

Контрацепция и гиперандрогения. Клинические эффекты препарата, содержащего хлормадинона ацетат

В.Н.Прилепская[✉], Е.А.Межевитинова, А.А.Куземин

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России.
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Статья посвящена значимости средств гормональной контрацепции как метода, являющегося альтернативой аборту и позволяющего сохранить репродуктивное здоровье женщины. Рассмотрены преимущества, основные эффекты и эффективность гормональной контрацепции и, в частности, препаратов, содержащих хлормадинона ацетат (ХМА), у пациенток с нерегулярным менструальным циклом и признаками гиперандрогении. Приведены данные собственного исследования, результаты которого позволяют расценивать ХМА-содержащий комбинированный оральные контрацептив не только как эффективное контрацептивное средство с низким процентом побочных эффектов, но и соединение, имеющее неоконтрацептивные эффекты в виде лечебного действия на аспе vulgaris, себорею и другие проявления гиперандрогении.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, гиперандрогения, лечение акне и себореи, хлормадинона ацетат.

[✉]vPrilepskaya@mail.ru

Для цитирования: Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Куземин А.А. Контрацепция и гиперандрогения. Клинические эффекты препарата, содержащего хлормадинона ацетат. Гинекология. 2015; 17 (4): 4–8.

Contraception and hyperandrogenism. Clinical effects of a drug containing chlormadinone acetate

VNPrilepskaya[✉], EAMezhevitinova, AAkuzemin

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation.
117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The article is devoted to the importance of means of hormonal contraception as a method alternative to abortion, that can aid in preserving the reproductive health of women. The advantages, the main effects and the effectiveness of hormonal contraception and in particular drugs containing chlormadinone acetate (HMA), in patients with irregular menstrual symptoms and hyperandrogenism are discussed as well. The data comes from the study, which allows to regard HMA-containing COCs not only as an effective contraceptive agent with a low percentage of side effects, but a compound having a non-contraceptive effects in the form of a therapeutic effect on acne vulgaris, seborrhea, and other manifestations of hyperandrogenism.

Key words: hormonal contraception, hyperandrogenism, treatment of acne and seborrhea, chlormadinone acetate.

[✉]vPrilepskaya@mail.ru

For citation: Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Kuzemin A.A. Contraception and hyperandrogenism. Clinical effects of a drug containing chlormadinone acetate. Gynecology. 2015; 17 (4): 4–8.

Аборты являются самым распространенным видом контрацепции в России и составляют 24,5 на 1 тыс. женщин фертильного возраста. Это один из самых высоких показателей в мире. Сегодня в нашей стране на каждую женщину приходится 2,1 аборт в течение жизни. По данным Министерства здравоохранения РФ, 95,5% всех зарегистрированных аборт выполняется при сроке беременности до 12 нед и 8,1% составляют медикаментозные аборт [1]. Основная часть производимых аборт в России приходится на возрастную группу от 20 до 34 лет, 10% женщин в возрасте до 20 лет и 20% в возрасте 35 лет и старше в качестве предупреждения нежеланной беременности также используют аборт. Более 1/3 всех аборт являются осложненными [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно 500 тыс. женщин в мире умирают от осложнений, связанных с незапланируемой беременностью, хотя имеющиеся данные, скорее всего, не отражают действительных показателей из-за отсутствия полной информации об аборт из отчетов частного медицинского сектора.

Использование гормональной контрацепции является альтернативой аборт, позволяет предотвратить его осложнения и сохранить репродуктивное здоровье женщин.

С момента появления гормональной контрацепции в начале 1960-х годов оральные контрацептивы стали рассматриваться в качестве наиболее высокоэффективных и приемлемых методов, предупреждающих нежеланную беременность.

Первые оральные контрацептивы содержали высокие дозы эстрогенов и прогестинов, что, безусловно, приводило к развитию нежелательных системных эффектов, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы. В последние годы в связи с появлением низкодозированных

препаратов риск системного влияния гормональной контрацепции значительно снизился.

В настоящее время основным направлением развития контрацепции является постоянное совершенствование препаратов, создание новых средств с разнонаправленным действием и акцентом на дополнительные профилактические и лечебные эффекты (В.Н.Прилепская, 2013). Сейчас в распоряжении врачей имеется большое количество контрацептивов, различающихся между собой по составу входящих в них компонентов, дозе, режиму и способу их введения в организм. Большинство врачей отдают предпочтение тем контрацептивам, которые не только обладают высокой контрацептивной эффективностью, хорошей переносимостью, безопасностью, но и могут быть подобраны с учетом индивидуальных потребностей пациентки.

