось значне поліпшення, що виявлялося в регресі комедонів та поверхневих папуло-пустульозних елементів шкірної висипки, а максимальний ефект вдало-

Таблиця. Динаміка зміни рівня гормонів у жінок з акне (n = 117) до лікування, протягом та після закінчення його

Показник	До лікування	Через 1 міс терапії	Через 3 міс терапії	Через 6 міс терапії
ЛГ, мМО/мл	9,1 ± 1,1	6,5 ± 0,9	5,9 ± 0,8	5,2 ± 0,8
Прогестерон, нг/мл	3,9 ± 0,6	4,5 ± 0,6	5,2 ± 0,5	5,9 ± 0,4
Загальний Т, нмоль/л	3,7 ± 0,9	2,7 ± 0,7	1,8 ± 0,6	0,9 ± 0,6
Вільний Т, пг/мл	4,2 ± 0,9	3,5 ± 0,9	2,9 ± 0,8	1,2 ± 0,7
АМГ, нг/мл	6,67 ± 0,5	5,01 ± 0,05	4,8 ± 0,04	2,43 ± 0,04*

Примітка. \* p < 0,05 — вірогідність різниці показників у хворих через 6 міс лікування відносно його початку.

ся отримати лише через 6 тиж терапії. Оскільки у 13 (11 %) пацієток очищення шкіри від висипних елементів відбувалось повільніше, значного клінічного поліпшення вдалося домогтися після 3 міс терапії. Повне клінічне вилікування зауважено у 117 пацієток, що пройшли повний курс шестимісячної терапії, у яких повністю зникли будь-які ознаки запалень на шкірі.

Після лікування зменшилися показники загального та вільного тестостерону у 4 і 3,5 разу відповідно, лютеїнізуючого та антимюллерового гормону — в 2,7 та 1,8 разу відповідно, збільшення рівня прогестерону — у 1,5 разу (таблиця).

Помічено стійку клінічну ремісію протягом року після лікування у 111 (95 %) жінок.

Позитивні зміни ехографічної оцінки (УЗД) після лікування спостерігалися у 70 (60 %) жінок, що виявлялося зменшенням товщини капсул та зменшенням або зникненням дрібних гіпоехогенних включень по стромі яєчників.

У групі, де призначали антибіотикотерапію, із побічних ефектів у 2 (1,7 %) пацієток спо-

стерігалися незначна нудота, у 5 (4,3 %) — розлади кишечника.

### Висновки

Для підвищення ефективності лікування хворих на акне необхідною умовою є корекція всіх ланок патогенезу захворювання. За схожої клінічної симптоматики у жінок з вугровою хворобою доцільно використовувати різну тактику ведення, спрямовану на конкретну патогенетичну причину.

Позаяк лабораторна діагностика допомагає розібратися в окремих ланках патологічного процесу, для жінок з акне, в першу чергу репродуктивного віку, потрібна оцінка андрогенного статусу — визначення біохімічної гіперандрогенії та аналіз змін рівнів андрогенів, що дає змогу здійснити відповідні призначення.

Для переривання ланки гіперандрогенії у жінок з вугровою хворобою, підтвердженою клініко-лабораторними та інструментальними дослідженнями, доцільно призначати в комплексній терапії флутамід в дозі 125 мг 3 рази на добу протягом 6 міс з можливою корекцією дози препарату.

### Список літератури

- Адашкевич В.П. Акне у женщин (патогенез, клиника, диагностика, лечение // Практическое пособие для врачей: изд. 2-е. — К., 2008. — 35 с.
- Богатырева Е.М., Новак Г.А., Кутушева Г.Ф. Фенотипы и эндотипы синдрома гиперандрогении у девочек-подростков // Лечащий врач, февраль. — 2016. — № 2. — С. 70–74.
- Борис Е.Н., Онищик Л.Н., Сотниченко А.В. Оптимизация лечения хронической гиперандрогенной ановуляции у пациенток с эндокринным бесплодием на фоне синдрома поликистозных яичников // Здоровье женщины. — 2014. — №2 (88). — С. 1–7.
- Запольский М.Э., Лебедев М.Н., Прокофьева Н.Б. и др. Анализ факторов, влияющих на развитие акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2017. — № 3 (66). — С. 21–27.
- Кашук І.М. Особливості терапії синдрому полікістозних яєчників на фоні надлишкової маси тіла // Гінекологія. — 2015. — № 5. — С. 21–25.
- Кубанова А.А., Сысоева Т.А., Бишарова А.С., Мерца-
- ловка И.Б. Аспекты патогенеза и современной терапии акне // Лечащий врач. — 2016. — № 11. — С. 30–33.
- Наумова Л.О., Степаненко В.І. Комплексна диференційована терапія вугрової хвороби в жінок із встановленим синдромом гіперандрогенії різного генезу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2015. — № 3 (58). — С. 44–48.
- Проект уніфікованого протоколу з діагностики та лікування акне. Код МКБ-10:L70-Акне (угри). — Міністерство охорони здоров'я України. — К., 2013. — 9 с.
- Татарчук Т.Ф., Ганжий І.Ю., Березовская Е.И., Шевчук Т.В. Лечение гиперандрогении как причины нарушения репродуктивного здоровья женщины // Здоровье женщины. — 2009. — № 6 (42). — С. 1–7.
- Contassot E., French L.E. New Insights into Acne Pathogenesis: Propionibacterium Acnes Activates the Inflammasome // J. Invest. Dermatol. — 2014. — Vol. 134, N 2. — P. 310–313.
- Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. — 2016. — Vol. 74, N 5. — P. 945–973.
- Williams H.C., Dellavalle R.P., Garner S. Acne vulgaris // Lancet. — 2012. — Vol. 379. — P. 361–372.

