

Влияние комбинированного контрацептива с хлормадинона ацетатом на дерматологический и психосоциальный статус пациенток с акне

Н.Е.Воробьева[✉], М.А.Тарасова

ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Статья посвящена оценке эффективности лечения угревых высыпаний разной степени тяжести при использовании комбинированного гормонального контрацептива Белара® и его влиянию на показатели психологического и социального состояния у женщин репродуктивного возраста. Обследованы 123 пациентки, заинтересованные в контрацепции, в возрасте 18–45 лет с угревыми высыпаниями на лице различной степени тяжести. Проведено анкетирование по субъективной и объективной оценке состояния кожи и наличию психологических и социальных проблем, связанных с угревой болезнью, до назначения, через 3 и 6 циклов приема препарата Белара®. Показано, что комбинированный оральный контрацептив Белара®, содержащий в своем составе этинилэстрадиол и хлормадинона ацетат, обладает хорошей переносимостью и эффективно улучшает состояние кожи у пациенток с акне, что положительно отражается на их психологической, эмоциональной и социальной самооценке. Высокую удовлетворенность препаратом отметили 87% пациенток.

Ключевые слова: акне, состояние кожи, хлормадинона ацетат, Белара, дерматологический и социальный статус.

[✉]sergiognezdo@yandex.ru

Для цитирования: Воробьева Н.Е., Тарасова М.А. Влияние комбинированного контрацептива с хлормадинона ацетатом на дерматологический и психосоциальный статус пациенток с акне. Гинекология. 2016; 18 (1): 74–78.

The effect of the combined contraceptive with chlormadinone acetate in the dermatological and psychosocial status of patients with acne

N.E.Vorobyova[✉], M.A.Tarasova

D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Mendeleevskaia liniia, d. 3

The article is about assessing the effectiveness of the treatment of acne of varying severity using a combined hormonal contraceptive Belara® and its impact on the indicators of psychological and social status of women of reproductive age. The study included 123 women interested in contraception, aged 18–45 years old with acne on the face of varying severity. A survey on subjective and objective assessment of the condition of the skin and the presence of psychological and social problems associated with acne, after 3 and 6 cycles of using Belara®. It has been shown that the combined oral contraceptive Belara® containing in its composition ethinylestradiol and chlormadinone acetate, is well tolerated and effective in improving skin condition in patients with acne, that has a positive impact on their psychological, emotional and social self-esteem. High satisfaction drug indicated 87% of the patients.

Key words: acne, skin condition, chlormadinone acetate, Belara, dermatological and social status.

[✉]sergiognezdo@yandex.ru

For citation: Vorobyova N.E., Tarasova M.A. The effect of the combined contraceptive with chlormadinone acetate in the dermatological and psychosocial status of patients with acne. Gynecology. 2016; 18 (1): 74–78.

Введение

Обыкновенные угри (акне), гирсутизм, себорея, алопеция – дерматологические проявления заболеваний, часто связанных с гиперандрогенией и избытком андрогенов в пилосебоцитарных зонах кожи. Акне чаще всего выявляются у подростков, но нередко сохраняются и в зрелом возрасте. Частота акне среди женщин репродуктивного возраста составляет 12% [1]. Большинство пациенток с акне, особенно подростков, не удовлетворены своим внешним видом, что может стать причиной эмоциональных, психологических, сексуальных расстройств, приводящих к социальной дезадаптации и снижению качества жизни.

В патогенезе образования угрей имеют значение следующие механизмы: гиперпродукция кожного сала гиперплазированными сальными железами, фолликулярный гиперкератоз, размножение микроорганизмов. В основе развития фолликулярного гиперкератоза лежит нарушение нормального процесса постоянного обновления клеток волосяных фолликулов. Утолщение поверхностного рогового слоя волосяных фолликулов наряду с сальными пробками создает препятствие для оттока секрета сальных желез. Сально-роговые пробки волосяных фолликулов являются благоприятной средой для усиленного размножения бактерий *Propionibacterium acnes*, наиболее часто выделяемых при бактериологическом исследовании у пациентов с акне. Важнейшее значение в патогенезе этих состояний имеют как активность ферментов, участвующих в метаболизме андрогенов в организме, так и активность андрогеновых рецепторов кожи. Значимым является равновесие между андрогенами и эстрогенами кожи, которое поддержива-

ется специфическими андроген- и эстрогенсинтезирующими ферментами клеток кожи и активацией андрогеновых рецепторов [2].