Гиперандрогения

Особого внимания заслуживает проблема контрацепции у пациенток с нерегулярным менструальным циклом и признаками гиперандрогении – угревой сыпью, гирсутизмом, себореей и алопецией. Эти состояния встречаются у женщин в разные периоды жизни и вызывают психологический и социальный дискомфорт. В таких случаях особенно показаны комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с антиандрогенными свойствами, которые, подавляя эндогенную продукцию андрогенов, оказывают локальный антиандрогенный эффект.

В настоящее время термином «гиперандрогения» обозначают состояния, обусловленные избыточной секрецией андрогенов или нормальным их содержанием при повышенной чувствительности органов-мишеней. Андрогены – половые гормоны стероидного строения, содержащие 19 углеродных атомов. Слово «андрогены» произошло от греческого aner –

род, падеж, andors – мужчина и genes – рожденный. Андрогены – единственные гормоны, периферический механизм действия которых при акне, себорее и гирсутизме наиболее изучен. Источниками андрогенных стероидов у женщин являются яичники и кора надпочечников. К симптомам гиперандрогении относят acne vulgaris (обыкновенные угри), жирную себорею, гирсутизм, алопецию, нарушение фолликулогенеза (гиполотеинизм, ановуляция, кистозная дегенерация яичников). У ряда женщин может развиваться метаболический синдром (инсулинорезистентность, дислипидемия, прибавка массы тела) и гиперплазия эндометрия.

Обыкновенные угри – это полиморфное мультифакторное хроническое заболевание кожи, возникающее в результате гиперпродукции и дисбаланса липидов секрета сальных желез (СЖ), фолликулярного гиперкератоза с сужением протоков СЖ, размножением бактерий и развитием воспаления [2].

СЖ с морфологической точки зрения является простой разветвленной альвеолярной железой с голокриновым типом секреции и состоит из концевой отдела и выводного протока, посредством которого она связана с волосным каналом. В разных участках кожи СЖ различаются по численности и размеру. Особенно много крупных СЖ располагается на волосистой части головы, лбу и лице. Несколько меньше их в области ушных раковин, груди, верхней половины туловища и межлопаточной области спины. В норме интенсивность секреции СЖ составляет 12 мг/ч. Секрета СЖ, располагающихся на коже лба, в 3–4 раза выше, чем на других участках тела.

Патогенетические механизмы, ведущие к развитию угрей, неоднозначны и до конца не изучены. В норме в просвете фолликулярного канала имеется тонкий роговой слой, состоящий из корнеоцитов, которые слабо связаны между собой, легко отторгаются (отшелушиваются) и выходят на поверхность кожи вместе с секретом СЖ. Выводный проток СЖ короткий, выстлан многослойным плоским ороговевающим эпителием, напоминающим эпидермис, и открывается в верхнюю часть волосного канала. Устья протоков СЖ видны невооруженным глазом как поры на поверхности кожи (рис. 1–3).

Наиболее ранние изменения при угрях заключаются в нарушении кератинизации эпителия фолликулярного канала и его закупорки роговыми чешуйками, что сначала ведет к расширению волосного канала, а затем к сужению его просвета (см. рис. 2, 3).

Закупорка протоков приводит к полному прекращению доступа кислорода в их полость. Создавшиеся бескислородные условия являются оптимальными для размножения населяющих СЖ анаэробных бактерий.

Все морфологические элементы сыпи делятся на 3 типа: невоспалительные, воспалительные и поствоспалительные. К невоспалительным элементам относятся открытые и закрытые комедоны. К воспалительным – фолликулярные папулы, пустулы, узлы, дренирующиеся синусы. К поствоспалительным – кисты, рубцы (атрофические, гипертрофические и келоидные), пятна (сосудистые, гипер- и гипопигментированные).

Комедоны образуются в результате расширения протоков СЖ избытком кожного сала ниже места затруднения выхода на поверхность кожи. Закрытые комедоны – мелкие узловатые элементы не более 1 мм размером. Они могут возвышаться над поверхностью кожи в виде конусовидных хорошо ограниченных узелков с беловатым содержимым. Открытые комедоны выглядят как черные точки размером 0,1–1 мм.