Д.С. Полищук<sup>1,2</sup>, С.И. Полищук<sup>2</sup>, В.С. Комарницкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

<sup>2</sup> ЧП «Дерматовенерологічне закладення доктора Полищука С.І.», Хмельницький

## Применение флутамида в комплексной терапии женщин с акне на фоне гиперандрогении

**Цель работы** — определить эффективность, безопасность, переносимость комплексной терапии, в состав которой входит флутамид, у женщин с акне на фоне гиперандрогении.

**Материалы и методы.** На протяжении 2014–2017 гг. под нашим наблюдением находилось 117 женщин, больных на угревую болезнь с разной степенью тяжести. Возраст пациенток колебался от 18 до 35 лет, средний возраст —  $(28,2 \pm 3,2)$  года. Длительность заболевания — от 1 до 8 лет, в среднем —  $(4,5 \pm 0,5)$  года. Распространение акне в возрастной группе 18–25 лет составляло 32 %; 25–30 лет — 29 %; 30–35 лет — 39 %. Исследовали гормональный статус на 3–5-е сутки менструального цикла с помощью определения уровней лютеинизированного гормона, прогестерона, общего и свободного тестостерона, антимюллерового гормона до начала лечения и на 1-, 3-, 6-й месяцы терапии. Проводили эхографическую оценку органов малого таза на 2–4-е сутки менструального цикла до начала лечения и 6-м месяце терапии. Всем больным угревой болезнью с гиперандрогенией (ГА) была проведена комплексная терапия с назначением одного из системных антибиотиков азитромицинового ряда или ретиноида и включением в схему лечения флутамида в дозе 125 мг 3 раза в сутки на протяжении 6 мес с назначением наружного лечения.

**Результаты и обсуждение.** У 82 (70 %) пациенток с акне диагностировано 2–3-ю степень тяжести (клиническое течение средней тяжести), у 35 (30 %) — 4-ю (тяжелое). У 92 (78,6 %) пациенток было установлено ГА на фоне синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), у 25 (21,4 %) — смешанный тип ГА.

Уже на протяжении первых 2 нед комплексной терапии у 104 (89 %) пациенток наблюдалось значительное улучшение, что проявлялось регрессом комедонов и поверхностных папуло-пустулезных элементов кожной сыпи, а максимальный эффект удалось получить лишь через 6 нед терапии. В то время как у 13 (11 %) пациенток очищение кожи от высыпных элементов осуществлялось медленнее, и значительного клинического улучшения удалось добиться после 3 мес терапии. Полное клиническое излечение отмечено у 117 пациенток, которые прошли полный курс шестимесячной терапии, что проявлялось отсутствием каких-либо признаков воспалений на коже. Анализ среднестатистических значений лабораторных показателей после лечения показал уменьшение показателей общего и свободного тестостерона в 4 и 3,5 раза соответственно, лютеинизированного и антимюллерового гормона — в 2,7 та 1,8 раза соответственно, увеличение уровня прогестерона — в 1,5 раза. Отдаленные результаты лечения позволяют отметить стойкую клиническую ремиссию на протяжении года после лечения у 111 (95 %) женщин. Позитивные изменения эхографической оценки (УЗИ) после лечения отмечено у 70 (60 %) женщин, что проявлялось уменьшением толщины капсул и уменьшением или исчезновением мелких гипоехогенных включений по строю яичников.

**Выводы.** Для повышения эффективности лечения больных акне необходимым условием является коррекция всех звеньев патогенеза данного заболевания. При сходной клинической симптоматике потребуется различная тактика ведения пациенток, направленная на конкретную патогенетическую причину. Так как лабораторная диагностика позволяет разобраться в отдельных звеньях патологического процесса, для женщин, больных акне, в первую очередь репродуктивного возраста, необходима оценка андрогенного статуса — выявление биохимической гиперандрогении и анализ степени повышения уровня андрогенов, что дает возможность осуществить соответствующие изменения в лечении, включая угревую болезнь. Для прерывания звена гиперандрогении у женщин с угревой болезнью, подтвержденной биохимическими и инструментальными исследованиями, целесообразно назначение в комплексной терапии флутамида в дозе 125 мг 3 раза в сутки на протяжении 6 мес с возможной коррекцией дозы препарата.

