

Современный подход в регуляции гиперандрогении у женщин

М.А. Твердикова, к.м.н. А.А. Гависова, З.В. Ревазова

ФГБУ «Центральная клиническая больница» РАН,

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

История оральных контрацептивов (ОК) с момента их возникновения характеризуется непрерывным развитием и совершенствованием. Внедрение в клиническую практику в 60–е годы XX века комбинаций эстрогенов и прогестагенов с целью контрацепции позволило радикально изменить подходы к сохранению репродуктивного здоровья и качества жизни женщины. Применение гормональной контрацепции реализует возможность регуляции генеративной функции путем сознательного планирования беременности, является мерой профилактики многих гинекологических заболеваний и психологических травм, что оказывает положительное влияние на уровень физического, психического здоровья и социальную адаптацию женщины. **Комбинированная оральная контрацепция сегодня – наиболее популярный метод предохранения от нежелательной беременности, представляющий огромный выбор лекарственных средств.** Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются не только высокоэффективным способом предохранения от беременности, но и средством регуляции менструального цикла, профилактики и лечения целой группы гинекологических заболеваний [1,5].

Результаты клинических исследований влияния гормональной контрацепции на организм женщины позволили выявить, помимо контрацептивных, множественные сопутствующие лечебные эффекты эстроген–гестагенных препаратов, что позволило существенно расширить медицинские аспекты их применения.

В настоящее время в клинической практике эстроген–гестагенные препараты применяют

- с целью контрацепции для предупреждения незапланированной беременности
- как метод профилактики гинекологических заболеваний после искусственного аборта
- в комплексе лечебных мероприятий в программе прегравидарной подготовки пациенток с привычным невынашиванием беременности
- при лечении некоторых форм ановуляторного бесплодия
- при терапии нарушений менструального цикла (дисменорея, гиперполименорея, менометрорагии, предменструальный синдром);
- у пациенток с некоторыми гиперпластическими заболеваниями молочных желез, эндометрия, миометрия, функциональными кистами яичников
- в комплексной терапии ряда негинекологических заболеваний (железодефицитная анемия, ревматоидный артрит и т.д.)

Лечебный эффект гормональных контрацептивов основан на механизме их действия – способности избирательно ингибировать продукцию центральных тропных гормонов гипофиза (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего), что сопровождается возникновением ановуляции и подавлением секреторной трансформации эндометрия. Доказано непосредственное тормозящее действие КОК на функцию яичников, эндометрия, маточных труб и биохимический состав слизи цервикального канала шейки матки. Таким образом, эстроген–гестагенные препараты являются чрезвычайно важными и востребованными в клинической практике лекарственными средствами [1,2].

При отсутствии генетически детерминированных ферментопатий уровень андрогенов в крови женщины не повышен, а внешние проявления вирилизации носят расовый или конституциональный характер. Тем не менее, внешние проявления андрогензависимых изменений кожи у молодых женщин являются серьезным косметическим дефектом и могут приводить к серьезным эмоциональным и психологическим проблемам. В связи с этим представляет несомненный клинический интерес группа гормональных контрацептивов, обладающих антиандрогенными свойствами, которые не только подавляют эндогенную продукцию андрогенов, но и обладают выраженным локальным антиандрогенным эффектом [2,3,7].

В эндокринологической гинекологии понятие «гиперандрогения» (ГА) обозначает патологическое состояние, обусловленное продукцией избыточного уровня андрогенов в организме женщины. Являясь результатом серьезных нарушений в системе гипоталамус–гипофиз–яичники–надпочечники, данное состояние сопровождается патологией метаболических процессов, нарушением менструального цикла и репродуктивной функции [2,6]. Помимо этого, страдает и внешний облик таких пациенток, поскольку клиническими проявлениями ГА являются гирсутизм, себорея и угревая сыпь (acne). Даже легкая степень выраженности подобных явлений ведет к эмоциональным дистрессам. При выраженных косметических дефектах кожи у многих женщин развиваются невротические и депрессивные состояния [8], которые усугубляют нарушения репродуктивной функции, создавая классический «порочный круг» патофизиологических изменений. По данным литературы, у 10–30% женщин в мире имеются те или иные признаки ГА. С этой проблемой, безусловно, прежде всего обращаются к врачу–гинекологу, т.к. ГА является наиболее

частой причиной хронической ановуляции (35%) и бесплодия. К врачу-дерматологу обращаются с кожными проявлениями ГА, такими как акне, себорея, гирсутизм.