Папулы – это небольшой узелок конической формы розового или ярко-красного цвета размером 1–3 мм, без четких границ с воспалительным инфильтратом у основания. Пустулы возникают на месте папул, характеризуются увеличением воспалительного инфильтрата, в центре которого формируется полость с гнойным содержимым белого или желтого цвета. Пустулы могут быть поверхностными и глубокими. Поверхностные пустулы чаще болезненные, глубокие – сопровождаются зудом и болезненностью.

Рис. 1. Нормальное слущивание эпителия выводного протока.

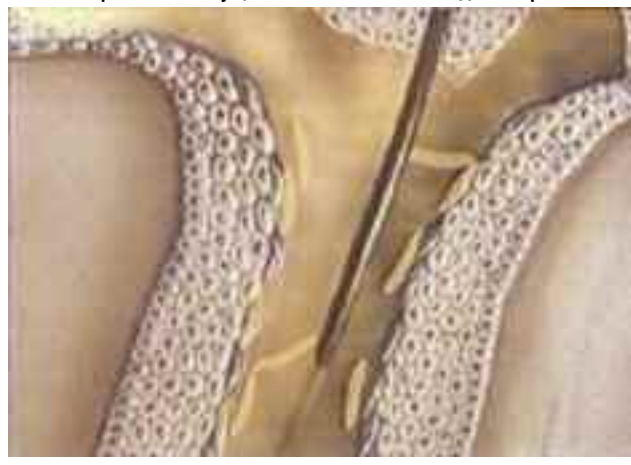


Рис. 2. Усиленное слущивание эпителия и образование сальной пробки.

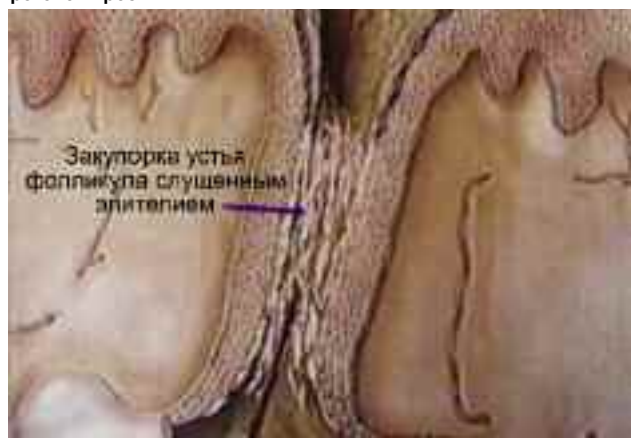
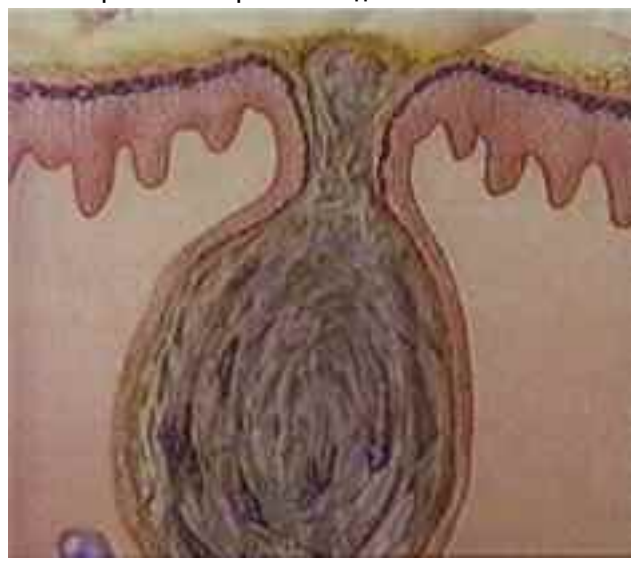


Рис. 3. Образование открытого комедона.



Узел – это глубокий воспалительный элемент. Возникает в результате разрушения стенки СЖ, формируется путем распространения гнойного воспаления глубоко в дерму. При этом разрушаются все структуры дермы – СЖ, потовые железы, нервные волокна и сосуды. Острое воспаление может длиться неделями и даже месяцами. За это время образуется грануляционная ткань, которая замещает зону разрушения, и формируется рубец.

Рис. 4. Патогенетические механизмы развития симптомов андрогенизации.



Примечание. СССГ – секс-стероидсвязывающий глобулин, ДГТ – дигидротестостерон.

Дренирующий синус – крупный неправильной формы элемент, представляющий собой комбинацию узла и рубца. Формирующиеся внутри элемента очаги гнойного расплавления, разрушая окружающую ткань, образуют сложный лабиринт, ходы которого открываются на поверхности кожи. Этот процесс длится годами.