**Ключевые слова:** акне, гиперандрогения, гормональный статус, флутамид.

D.S. Polishchuk<sup>1,2</sup>, S.I. Polishchuk<sup>2</sup>, V.S. Komarnytska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov National Memorial Medical University, Vinnytsya

<sup>2</sup> PE «Dermatovenerological establishment of doctor Polishchuk S.I.», Khmelnytsky

## The use of flutamide in complex therapy of women with acne affected by hyperandrogenism

**Objective** — to determine the efficacy, safety, tolerability of the complex therapy, which includes flutamide, in women with acne affected by hyperandrogenism.

**Materials and methods.** During 2014–2017, there were 117 women under observation who had acne illness of varying degrees of severity. The age of the patients varied from 18 to 35, the average age was  $(28.2 \pm 3.2)$  years. The duration of the disease was from 1 to 8 years, on average —  $(4.5 \pm 0.5)$  years. The prevalence of acne in the age group of 18 to 25 years was 32 %; in the group of 25–30 years — 29 %; in the group of 30–35 years — 39 %. The hormonal status was studied on the third — fifth day of the menstrual cycle by the definition of luteinizing hormone, progesterone, total and free testosterone, antimullerian hormone before treatment and at 1, 3, 6 months of the therapy; the sonographic assessment of the pelvic organs was performed on the second — fourth day of the menstrual cycle before treatment and at the sixth month

of therapy. For all women with acute acne and hyperandrogenism, complex therapy was conducted with the prescription of one of the systemic antibiotics of the azithromycin rank or retinoid and included flutamid in the dose of 125 mg 3 times per day for 6 months and the appointment of external treatment.

**Results and discussion.** 82 (70 %) patients had second – third degree of severity (clinical course of moderate severity), 35 (30 %) patients – fourth degree of severity (severe clinical course). 92 (78.6 %) patients had hyperandrogenism on the background of polycystic ovarian syndrome, the remaining 25 (21.4 %) patients had a mixed type of hyperandrogenism. During the first two weeks of the complex therapy 104 (89 %) patients, showed significant improvement, revealed as regression of comedones and superficial papulapustular elements of skin rash, and the maximum effect was achieved only after 6 weeks of therapy. In 13 (11 %) patients, skin clearing from the rash was slower and the significant clinical improvement was achieved after three months of therapy. Complete clinical recovery, revealed as complete absence of any signs of inflammation on the skin, was observed in 117 patients who had undergone the full course of six months of treatment. Analysis of the average values of laboratory parameters after the treatment showed the decrease of the total and free testosterone levels by 4 and 3.5 times, respectively, of the luteinizing and antimullerian hormone – by 2.7 and 1.8 times, respectively, the increase of progesterone level – by 1.5 times. Longterm results of treatment allowed marking steady clinical remission for one year after treatment in 111 (95 %) women. Positive changes of sonographic evaluation (ultrasonic diagnosis) after the treatment were noted in 70 (60 %) women, which were revealed as decrease of the thickness of capsules and the decrease or disappearance of small hypoechoic inclusions along the ovarian stroma.

**Conclusions.** The necessary condition for the increase of the effectiveness of treating patients with acne is the correction of all links of the pathogenesis of the disease. With a similar clinical symptomatology, a different tactics of management of patients, aimed at a particular pathogenetic cause, will be required. Since laboratory diagnostics makes it possible to understand the individual links of the pathological process, for female acne patients, primarily of reproductive age, an evaluation of the androgenic status is required – detection of biochemical hyperandrogenism and analysis of the degree of androgen level increase, – which makes it possible to implement the appropriate changes in the treatment, including acne disease. To interrupt hyperandrogenism link in women with acne, confirmed by biochemical and instrumental studies, it is advisable to administer flutamide 125 mg 3 times a day for a total of 6 months in a complex therapy with a possible dose adjustment.

**Key words:** acne, hyperandrogenism, hormonal status, flutamid.

#### **Дані про авторів:**

**Поліщук Дмитро Степанович**, к. мед. н., асист. кафедри терапії з курсом загальної практики та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, лікар-дерматовенеролог ПП «Дерматовенерологічний заклад лікаря Поліщука С.Й.»

29000, м. Хмельницький, вул. Вайсера, 15

E-mail: polischuk.ukraine@gmail.com

**Поліщук Степан Йосипович**, гол. лікар-дерматовенеролог ПП «Дерматовенерологічний заклад лікаря Поліщука С.Й.»

**Комарницька Віра Степанівна**, лікар дерматовенеролог-косметолог ПП «Дерматовенерологічний заклад лікаря Поліщука С.Й.»