Возникновение себореи и акне у женщин связано с изменением соотношений между андрогенами и эстрогенами, чаще всего имеет место сочетание ГА и гиперэстрогении. В патогенезе акне одним из основных звеньев является генетически обусловленная ГА, которая может быть как абсолютной (увеличение уровня андрогенов в крови), так и относительной (повышенная чувствительность рецепторов кожи при нормальном уровне андрогенов) [4,9,10].

Абсолютная ГА развивается при заболеваниях, сопровождающихся увеличением выработки андрогенов в яичниках и/или надпочечниках:

- андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников;
- синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и гипертекоз яичников;
- врожденная гиперплазия коры надпочечников.

Себорея – это болезненное состояние кожи, связанное с гиперсекрецией сальными железами кожного сала измененного химического состава. Вулгарные угри (*acne vulgaris*) – мультифакторное заболевание, проявляющееся нарушением процесса ороговения в устье волосяного фолликула и поверхности кожи с перифолликулярной воспалительной реакцией [3,4,10]. Основное значение в развитии акне придается нарушению функции половых желез с ГА (овариального и/или надпочечникового генеза), увеличению количества гормональных рецепторов в коже, повышению чувствительности сальных желез к андрогенным стимулам. Это приводит к нарушению функции сальных желез с гиперсекрецией и изменением физико-химических свойств кожного сала, накоплению свободных жирных кислот, обладающих раздражающими свойствами и способствующих образованию комедонов.

Важная роль в патогенезе себореи и акне принадлежит гормональным факторам, о чем указывают следующие анамнестические данные:		
начало заболевания в период полового созревания, связь с менструацией;	связь с нарушениями менструального цикла;	развитие себореи и акне после беременности или после ее прерывания

С началом андрогенной активности, примерно на 8-м году жизни, секреция сальных желез резко повышается. Основным гормоном, вовлеченным в регуляцию деятельности сальной железы, является тестостерон. Он влияет на пролиферативную активность сальной железы и липогенез. Указанные процессы достигают своего пика активности в возрасте от 12 до 25 лет. Это объясняется детерминизмом пубертатных сдвигов, когда первостепенное значение в развитии организма принадлежит андрогенам, определяющим пик роста, созревание длинных трубчатых костей, замыкание диафизарно-эпифизарных хрящей, появление оволосения по женскому типу. Андрогены в этот период являются основным источником эстрогенов, в последующем – со снижением чувствительности гипоталамуса к воздействию эстрогенов происходит постепенный рост уровня гонадотропин-рилизинг-гормонов с повышением секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующе-

го гормонов, становлением гормонального гомеостаза. После 25 лет и далее признаки ГА наблюдаются у 5–30% женщин [10,13], и в последние годы ее частота возрастает.

Некоторые другие эндокринопатии могут сопровождаться увеличением фракции свободного (активного) тестостерона крови при общей нормальной продукции тестостерона. Это связано с тем, что в печени снижается продукция транспортного белка, связывающего тестостерон в крови, – половые стероиды связывающего глобулина (ПССГ), в результате чего большее количество тестостерона в крови остается свободным, а следовательно, активным (так называемая транспортная ГА). **Она может возникать при следующих заболеваниях:**

- синдроме Кушинга;
- гипер- или гипотиреозе;
- нарушении жирового обмена;
- сахарном диабете типа 2;
- гиперпролактинемии.

ГА может также быть ятрогенной, т.е. развиваться при приеме препаратов, обладающих андрогенной активностью. Однако чаще врачи сталкиваются с относительной ГА, когда уровень андрогенов крови нормальный, но в себоцитах под воздействием фермента 5 α -редуктазы типа 1 происходит превращение тестостерона в его высокоактивный метаболит дигидротестостерон, который в свою очередь активизирует процесс роста и созревания себоцитов и образования кожного сала. Другой возможной причиной развития относительной ГА может быть повышенная плотность ядерных дигидротестостерон-рецепторов в клетках сального фолликула.

Поэтому проблема диагностики и коррекции андрогензависимых состояний является чрезвычайно актуальной в современных условиях.

В связи с вышесказанным этиопатогенетической терапией для течения акне, связанных с ГА, являются препараты, оказывающие антиандрогенное воздействие.