Acne vulgaris – это часто встречающееся заболевание, которое всегда сопровождается увеличением жирности кожи (жирная себорея). Распространенность зависит от национальности, страны проживания, генетической предрасположенности, возраста. Так, эпидемиологические исследования показали, что в индустриально развитых странах акне страдают от 50 до 95% женщин, даже если исключить легкие формы заболевания, распространенность все равно остается 25–30% [2]. Имеются данные, что распространенность acne vulgaris среди датских женщин в возрасте 15–22 года составляет 24% [3], среди француженок в возрасте от 25 до 40 лет – 41% [4], 25% женщин США обращаются к врачам по этой причине. При анализе данных опроса женщин Великобритании 25 лет и старше было выявлено, что 54% пациенток предъявляли жалобы на периодически возникающие acne vulgaris, и 12% женщин указывали на клинически выраженную форму. Имеются данные о важности генетического фактора в возникновении угрей. Вероятность их развития у подростков при наличии заболевания в семье составляет 50–60%.

Высокая заболеваемость обыкновенными угрями, преимущественное поражение молодых социально активных женщин, длительное течение заболевания с частыми обострениями, серьезные косметические дефекты, снижающие качество жизни, и не всегда успешная терапия обращают усиленное внимание исследователей к этой проблеме.

К сожалению, не существует единого мнения о наиболее целесообразном подходе к назначению лечения данного состояния. При легких формах иногда может возникнуть спонтанная ремиссия, механизмы ее неизвестны. Возможно, это связано с нарушением дифференцировки фолликулярных клеток, которые участвуют в секреции кожного сала, и приводит к спонтанной ремиссии в очагах поражения.

При начальных проявлениях угрей (обычно в возрасте 8–13 лет), когда в клинической картине преобладают жирность кожи и комедоны, применяют препараты ретиноевой и салициловой кислот наружно. При папуло-пустулезных высыпаниях целесообразно применение антибиотиков, ретиноидов. Тяжелые формы требуют назначения системной комбинированной терапии. К сожалению, действие существующих препаратов, как правило, направлено на какое-то одно звено образования акне, т.е. на закупорку волосяного фолликула, снижение бактериальной колонизации, исчезновение аномальной кератинизации, уменьшение избыточной продукции кожного сала и т.д. Лекарства, которые оказывают влияние на два и более механизма развития акне, являются более приемлемыми.

СЖ играет роль независимого эндокринного органа, отвечая на изменения уровня андрогенов и, вероятно, коор-

динирует местный иммунный ответ на стрессы. Кроме стимулирующего действия тестостерона, на активность СЖ оказывают влияние другие гормоны – эстрогены, прогестерон, гормон роста, инсулин, инсулиноподобные факторы роста, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, а также нервные и эндокринные факторы. Возможно, СЖ является важным звеном взаимоотношений центральной нервной системы и кожи. Активность СЖ регулируется субстанцией P, α-меланоцитстимулирующим гормоном и кортикотропинсвязывающим гормоном 1. На важную роль половых гормонов указывают начало заболевания в периоде полового созревания, ухудшения состояния кожи во время менструации или перед ней, нарушения менструального цикла, отчетлива связь высыпаний с беременностью, ее прерыванием и периодом кормления грудью. Клетки кожи чувствительны к половым стероидам, так как имеют на поверхности рецепторы к ним [1, 2] (рис. 4).

Возможности терапии

Для женщин с акне и себореей рекомендуются разные КОК с различными прогестагенами, часто ввиду их тройного эффекта – контрацептивного, терапевтического и профилактического [5]. В мире КОК традиционно применяются для лечения акне, хотя преимущественно это препараты, содержащие ципротерона ацетат и этинилэстрадиол. В Великобритании одобрен КОК, содержащий ципротерона ацетат 2 мг и этинилэстрадиол 35 мкг, предназначенный для лечения у женщин с акне тяжелой степени, рефрактерных к продолжительной антибиотикотерапии [6]. В Германии используются КОК, содержащие ципротерона ацетат 2 мг и этинилэстрадиол 35 мкг и хлормадинона ацетат (ХМА) + этинилэстрадиол. В США для лечения акне средней степени тяжести Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрены три КОК: с содержанием в качестве прогестагенов норэтиндрона, норгестимата и дроспиренона [7]. КОК представляют 1-ю линию лечения женщин с акне и гирсутизмом [5], так как воздействуют на несколько механизмов развития данного состояния.