Длительное течение акне, появление после 20-летнего возраста и устойчивость к стандартному дерматологическому лечению должны насторожить врача, заставив задуматься о гиперандрогении, особенно если угревые высыпания сопровождаются гирсутизмом и нарушением менструальной функции [3, 4].

Влияние андрогенов на пилосебоцитарную зону коррелирует со степенью выраженности гиперандрогении [5].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) нередко используются с лечебной целью для улучшения состояния кожи и волос, так как их применение сопровождается антиандрогенным эффектом, который связан прежде всего с тем, что эти препараты содержат комбинацию эстрогенов и прогестагенов. Эстрогенный компонент препаратов повышает уровень глобулина, связывающего половые гормоны. Сочетанное воздействие прогестагенного и эстрогенного компонентов подавляет циклическую секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе, вызывает антигонадотропный эффект и снижение уровня секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, в результате чего уменьшается синтез андрогенов в яичниках. Большинство применяемых в настоящее время комбинированных контрацептивов содержит в своем составе прогестагены с низкой андрогенностью или имеющих антиандрогенные свойства (ципротерона ацетат, дроспиренон, диеногест, хлормадинона ацетат), которые обладают способностью прямого антиандрогенного

действия за счет конкурентной блокады рецепторов андрогенов и уменьшения активности 5 α -редуктазы – фермента, участвующего в преобразовании тестостерона в более сильноедействующий андроген дигидротестостерон. Антиандрогенный эффект этих препаратов приводит к снижению влияния андрогенов на фолликулярные кератиноциты и себоциты и вследствие этого – уменьшению секреции кожного сала в 5 раз.

Общезвестно, что прогестерон и его метаболиты аллопрегнанолон (3 α , 5 α -тетрагидропрогестерон) и эипрегнанолон (3 α , 5 β -тетрагидропрогестерон, эльганонол) оказывают влияние на психоэмоциональное состояние женщин за счет активации рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Активация ГАМК-рецепторов вызывает седативный эффект. Следует принимать во внимание, что разные синтетические прогестагены могут отличаться друг от друга по их влиянию на психоэмоциональное состояние женщин. Для препарата, содержащего в своем составе хлормадинона ацетат, имеется достаточная доказательная база о его положительном влиянии на улучшение настроения. Результаты четырех перспективных исследований с участием 50 тыс. женщин, принимавших хлормадинона ацетат 2 мг в сочетании с 0,03 мг этинилэстрадиола, показали уменьшение эмоциональных перепадов настроения при приеме препарата в течение 4, 6 и 12 циклов [6]. Ряд исследователей отмечают, что использование КОК, содержащего в своем составе этинилэстрадиол и хлормадинона ацетат, в течение 6 мес вызывает значительное улучшение состояния кожи и волос [7–10]. При проведении рандомизированных плацебо-контролируемых исследований препарат Белара® у пациенток с легкой и средней степенью тяжести папулопустулезных акне оказался эффективнее, чем плацебо, и сравним по действию с контрацептивным препаратом, содержащим этинилэстрадиол/левоноргестрел [7, 8].

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности терапии угревых высыпаний разной степени тяжести при использовании комбинированного гормонального контрацептива Белара® и его влияния на показатели психологического и социального состояния у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

В исследование были включены 123 пациентки в возрасте 18–45 лет, у которых на лице были угревые высыпания разной степени тяжести. Все женщины были заинтересованы в контрацепции и после консультирования выбрали КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата. На каждую пациентку заполнялась анкета, которая включала четыре раздела:

- вопросы о контрацепции (использование контрацептивных средств в прошлом, заинтересованность в контрацепции на момент консультирования и ожидаемые результаты применения контрацептивных препаратов);
- субъективная оценка кожи (выраженность угревой сыпи, оцениваемая в баллах (1–10 баллов), выраженность жирности кожи, оцениваемая в баллах (1–10 баллов));
- объективная оценка степени тяжести угревой болезни;
- вопросы о психологических и социальных проблемах, связанных с угревой болезнью.