Основанием для лечения себореи и угревой сыпи с помощью современных КОК служит тот факт, что

- обладая такой же эффективностью в устранении комедонов, папул и пустул, как и антибиотики, КОК не имеют характерных для антибиотиков побочных эффектов; их можно применять длительно
- КОК высокоэффективны в предупреждении незапланированной беременности
- КОК оказывают положительное неконтрацептивное действие в отношении гинекологических заболеваний, включая рак женских половых органов, доброкачественные заболевания молочных желез, улучшают течение анемии и т.д

КОК снижают продукцию гонадотропных гормонов гипофиза, вследствие чего блокируется развитие фолликула и резко снижается выработка андрогенов в яичниках. Кроме того, в состав некоторых КОК входят прогестагены (синтетические аналоги прогестерона) с антиандрогенной активностью. Эти прогестагены блокируют связывание андрогенов со специфическими рецепторами, находящимися в сально-волосяном фолли-

куле, что приводит к уменьшению продукции кожного сала и замедлению роста волос.

Помимо известных ОК с антиандрогенным эффектом перспективным представляется эстроген–гестагенный препарат **Белара** – гормональный контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата (ХМА). ХМА – производное природного прогестерона – 17 α -ацетокси-6-хлор-6,7-дегидро-прогестерона (рис. 1).

Высоким сродством ХМА к рецепторам прогестерона обеспечивается его значительная прогестагенная активность и выраженное воздействие на эндометрий (почти на 1/3 выше, чем у натурального прогестерона).



В отличие от натурального прогестерона выраженный прогестагенный и антиэстрогенный эффект ХМА сочетается с антиандрогенной активностью без антиминералокортикоидного действия. Антиандрогенные свойства ХМА реализуются путем конкурирования с андрогенами за связывание с рецепторами в клетках–мишенях, в том числе в тканях волосяных фолликулов и сальных желез кожи, что приводит к снижению выраженности себореи, акне, алопеции, гирсутизма и других проявлений вирилизации. Кроме этого, ХМА снижает синтез андростендиона и дигидроэпиандростерона сульфата в яичниках и надпочечниках, снижая тем самым уровень циркуляции в крови этих наиболее активных фракций андрогенов. Важным биологическим эффектом ХМА является его блокирующий эффект на активность фермента 5-редуктазы I типа, контролирующей чувствительность клеток тканей волосяных фолликулов и сальных желез кожи к влиянию эндогенных

фракций андрогенов [3,12,14]. Сочетание ХМА с этинилэстрадиолом в препарате Белара приводит к активации продукции печенью белков (глобулинов), связывающих ГСПС, и повышению их уровня в плазме крови, что приводит к снижению абсолютного содержания циркулирующего свободного биологически активного тестостерона крови в 2–3 раза в течение 6 мес. приема [6,11].

ХМА не оказывает значительного влияния на метаболизм липопротеинов. В результате не происходит угнетения позитивных изменений липидного профиля, обусловленных эстрогенным компонентом (снижение уровня липопротеинов низкой плотности – ЛПНП и увеличение уровня липопротеинов высокой плотности – ЛПВП).

В отличие от прогестерона выраженный прогестагенный и антиэстрогенный эффект ХМА не сопровождается андрогенным действием, а, напротив, обладает антиандрогенными свойствами без антиминералокортикоидного воздействия.



ХМА является антиандрогеном, который уменьшает кожные проявления андрогенизации. Антиандрогены конкурируют с андрогенами за связывание с рецепторами тестостерона клеток–мишеней, например волосяного фолликула, тем самым снижая себорею, акне, алопецию и гирсутизм.

Кроме того, эстрогенный компонент препарата Белара вызывает повышение уровня белков, связывающих половые стероиды в плазме крови, вследствие активации их синтеза в печени. Такое повышение уровня этих белков в плазме крови приводит к снижению количества свободного, биологически активного тестостерона.

Помимо антиандрогенного эффекта Белара обладает высокоэффективным контрацептивным действием у женщин фертильного возраста, стабилизирует менструальный цикл, хорошо переносится и не вызывает отрицательных влияний на обмен веществ и массу тела [11].



Таким образом, ХМА является активным прогестагеном, его комбинация с этинилэстрадиолом в препарате Белара обеспечивает выгодное сочетание высокого контрацептивного и лечебного эффектов у пациенток с конституциональными проявлениями вирилизации. Многоцентровое исследование эффективности, переносимости и приемлемости эстроген-гестагенного препарата Белара [9] свидетельствует о его высокой контрацептивной эффективности: индекс Перля, рассчитываемый как количество беременностей у 100 пациенток в течение 1 года контрацепции, колеблется от 0,04 до 0,269. Для сравнения: по сводным литературным данным, эффективность других монофазных гормональных контрацептивов II и III поколений, содержащих 30–35 мкг этинилэстрадиола, составляет 0–1,2 на 100 жен-лет [1].

Естественно, что в каждом индивидуальном случае и врач, и пациентка стремятся найти «свой» препарат, максимально удовлетворяющий особенностям конкретного организма.

Таким образом, эстроген-гестагенный препарат Белара является высокоэффективным гормональным контрацептивом, содержащим низкую (30 мкг) дозу этинилэстрадиола в сочетании с уникальным прогестагеном – хлормадинона ацетатом. Антиандрогенные биологические свойства ХМА позволяют реализовывать не только контрацептивный, но и лечебный эффект Белары, благоприятно влияя на состояние кожи и волос пациенток. Сбалансированность эстрогенного и прогестагенного компонентов в препарате Белара обеспечивает стабильность менструального цикла во время применения ОК, практически не влияет на параметры веса пациенток, обеспечивает высокую приемлемость этого препарата, не оказывает неблагоприятных системных влияний на организм женщины. Более 95% пациенток, использующих Белару в течение 6 мес., чувствуют себя комфортно и оценивают переносимость ОК как «хорошую» или «очень хорошую». Указанные биологические свойства препарата Белара позволяют рекомендовать его к использованию не только в контрацептивных, но и

в лечебных целях у пациенток с нарушениями менструального цикла, дисменореей, в программах прегравидарной подготовки и реабилитации в послеабортном и послеродовом периодах, у пациенток с доброкачественными гиперпластическими процессами эндометрия и миометрия, функциональными кистами яичников и т.д.

Литература

1. Прилепская В.Н., Шулятьева Н.Н. Клинические аспекты применения оральных контрацептивов с антиандрогенным действием // Гинекология. – 2005. – № 7 (2). – С. 49–53.
2. Роговская С.И., Телунца А.В., Савельева И.С. Акне как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции // Consilium Provisorum. – 2002. – Т. 02, № 8.
3. Серов В.Н. Белара – новый низкодозированный оральный контрацептив с антиандрогенным эффектом // Гинекология. – 2003. – № 5 (5). – С. 217–221.
4. Хамошина М.Б. Коррекция гиперандрогенных нарушений – практика гинеколога // Гинекология. – 2010 (экстравыпуск).
5. Шилин Д.Е. Гиперандрогенные состояния: под прицелом хлормадинона ацетата // Гинекология. – 2010. – № 1. – Т. 12.
6. Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии // Consilium Medicum. – 2004. – № 6 (9). – С. 683–689.
7. De Leo V., Di Sabatino A., Musacchio M.C. et al. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome // Contraception. 2010. Vol. 82(3). P. 276–280.
8. G mez V zquez M., Navarra Amayuelas R. et al. // Amer. J. Clin. Dermatol. 2011. Vol. 12 (Suppl 1). P. 13–19.
9. G retzlehner G., Waldmann–Rex S., Schramm G.A. Extended cycles with the combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg: pooled analysis of data from three large-scale, non-interventional, observational studies // Clin. Drug. Investig. 2011. Vol. 31(4). P. 269–277.
10. Guerra–Tapia A., Sancho P rez B. Ethinylestradiol/Chlormadinone acetate: dermatological benefits // Amer. J. Clin. Dermatol. 2011. Vol. 12 (Suppl 1). P. 3–11. Review.
11. Guido M., Romualdi D., Campagna G. et al. Ethinylestradiol–chlormadinone acetate combination for the treatment of hirsutism and hormonal alterations of normal-weight women with polycystic ovary syndrome: evaluation of the metabolic impact // Reprod. Sci. 2010. Vol. 17(8). P. 767–775.
12. Hadji P., Biskup J., Boekhoff J. et al. Evaluation of efficacy, safety and effects on symptoms of androgenization of a generic oral contraceptive containing chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg // Contraception. 2012. Vol. 86(4). P. 359–365.
13. Kerscher M., Reuther T., Krueger N., Buntrock H. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012.
14. Uras R., Orr M., Pani F. et al. Endocrinological, metabolic and clinical features of treatment with oral contraceptive formulation containing ethinylestradiol plus chlormadinone acetate in nonobese women with polycystic ovary syndrome // Contraception. 2010. Vol. 82(2). P. 131–138.

**Белара® - краткая инструкция
по медицинскому применению.**

Состав: Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активные вещества: хлормадинона ацетат 2 мг и этинилэстрадиол 30 мкг. **Показания к применению:** Пероральная контрацепция. **Противопоказания:** беременность, кормление грудью, наличие тромбозов или выраженных факторов риска тромбоза, длительная иммобилизация, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, неконтролируемая гипертензия или увеличение артериального давления свыше 140/90 мм.рт.ст., нарушение функции печени в настоящее время или в анамнезе, тяжелая и/или острая почечная недостаточность, синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора, порфирия, гормональные злокачественные заболевания, эпилепсия, кровотечение из влагалища или аменорея неясной этиологии, повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Таблетки БЕЛАРА® следует принимать внутрь (предпочтительно в одно и то же время). Необходимо принять первую таблетку в 1-й день менструального цикла и продолжать их прием ежедневно по 1-й таблетке в день в течение 21 дня. Затем сделать 7-ми дневный перерыв, в течение которого должно начаться менструальноподобное кровотечение. После 7-ми дневного перерыва следует возобновить прием таблеток БЕЛАРА® из следующего блистера, независимо от того, прекратилось менструально подобное кровотечение или нет. Таблетки необходимо выдавливать из блистера и проглатывать целиком, выбирая ту таблетку, которая маркирована соответствующим днем недели. Выбор таблеток определяется направлением стрелки на упаковке. **Начало приема таблеток:** Ранее не применялись гормональные контрацептивы (в течение предшествующего менструального цикла). Первую таблетку следует принять в первый день менструации. В таком случае контрацептивное действие начинается с первого дня приема препарата БЕЛАРА® и сохраняется во время 7-дневного перерыва, когда таблетки не принимаются. Кроме того, первую таблетку БЕЛАРА® можно принять на 2-й -5-й день менструации, независимо от того, прекратилось кровотечение или нет. Однако, в этом случае в первые 7 дней приема таблеток необходимо применять дополнительные барьерные средства контрацепции. Если менструация началась преждевременно (более, чем на 5 дней), следует рекомендовать женщине отложить начало приема препарата БЕЛАРА® до следующего кровотечения. **Переход с другого гормонального контрацептива на препарат БЕЛАРА®** Переход с препаратов, содержащих 21 или 22 активные таблетки: следует закончить прием всех таблеток старой упаковки. Первую таблетку препарата БЕЛАРА® необходимо принять на следующий день. Не должно быть перерыва в приеме таблеток, а пациентка не должна ждать наступления следующего менструального цикла. Дополнительные контрацептивные меры при этом не требуются. **Переход с контрацептивов, содержащих только гестаген (мини пили, инъекционные формы, имплантат).** Женщина может перейти с мини пили на препарат БЕЛАРА® в любой день (без перерыва), с имплантата – в день его удаления, с инъекционной формы – со дня, когда должна была бы быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительные барьерные методы контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата БЕЛАРА®. **Пропуск приема таблетки:** Если прошло менее 12 ч после того, как был забыт прием таблетки, контрацептивное действие препарата БЕЛАРА® сохраняется. Пропущенная таблетка должна быть принята сразу же, как только женщина вспомнит о ней, а следующие таблетки должны быть приняты в обычное время. Если прошло более 12 ч после пропуска приема таблетки, возможно снижение контрацептивного действия препарата. Необходимо немедленно принять пропущенную таблетку. Последующие таблетки должны приниматься в обычное время, однако необходимо в течение последующих 7 дней применять дополнительные барьерные методы контрацепции (презерватив). Если в течение этих 7 дней таблетки в упаковке не закончились, то прием таблеток из следующей упаковки нужно начать сразу же после завершения таблеток в предыдущей упаковке, т.е. не делается перерыв между приемом таблеток из различных упаковок. Если отсутствовало менструальноподобное кровотечение после приема второй упаковки, необходимо исключить беременность.

1. H.P.Zahradnik, J. Goldberg and J.-O. Andreas. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara, Contraception, 1998, 57:1-3-109.// 2. G. Schramm, D. Steffens, A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties, Contraception, 2003, 67: 305-312.// 3. G.Schramm, B.Heskes, Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study, Contraception, 2007,76: 84-90

**Любуйся собой!
Наслаждайся жизнью!**



- красивая кожа,
хорошее настроение!

Белара®
30 мкг этинилэстрадиол + 2 мг хлормадинона ацетат

**Надежная контрацепция
с хлормадинон ацетатом —**

**производным прогестерона
с антиандрогенной активностью**

- Красивые кожа и волосы¹
- Стабильный вес²
- Снижение симптомов дисменореи³



ГЕДЕОН РИХТЕР

Реклама