Во-первых, использование любого КОК уменьшает выраженность акне и себореи на 40–50%, так как этинилэстрадиол, входящий в их состав, ингибирует периферические рецепторы к андрогенам, увеличивает концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны, и уменьшает уровень свободного тестостерона в крови, что приводит к уменьшению салоотделения.

Во-вторых, гестагенный компонент подавляет секрецию лютеинизирующего гормона и, следовательно, уменьшает обусловленную им продукцию андрогенов яичниками и надпочечниками.

В-третьих, КОК подавляют стероидогенез на уровне яичников и таким образом снижают продукцию тестостерона и его предшественников [8].

Кроме того, некоторые из них влияют на активность фермента 5α-редуктазы 1-го типа, контролирующего чувствительность клеток тканей волосяных фолликулов и СЖ кожи к влиянию эндогенных андрогенов.

Метаанализы исследований, посвященных оценке контрацептивной эффективности, безопасности, приемлемости, а также эффективности в лечении акне КОК, содержащего 2 мг ХМА/0,03 мг этинилэстрадиола (Белара®). В исследованиях приняли участие 62 218 женщин. В результате проведенного мета-анализа был сделан вывод о высокой контрацептивной эффективности препарата, содержащего ХМА/этинилэстрадиол, хорошей его переносимости. Отмечена высокая эффективность в лечении акне и себореи уже на 4-м месяце его использования [9]. ХМА представляет собой производное прогестерона с антиандрогенными свойствами, обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона и не обладает антиминералокортикоидным эффектом.

Антиандрогенные свойства ХМА реализуются путем конкурентного связывания с андрогенами за связывание с рецепторами в клетках-мишенях, в том числе в тканях волосяных фолликулов и СЖ кожи, что приводит к снижению выраженности себореи, акне, алопеции, гирсутизма и других проявлений гиперандрогении.

Кроме этого, ХМА снижает синтез андростендиона и дигидроэпиандростерона сульфата в яичниках и надпочечниках, снижая тем самым уровень циркуляции в крови этих андрогенов. Важным биологическим эффектом ХМА является его блокирующий эффект на активность фермента 5 α -редуктазы 1-го типа, контролирующего чувствительность клеток тканей волосяных фолликулов и СЖ кожи к влиянию эндогенных андрогенов. В сочетании с этинилэстрадиолом ХМА приводит к активации продукции печеночной глобулина, связывающего половые гормоны, что ведет к снижению абсолютного содержания циркулирующего свободного тестостерона крови в 2–3 раза уже в течение первых 4–6 мес приема [10].

Собственный опыт

В ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» обобщили опыт применения ХМА-содержащего КОК, который используется в клинической практике на протяжении более 10 лет.

На базе научно-поликлинического отделения было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности препарата в отношении симптомов гиперандрогении.

Материалы и методы

Работа была проведена в рамках крупного исследования, посвященного оценке эффективности, безопасности и переносимости современной гормональной контрацепции у женщин разного возраста. В исследование вошли 76 пациенток в возрасте от 19 до 39 лет с акне легкой и средней степени выраженности, соответствующих всем критериям включения и исключения.

Критерии включения: репродуктивный возраст, заинтересованность в надежной контрацепции, наличие акне легкой и средней степени выраженности, отсутствие противопоказаний к гормональной контрацепции.

Критерии исключения: противопоказания к использованию гормональной контрацепции по медицинским критериям приемлемости Всемирной организации здравоохранения (2009 г.), использование гормональной контрацепции в течение последних 3 мес.

Применялись общеклинический, клинико-лабораторный, статистический и инструментальный методы обследования.

Степень поражения себорейным дерматитом и акне оценивали с помощью подсчета повреждений на лице и специальной методики с микропористой полимерной пленкой, позволяющей оценить активность СЖ. Кроме того, учитывалась субъективная оценка состояния кожи пациентками при помощи визуальной аналоговой шкалы. Состояние кожи было оценено в начале исследования, через 1, 3 и 6 мес лечения.

Всем женщинам назначен КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ХМА в классическом режиме (21+7). Средний возраст женщин составил 24,7 \pm 3,7 года.

Результаты и обсуждение

Через 1 мес приема препарата было отмечено улучшение состояния кожи на лице большинства пациенток, через 3 мес – снижение выраженности себорейного дерматита наблюдалось и в области лба. Через 6 мес терапии у 53 (69,7%) женщин высыпания значительно снизились или исчезли.