Данные анкеты оценивались до назначения, через 3 и 6 циклов приема контрацептива.

Степень тяжести угревой болезни определяли согласно классификации Г.Плевинга и А.Клигмана, с учетом количества комедонов, папул, пустул, степени секреции кожного сала (оценки жирности кожи) на основании объективного осмотра и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для субъективной оценки состояния кожи.

Пациентки применяли КОК Белара®, относящийся к клинко-фармакологической группе монофазных пероральных контрацептивов с антиандрогенными свойствами. Одна таблетка препарата содержит 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата.

Все женщины подписали информированное согласие на применение контрацептива Белара®, прием которого начинали с 1-го дня менструального цикла (МЦ) в течение 21 дня с перерывом 7 дней в течение 6 МЦ.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных 123 женщин 89% находились в возрастной категории от 18 до 35 лет, возраст старше 35 лет имели 11% пациенток.

Способы контрацепции в прошлом использовали 113 (92%) женщин. Из них: большинство – 71 (62,3%) применяла барьерный метод (презерватив); 6 – сочетали применение барьерной и внутриматочной контрацепции; 3 – барьерную и гормональную контрацепцию. Гормональную контрацепцию использовали 39 (34,5%) пациенток, внутриматочную контрацепцию – 3.

До начала приема препарата при оценке ВАШ умеренную степень выраженности угревых высыпаний (1–3 балла) имели 55 (45%) женщин; среднюю (4–7 баллов) – 50 (40%); тяжелую (8–10 баллов) – 18 (15%). Степень жирности кожи, согласно шкале ВАШ, умеренной степени выраженности (1–3 балла) имели 39 (31%) пациенток; средней – 65 (53%) женщин (4–7 баллов); 19 (16%) пациенток считали свою кожу очень жирной (8–10 баллов).

По результатам анкетирования, на вопрос о том, мешала ли угревая болезнь повседневной социальной жизни и/или общению с противоположным полом, только 38 (30%) женщин не отметили проблем психологической и социальной адаптации. Большинство пациенток (70%) испытывали психологическое и социальное беспокойство по поводу угревой болезни, они указали на разочарование, раздражение и смущение, связанные с состоянием кожи.

При осмотре у 16 (13%) пациенток не было выраженных высыпных элементов; у 11 (9%) отмечены только комедоны; у 37 (30%) – комедоны и пустулы в незначительном количестве (до 10 элементов); у 5 (4%) – более 10 элементов. Комедоны, папулы, пустулы и узлы (до 5 элементов) выявлены у 34 (28%) женщин; более 5 элементов – у 20 (16%). Таким образом, 87% женщин имели угревую сыпь той или иной степени выраженности.

Решение о применении препарата Белара® у 40 (35,7%) женщин связано исключительно с необходимостью применения контрацепции; у 46 (41,1%) пациенток – с целью улучшения состояния кожи и волос, остальные 37 женщин были заинтересованы как в контрацептивном эффекте, так и улучшении состояния кожи и волос.

Через 3 цикла приема препарата анкетирование и осмотр проведены у 112 женщин; через 6 циклов – у 83. До назначения Белары психологические проблемы испытывали 38% женщин. Через 12 нед выраженные психологические проблемы по поводу угревой болезни испытывали лишь 7 пациенток из 112, что составило 7%, через 24 нед все женщины отметили отсутствие у них психологических проблем.

До назначения Белары проблемы социальной адаптации вследствие угревой болезни имелись у 32% женщин. Проблемы социальной адаптации сохранились у 20 (18%) из 112 пациенток через 3 цикла приема препарата и у 5 (6%) из 83 – через 6 циклов. Эти данные представлены на рис. 1.

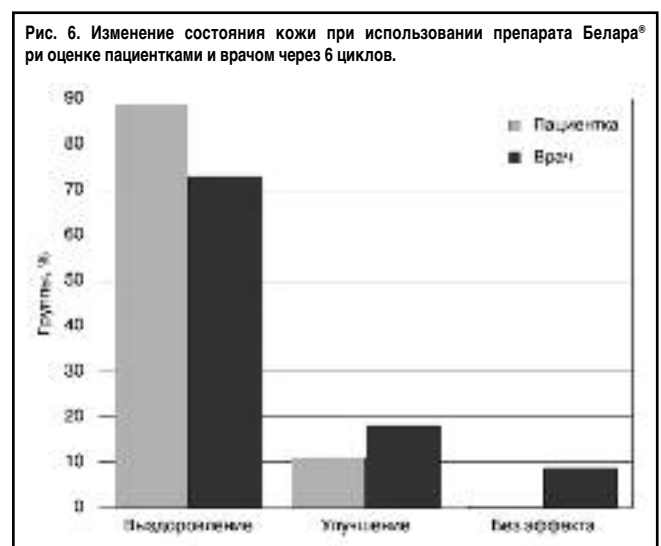
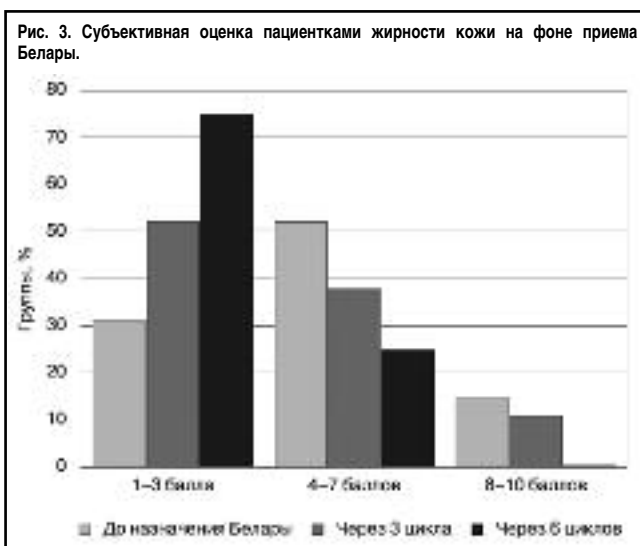
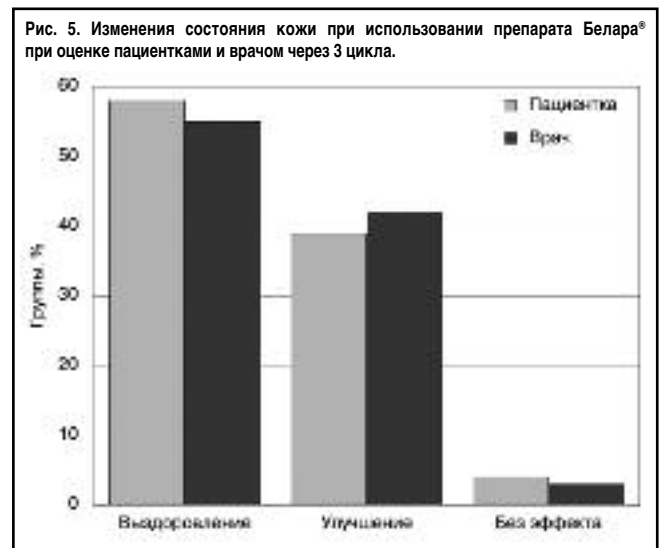
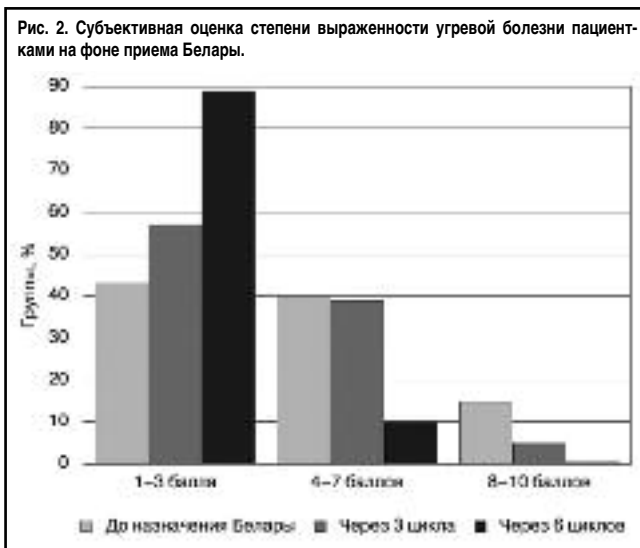
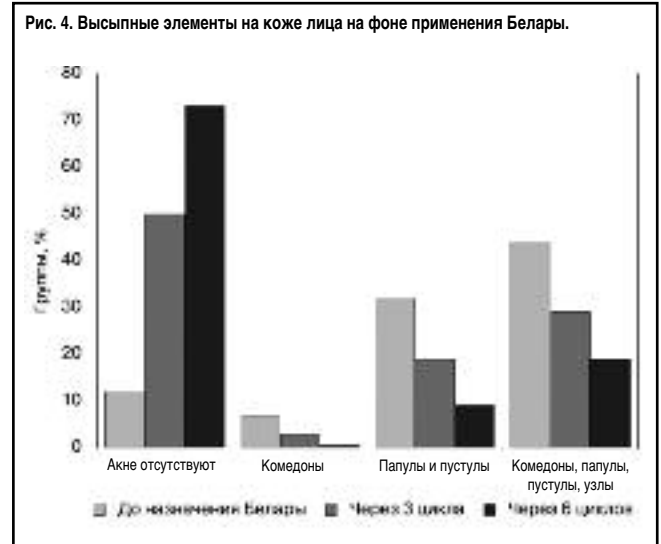
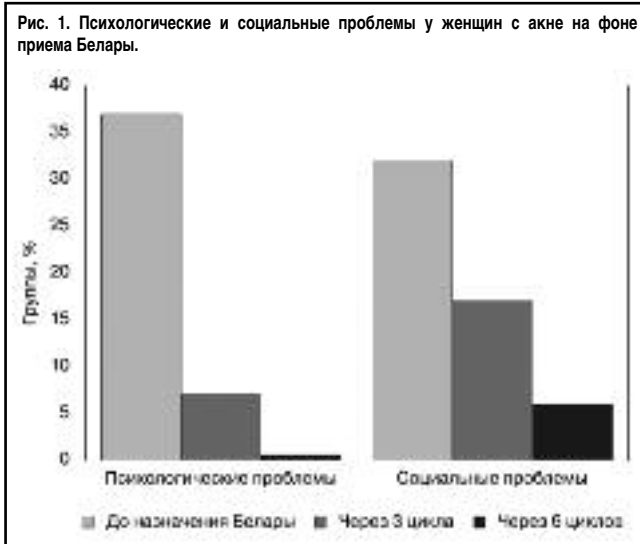
В течение времени наблюдения улучшилась и субъективная оценка степени выраженности угревой болезни. Так, большинство женщин через 3 и 6 МЦ отметили исчезновение высыпных элементов на коже лица: 64 (57%) из 112 – через 3 цикла и 74 (89%) из 83 – через 6 циклов. Данные представлены на рис. 2.

Субъективная оценка степени выраженности жирности кожи (рис. 3) также свидетельствует о значительном улучшении состояния кожи у большинства женщин на фоне приема Белары.

При осмотре 56 (50%) женщин из 112 через 3 цикла приема Белары и у 61 (74%) из 83 пациенток через 6 циклов отсутствовали высыпные элементы. У остальных оставались единичные или умеренные высыпные элементы (рис. 4).

Оценка эффективности использования препарата Белара® пациентками и врачом через 3 и 6 циклов представлена на рис. 5, 6 соответственно.

Через 3 цикла применения препарата и врачом, и пациентками отмечены улучшение состояния кожи и исчезновение угревых высыпаний соответственно в 55 и 57% случаев (рис. 5).



Через 6 циклов использования препарата Белара® отмечены следующие показатели эффективности его действия на кожу при угревых высыпаниях: выздоровление отмечено пациентками в 89% случаев, врачом – в 74%. Улучшение состояния кожи и уменьшение количества высыпных элементов отметили 11% пациенток, врач зафиксировал улучшение у 18%. Отсутствие эффекта было выявлено врачом только в 8% случаев (рис. 6).

Таким образом, и врач, и пациентка оценивали действие препарата Белара® на состояние кожи лица в основном равнозначно.

Через 3 и 6 МЦ определяли наличие побочных эффектов препарата и эмоциональное состояние пациенток.

Побочные эффекты, такие как нагрубание молочных желез, прибавку массы тела на 1–2 кг, головную боль во время

приема Белары, отметили 37 (33%) женщин из 112 через 3 цикла и 9 (11%) из 83 – через 6 циклов.

На вопрос о либидо на фоне приема Белары ответили 112 женщин через 3 цикла приема препарата и 83 – через 6 циклов. Либидо не изменилось соответственно у 73 (65%) и 67 (81%) женщин. У 11 (10%) пациенток через 3 цикла приема Белары и 9 (11%) женщин через 6 циклов отмечено повышение либидо. Снижение либидо имели 25% женщин через 3 МЦ и лишь у 8% – через 6 МЦ.

Большинство пациенток были полностью удовлетворены контрацептивным препаратом: 51% (57/112) – через 3 цикла приема препарата и 87% (72/83) – через 6 циклов. Эмоциональное состояние женщин или не изменилось, или улучшилось. Улучшение эмоционального состояния отмечали 25% женщин уже через 3 цикла приема Белары и 30% – через 6 циклов.

Результаты приведенного исследования совпадают с данными открытого проспективного одноцентрового исследования IV фазы, целью которого было изучение влияния орального контрацептива, содержащего хлормадинона ацетат и этинилэстрадиол (Белара®), на состояние склонной к акне кожи лица у здоровых пациенток в возрасте 18–37 лет [11]. В двух возрастных группах – 18–27 лет и 28–37 лет – определяли количественные параметры высыпных элементов, pH кожи, содержание липидов кожи. Белару назначали по той же схеме (21 день приема с 7-дневным перерывом), контрольные исследования проводили через 3 и 6 МЦ.

Было отмечено значительное улучшение состояния кожи лица через 3 и 6 циклов приема препарата. Количество папул, пустул значительно уменьшилось, снизилась жирность кожи, статистически значимо уменьшился размер пор. Нормализовался окислительно-восстановительный потенциал поверхности кожи, улучшилась функция эпидермального барьера (о чем свидетельствовало уменьшение трансэпидермальной потери влаги с поверхности кожи лба). Значительно уменьшилось содержание липидов поверхности кожи лба, причем более существенно в возрастной группе 28–37 лет.

В.Téouanne и соавт. (2002 г.) *in vitro* на андрогензависимой линии клеток человека было показано, что по антиандрогенной активности хлормадинона ацетат сопоставим с ципротерона ацетатом [8]. Клиническая эффективность комбинированных препаратов с этими прогестагенами при лечении акне многими исследователями также расценивается как сопоставимая [12–15].

A.Arowojolu и соавт. (2007 г.) провели поиск в компьютеризированных базах данных Кохрановского центрального регистра контролируемых клинических испытаний, куда были включены все рандомизированные контролируемые исследования, опубликованные на любом языке, по сравнению эффективности КОК, содержащих эстроген и прогестаген, с плацебо или другой активной терапией акне у женщин [16]. В результате такого поиска было выяснено, что проведено 23 исследования: 5 плацебо-контролируемых исследований касались 3 разных сравнений, в 17 – проведено 13 сравнений между двумя различными схемами использования КОК и 1 исследование – по сравнению действия КОК и антибактериальных препаратов. Результат метаанализа показал, что оральные контрацептивы приводят к уменьшению количества высыпных элементов при акне, тяжести заболевания и повышению самооценки по сравнению с пациентками группы плацебо.

Показано, что КОК, содержащие хлормадинона ацетат или ципротерона ацетат, – прогестагены, производные 17-гидроксипрогестерона, имеют более высокую эффективность при акне, чем левоноргестрел, хотя это очевидное преимущество было получено на основе ограниченных данных. Лишь одно исследование эффективности

хлормадинона ацетата/этинилэстрадиола было включено в метаанализ в Кохрановской базе. I.Worret и соавт. (2001 г.) показали хорошую эффективность хлормадинона ацетата/этинилэстрадиола в лечении женщин с акне. В течение 12 циклов приема препарата количество высыпных элементов уменьшилось на 50% [17].

Заключение

КОК Белара®, содержащий в своем составе этинилэстрадиол и хлормадинона ацетат, обладает хорошей переносимостью и эффективно улучшает состояние кожи у пациенток с акне, что положительно отражается на их психологической, эмоциональной и социальной самооценке. Высокую удовлетворенность препаратом отметили 87% пациенток. Через 6 циклов продолжали прием препарата 67,5% женщин.

Литература/References

- Goulden V, Stables G, Gunliffe W. Prevalence of facial acne in adults. *J Fv Acad Derm* 1999; 44: 577–80.
- Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones* 2004; 3 (1): 9–26.
- Held BL, Nader S, Rodriguez-Rigau LJ et al. Acne and hyperandrogenism. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10 (2 Pt. 1): 223–6.
- Lucky AW. Hormonal correlates of acne and hirsutism. *Am J Med* 1995; 98 (1A): 89S–94S.
- Rosenfield RL, Deplewski D. Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit. *Am J Med* 1995; 98 (1A): 80S–88S.
- Huber JC, Heskamp ML, Schramm GA. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies. *Clin Drug Investig* 2008; 28 (12): 783–91.
- Vasques MG, Amayueles RN, Lamarca M et al. Ethinylestradiol/Chlormadinone acetate for use in dermatological disorders. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12 (Suppl. 1): 13–9.
- Guerra-Tapia A, Sancho P rez B. Ethinylestradiol/Chlormadinone acetate: dermatological benefits. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12 (Suppl. 1): 3–11.
- Шестакова ИГ, Бриль ЮА. Женские андрогены: ищем золотую середину. *StatusPrezens*. 2014; 4 (21): 55–60. / Sbestakova IG, Bril' lu A. Zbnskie androgeny: isbchem zolotuiu seredinu. *StatusPrezens*. 2014; 4 (21): 55–60. [in Russian]
- Kerscher M, Reuther T, Bayrbammer J, Schramm G. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone and ethinylestradiol on acne-prone skin of women of different age groups: an open-label, single-centre, phase IV study. *Clin Drug Investig* 2008; 28 (11): 703–11.
- Téouanne B, Paris F, Servant N et al. Evidence that chlormadinone acetate exhibits antiandrogenic activity in androgen-dependent cell line. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198 (1–2): 143–7.
- Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0,03 mg (Belara®). Results of a post-marketing surveillance study. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 221–31.
- Schramm G, Steffens D. F 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception* 2003; 67: 305–12.
- Zabradnik H, Goldberg J, Andreas J. Efficacy and safety of the new anti-androgenic oral contraceptive Belara. *Contraception* 1998; 57: 103–9.
- Zabradnik HP, Hanjalic-Dick A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) – an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception* 2008; 77: 337–43.
- Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004425.
- Worret I, Arp W, Zabradnik HP et al. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Micrognon). *Dermatology* 2001; 203 (1): 38–44.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воробьева Надежда Евгеньевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта. E-mail: sergiognezdo@yandex.ru

Тарасова Марина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта. E-mail: tarasova@ott.ru