Субъективная оценка, полученная при помощи визуальной аналоговой шкалы, показала, что после 1, 3 и 6 циклов 69,93 и 98% пациенток соответственно были удовлетворены или очень удовлетворены эффектом терапии, что сопровождалось повышением самооценки и уверенности в себе.

Контрацептивная эффективность препарата составила 100%.

Нами проанализированы побочные эффекты препарата Белара®, которые наблюдались в первые 1–2 мес приема КОК: 2 (2,6%) пациентки предъявляли жалобы на межменструальные кровянистые выделения, 3 (3,9%) – на диспептические явления. Все побочные реакции исчезали самостоятельно через 2–3 мес, не требовали дополнительной терапии или отмены КОК.

Выводы

Таким образом, ХМА-содержащий КОК Белара® является высокоэффективным контрацептивом, обладает высокой приемлемостью и антиандрогенными свойствами, проявляющимися во влиянии на состояние кожи.

У женщин с акне и себореей препарат имеет несколько механизмов действия, а именно: конкурентное ингибирование андрогенных рецепторов в тканях органов-мишеней; снижение количества андрогенных рецепторов тканей-мишеней; блокирование активности фермента 5 α -редуктазы 1-го типа тканей волосяных фолликулов и СЖ кожи; подавление продукции андрогенов яичниками и надпочечниками; повышение глобулина, связывающего половые стероиды, и снижение уровня свободного тестостерона. Все сказанное позволяет расценивать ХМА-содержащий КОК не только как эффективное контрацептивное средство с низким процентом побочных эффектов, но и соединение, имеющее неконтрацептивные эффекты в виде лечебного действия на акне vulgaris, себорею и другие проявления гиперандрогении.

Литература/References

1. *Репродуктивное здоровье. Сборник статистических данных Минздрава России, 2013; с. 10–1. / Reproductivnoe zdorov'e. Sbornik statisticheskikh dannykh Minzdrava Rossii, 2013; s. 10–1. [in Russian]*
2. *Альбанова В.И., Забненкова О.В. Угри. Учебное пособие для врачей. М., 2014. / Albanova V.I., Zabenkova O.V. Ugri. Uchebnoe posobie dlia vrachei. M., 2014. [in Russian]*
3. *Jemes 2002. The Cochrane Library. Review 2012.*
4. *Polli 2001. The Cochrane Library. Review 2012.*
5. *Boyle J et al. Polycystic ovary syndrome. An update. 2012; 41 (10): 752–6.*
6. *Seaman 2003. The Cochrane Library. Review 2012.*
7. *O'Connell 2008. The Cochrane Library, 2009. Issue 3.*
8. *Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception 2000; 62: 29–38.*
9. *Georg AK, Schramma, Guido Schrabbb. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. Contraception 2003; 67 (4): 305–12.*
10. *Caruso S, Rugolo S, Agnello C et al. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. J Sex Med 2009; 6 (12): 3376–84.*
11. *Демографический понятийный словарь. Население России. 20-й ежегодный демографический доклад. Под ред. А.Г.Вишнева. М., 2012. / Demograficheski poniatiiiny slovar'. Nasedenie Rossii. 20-i ezhebodnyi demograficheski doklad. Pod red. A.G.Vishnevskogo. M., 2012. [in Russian]*
12. *Блак М., Макай М. и др. Кожные болезни в акушерско-гинекологической практике. Под ред. В.Н.Прилепской, Е.В.Липовой. 2008. / Blak M., Makai M. i dr. Kozbnye bolezni v akusberskoginekologicheskoi praktike. Pod red. V.N.Prilepskoi, E.V.Lipovoi. 2008. [in Russian]*
13. *Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. The Cochrane Library, 2012.*
14. *Hadji P, Biskup J, Boekboff J et al. Evaluation of efficacy, safety and effects on symptoms of androgenization of a generic oral contraceptive containing chlormadinone acetate 2 mg/etbinylestradiol 0,03 mg. Contraception 2012; 86 (4): 359–65.*
15. *Prilepskaya VN, Serov VN, Zharov EV et al. Golubev, Effects of aphasical contraceptive containing desogestrel on facial seborrhea and acne. Contraception 2003; 68: 239–45.*

Сведения об авторах

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науч. работе, рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.

E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова

Кузмин Андрей Александрович – канд. мед. наук, рук. стационара дневного пребывания ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова