Gynekology1(2010).qxd 19|03|10 11:25 Page 4

Гиперандрогенные состояния: под прицелом хлормадинона ацетата

Д.Е.Шилин
Кафедра репродуктивной медицины и хирургии (зав. – акад. РАМН Л.В.Адамян)
Московского государственного медико-стоматологического университета

В организме девушек и женщин детородного возраста мужские половые гормоны вырабатываются в бóльших количествах, чем в детстве и постменопаузе, но их продукция существенно уступает таковой у мужчин. Вместе с тем даже в таких минимальных концентрациях уровень андрогенов у женщин намного выше содержания эстрогенов [микро-/наномоль (10^{-6}–10^{-9}) в литре крови против пикомоль (10^{-12})], и при этом они играют весьма значимую роль в поддержании женского здоровья.

К важнейшим физиологическим эффектам андрогенов у женщин относят:

- их функцию сырьевого субстрата–прогормона для последующей ароматизации в эстрогены;
- стимуляцию в любом возрасте кожных единиц волосяной фолликул–сальная железа, а в пубертате – инициацию пубархе/аксиллархе, регуляцию линейного роста, зон роста, формирование фигуры и т.п.;
- остеоанаболические свойства и регуляцию костного ремоделирования;
- миоанаболические влияния (в том числе на уровне кардиоваскулярной системы);
- участие в формировании и поддержании женской сексуальности, либидо, поведенческих реакций, настроения, некоторых когнитивных и других функций головного мозга;
- регуляцию белкового, углеводного, липидного и пуринового обмена;
- стимулирующее воздействие на эритропоэз, гемокоагуляционные свойства крови и пр.

Признается, что полный спектр иных позитивных влияний андрогенов на женский метаболизм в норме нам еще предстоит распознать в будущем. В то же время сегодня в практике гинекологов, эндокринологов, дерматологов, косметологов и др. врачей накопились намного более обширные сведения о клинических состояниях, связанных с негативными эффектами их избытка.

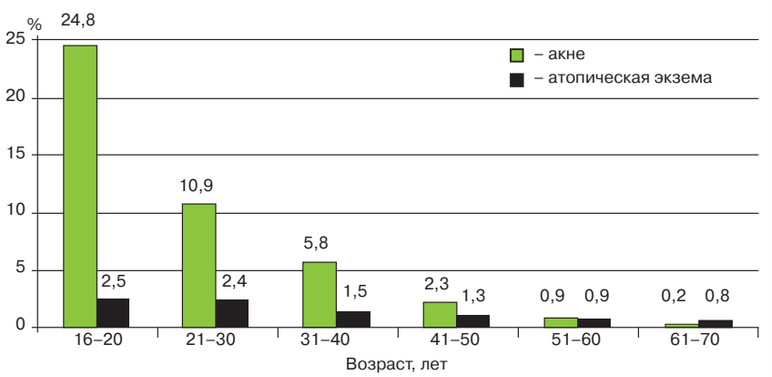
Эти состояния известны под собирательным названием «синдром гиперандрогении» и подразумевают наличие специфического симптомокомплекса, возникающего по разным причинам:

- при избытке синтеза и секреции андрогенов (гиперпродукции яичниками, надпочечниками, но чаще комбинированного характера) и/или
- при их нормальной выработке – периферическими нарушениями транспорта к тканям-мишеням и/или на уровне последних
- особенностями локальной конверсии или рецепции андрогенов.

С клинической точки зрения, любому консультирующему таких пациенток специалисту следует, с одной стороны, иметь в виду, что не в каждом случае и не всякий симптом андрогенизации указывает на наличие серьезной патологии, требующей неотложного врачебного вмешательства (физиологическая гиперандрогения без репродуктивных нарушений), а с другой – всегда помнить, что в ситуации явной андрогензависимой патологии необходимо определить ее реальную причину (установить нозологический диагноз!) – только после этого возможен верный выбор индивидуальной тактики лечения конкретной больной.

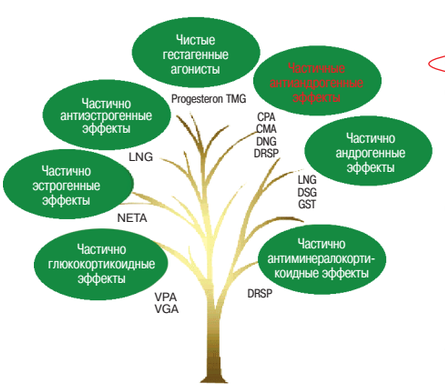
Симптомы гиперандрогении давно известны и хорошо описаны. В зависимости от тяжести андрогенизации, а также возраста дебюта и стажа процесса выделяют 3 группы признаков:

Рис. 1. Распространенность угревой сыпи в европейской популяции девушек и взрослых женщин в зависимости от возраста.



Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. Dermatology 2008; 217 (2): 169–72.

Рис. 2. Классификация современных прогестагенов по критерию взаимодействия с рецепторами 5 классов стероидных гормонов.



«Прогестагенное дерево»

- CMA – Хлормадинона ацетат
- CPA – Ципротерона ацетат
- DNG – Диеногест
- DRSP – Дроспиренон
- DSG – Дезогестрел
- GST – Гестоден
- MGA – Мегестрола ацетат
- LNG – Левоноргестрел
- MPA – Медроксипрогестерона ацетат
- NETA – Норэтиндрона ацетат
- TMG – Тримегестон

Gynekology1(2010).qxd 19|03|10 11:25 Page 5

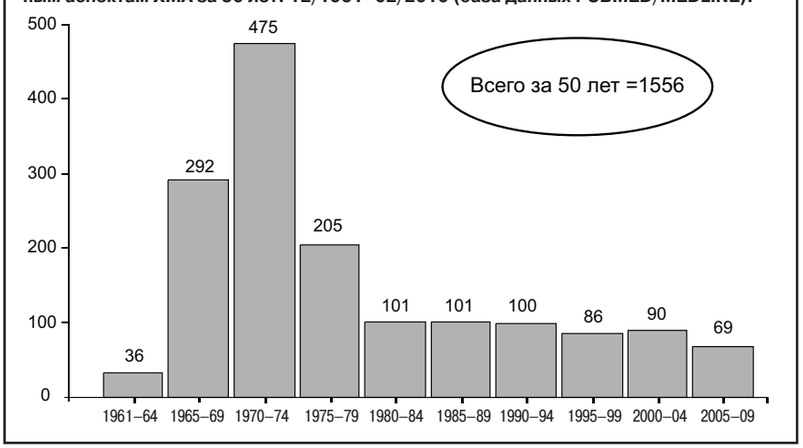
Таблица 1. Классификация современных прогестагенов: место и удельный вес соединений, обладающих антиандрогенными свойствами (в алфавитном порядке; Druckmann, 2009 – в модификации)

Проявляющие антиандрогенную активность	Лишенные антиандрогенной активности
Прогестерон	
–	дидрогестерон, прогестерон
Производные 17-гидроксипрогестерона (прегнаны)	
Хлормадинона ацетат, Ципротерона ацетат	17-гидроксипрогестрона гептаноат, 17-гидроксипрогестрона капронат, гестонорона капронат, медрогестон, медроксипрогестерона ацетат
Производные 19-норпрогестерона (непрегнаны)	
–	демегестон, несторон, номегестрола ацетат, промегестон, тримегестон
Производные 19-нортестостерона	
диеногест	эстраны: линэстренол, норгестриенон, норэтистерон, норэтистерона ацетат, этинодиола диацетат
–	гонаны: гестоден, дезогестрел, левоноргестрел, норгестимат, норгестрел
Спиролактоны	
дроспиренон, спиронолактон	–

– **со стороны кожи** и **ее придатков** (гиперандрогенная дермопатия) – жирная себорея, андрогенные угри – «acne vulgaris», гирсутизм;
– **со стороны вторичных половых признаков** (вирилизация наружных гениталий, гортани, скальпа) – клиторомегалия, барифония, ларингомегалия, андрогенная алопеция;
– **со стороны третичных половых признаков** (андроидный морфотип) – маскулинизация скелета, абдоминальное ожирение.

При этом в реальной практике наиболее высока обращаемость женщин с жалобами из первой группы, которые в случае отсутствия иных признаков более тяжелой андрогенизации (из второй группы) чаще всего формируются на фоне легкой гиперандрогенемии (незначительной абсолютной гиперпродукции яичниками и/или надпочечниками). Либо так же часто – на фоне лабораторной нормоандрогенемии, по причине относительного дисбаланса половых стероидов на периферии: избытка андрогенных эффектов в сравнении с нормально невысокой степенью эстрогенизации. В этих случаях, как правило, никаких нарушений со стороны репродуктивной сферы выявить не удается; более того, женщина заинтересована в надежной контрацепции, но наличие, казалось бы, сугубо косметических проблем (жирная пористая кожа, угревая сыпь, сальные волосы на голове, избыточное оволосение лица, конечностей, туловища) нередко приводит к эмоционально-личностным нарушениям, формированию психопатологического комплекса, депрессивным состояниям, что фактически снижает качество жизни.

Рис. 3. Хронологическая динамика количества публикаций, посвященных различным аспектам ХМА за 50 лет: 12/1961–02/2010 (база данных PUBMED/MEDLINE).



Таким образом, двумя основными и самыми частыми категориями пациенток, нуждающимися в подборе антиандрогенной терапии, являются, с одной стороны, практически здоровые женщины с эстетическими проблемами кожи и придатков – их доля в наиболее молодом возрасте достигает 10–25% (рис. 1), а с другой – больные с разнообразными репродуктивными нарушениями на фоне патологической андрогенизации неопухолевого генеза, обычно в рамках синдрома поликистозных яичников, популяционная частота которого также очень высока (5–10%).

В обеих ситуациях основной задачей для врача становится выбор лечебного препарата, который должен максимально отвечать следующим современным требованиям:
– обладать доказанной терапевтической эффективностью,
– отличаться метаболической инертностью у здоровых и дополнительными лечебными свойствами при исходных обменных нарушениях у больных,
– быть безопасным,
– иметь невысокую стоимость,
– не снижать качество жизни, обеспечивать комфортность лечения за счет простоты и удобства режима приема.

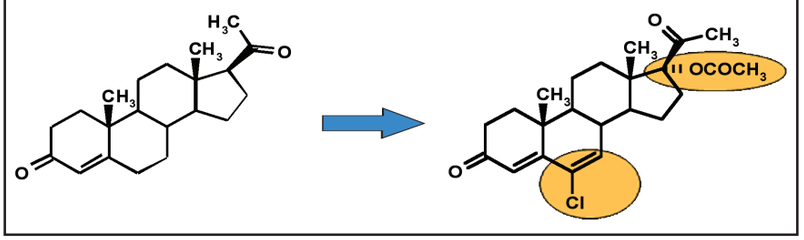
И затруднения при решении этой задачи в последнее время возникают не из-за отсутствия подобных средств, а, наоборот, из-за широты их выбора в условиях недостаточной информиро-

Gynekology1(2010).qxd 19|03|10 11:25 Page 6

Рис. 4. Страны мира, в которых в течение 10 лет (2/1999–2/2008) зарегистрирован препарат Белара®, выделены красной заливкой (всего в 35 государствах, в том числе в Европе в 14 странах).

Россия была 8-й по счету в мире и 3-й в Европе (с 8/2003).
В Германии, производящей оригинальный препарат Белара – КОК «номер 2» среди контрацептивов и «номер 1» в подростковом секторе.

Рис. 5. Химическое строение молекул прогестерона (*слева*) **и ХМА** (*справа*).



ванности клиницистов в области преимуществ и недостатков конкретных препаратов. Настоящая публикация имеет целью восполнить эту брешь с особым фокусом на расширение возможностей терапии гиперандрогенных состояний применением комбинированного гормонального контрацептива, содержащего хлормадинона ацетат (ХМА).

Современные возможности антиандрогенной терапии

Пожалуй, к наиболее значимым особенностям современного этапа фармакотерапии гиперандрогенных состояний в отличие от практики прошлого столетия можно отнести, во-первых, практически полный отказ от глюкокортикоидных препаратов (за исключением редких случаев врожденной дисфункции коры надпочечников), во-вторых, значительное пополнение группы антиандрогенных средств. До недавнего времени наши ресурсы были ограничены практически двумя соединениями – ципротерона ацетатом (ЦПА) и спиронолактоном. Каждый из них обладает высоким терапевтическим потенциалом, но по мере накопления мирового опыта оба столкнулись с ограничениями для дальнейшего применения – в связи с нежелательными явлениями при использовании первого (атерогенный и тромбоэмболический риск) и высокой курсовой стоимостью второго. Ближайшие перспективы повсеместного внедрения в отечественную практику ряда антиандрогенных соединений (флутамид, финастерид, эфлорнитин) пока сомнительны в связи с теми же или особыми причинами. Поэтому максимально привлекательной остается давно зарекомендовавшая себя технология применения эстрогенсодержащих контрацептивов с особым составом, в который включены известные и ранее не применявшиеся прогестагены с теперь доказанной антиандрогенной активностью (рис. 2). Сегодня их стало уже 5 из почти трех десятков прогестагенов (табл. 1).

Один из них – ХМА – впервые синтезирован полвека назад (1961 г.) и за эти годы был подвергнут всестороннему изучению. Об этом свидетельствует большое число публикаций о ХМА, которое, судя по базе данных Национальной медицинской библиотеки США, составляет к 2010 г. более полутора тысяч журнальных статей (рис. 3). В клинической практике ряда стран он использовался в комбинации с синтетическими эстрогенами как с контрацептивной целью, так и для заместительной гормональной терапии, а также в качестве антиандрогенной монотерапии большими дозами.

Популярность ХМА в последнем десятилетии резко возросла в связи с регистрацией новой лекарственной формы в виде монофазного контрацептива для перорального приема, в состав каждой из 21 таблеток которого входят малые дозы этого прогестагена (2 мг) и этинилэстрадиола (ЭЭ, 30 мкг) для ежедневного приема с 7-дневными перерывами (Белара®).

К настоящему времени он используется почти в 40 странах мира (рис. 4).

Крупными клиническими испытаниями установлена его высокая контрацептивная эффективность, отчетливые лечебно-профилактические свойства в отношении альгодисменореи и предменструальных дисфорических расстройств, надежный профиль безопасности (в том числе, по влиянию на систему гемостаза). Но особый толчок получил интерес к антиандрогенным свойствам препарата, на которые следует обратить особое внимание.

Клинически значимые особенности структуры, рецепции и фармакокинетики ХМА

а). Химическое строение и взаимодействие с рецепторами

Уникальность структуры молекулы ХМА связана прежде всего с химическим подобием молекуле природного прогестерона: все тот же прегнановый каркас из 21 атома углерода, но более стабильный за счет двух отличий – ацетатной группы в положении С17 и атома хлора у С6 (рис. 5). За счет этого аффинность прогестероновых рецепторов к ХМА на треть выше, чем для самого прогестерона. Поэтому даже в малых дозах ХМА обладает антигонадотропной активностью (тормозит выработку гипофизом ЛГ и ФСГ, не влияя на ПРЛ) – причем настолько высокой, чтобы обеспечить подавление всех ЛГ-зависимых процессов в яичниках, в итоге: блокирует не только овуляцию (контрацептивный эффект), но и продукцию андрогенов (лечебный эффект). ***Итак, ХМА «сдерживает выход» тестостерона к тканям.***

Тщательная экспертиза взаимодействий ХМА со всеми известными стероидными рецепторами позволила наряду с его высокой прогестагенной активностью обнаружить умеренные антиандрогенные эффекты (клинически значимые) и легкие глюкокортикоидные (клинически незначимые). Кроме того, ХМА лишен эстрогеноподобных и антиэстрогенных эффектов, андрогеноподобных, про- и антиминералокортикоидных свойств (табл. 2). Итак, подчеркнем: блокируя чувствительность андрогенных рецепторов и тормозя их транспорт внутри клеток-мишеней из цитозоля к ядру, ***ХМА «защищает» ткани от тестостерона.***

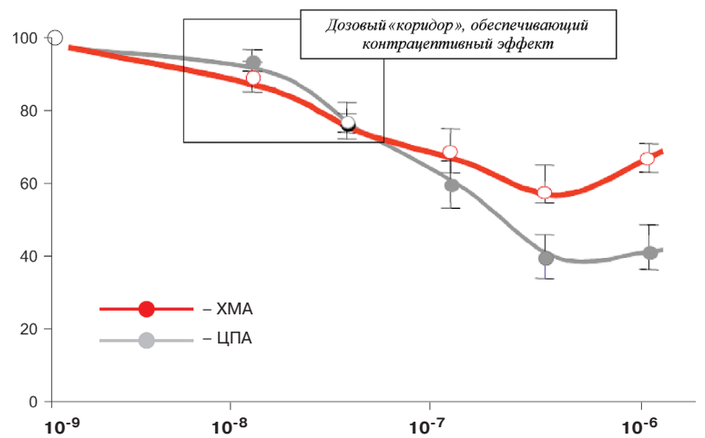
Названные особенности строения ХМА придают ему еще более высокую степень аналогии с молекулой ЦПА (единственное отличие ЦПА – дополнительный метиленовый радикал в положении С1/С2). Вот почему как на уровне стероид-рецепторного взаи-

Gynekology1(2010).qxd 19|03|10 11:25 Page 7

Таблица 2. Связывающая способность различных стероидных рецепторов в отношении ХМА (Raudrant, 2003)

Рецепторы	Относительная аффинность, %	
	прогестерон	ХМА
Прогестероновые (промегестон = 100%)	60	87
Эстрогенные (эстрадиол = 100%)	0	0
Андрогенные (метиболон = 100%)	0	3–10
Глюкокортикоидные (дексаметазон = 100%)	10	8
Минералокортикоидные (альдостерон = 100%)	100	0

Рис. 6. Антиандрогенная активность ХМА в сравнении с ЦПА, выраженная в процентах люциферазной активности (по оси ординат, где за 100% условно принята относительная аффинность референсного синтетического андрогена R 1881 в концентрации 5×10^{-10} М; Térouanne, 2002).



модействия, так и на уровне биологических эффектов ХМА проявляет столь высокое по силе антиандрогенное влияние, близкое к ЦПА. Так, экспериментальными исследованиями in vitro продемонстрировано, что оба прогестагена в равной степени проявляют практически одинаковую антиандрогенную способность в тех сравнительно небольших дозах, которые используются с контрацептивной целью для подавления овуляции (рис. 6). А различия наступают только в диапазоне высоких доз, когда ХМА начинает уступать ЦПА. В совокупности сведения о сходных молекулярных эффектах двух соединений с близким химическим строением позволяют предполагать эквивалентность клинических эффектов малых доз обоих антиандрогенов, традиционно включаемых в состав комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

б) Всасывание, транспорт и распределение

После перорального приема ХМА в составе препарата Белара® он полностью и очень быстро всасывается: начинает через 17 мин, а в течение 1–2 ч уже достигает максимального уровня в циркуляции. Поступая из кишечника в кровь, ХМА, так же как и ЭЭ, почти полностью (на 97–99%) связывается с альбумином. Принципиально важно подчеркнуть: ХМА в отличие от всех иных прогестагенов (не относящихся к классу антиандрогенов) не взаимодействует с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), не вытесняет из связи с ним тестостерон и, тем самым, не повышает в системном кровотоке концентрацию его свободной, биологической активной фракции. Наряду с этим ХМА не препятствует реализации стимулирующего эффекта эстрогенов на продукцию печенью самого транспортного белка, ГСПГ. В итоге синхронных эффектов ХМА и ЭЭ в общей циркуляции содержание свободного тестостерона существенно снижается, уровень связанного и потому биологического инертного андрогена увеличивается. Итак, вместе с ЭЭ ***ХМА «прячет» тестостерон от тканей.*** Кроме того, у ХМА отсутствует аффинность к глобулину, связывающему кортизол.

Поскольку ХМА обладает липофильными свойствами, он распределяется и отчасти депонируется в жировой ткани, откуда способен вновь поступать в циркуляцию, не приводя при этом к аккумуляции в плазме крови.

в) Метаболизм и выведение

В печени происходят основные этапы дезактивации и деградации ХМА с превращением его главным образом в 3α- и 3β-ОН-дериваты. Важно, что они проявляют самостоятельную антиандрогенную активность (возможно, в связи с их способностью к обратной трансформации в ХМА). Кроме того, основной печеночный метаболит 3β-ОН-ХМА экскретируется с желчью и по механизму энтерогепатической рециркуляции способен вернуться в кровь.

В отличие от гестагенов-производных нортестостерона ХМА не имеет этинильную группу у С17. Поэтому сам ХМА не подвергается воздействию 5α-редуктазы, но он ингибирует активацию этим ферментом молекулы тестостерона (плюс к прочим антиандрогенным эффектам). Тем самым ХМА блокирует конверсию последнего в 5α-дигидротестостерон, который и оказывает итоговый андрогенный эффект на ткани. Итак, ***ХМА «защищает» тестостерон от 5α-редуктазы*** и перехода в более агрессивную финальную форму.

Поскольку ХМА в значительных количествах распределяется в жировом депо, то и выводится из организма замедленно (с периодом полувыведения 36–39 ч, т.е. до 1,5 сут, почти в равной мере с мочой и калом). По этой причине даже через 7 дней после завершения 3-недельного приема препарата Белара®, вплоть до открытия следующей упаковки, когда от эстрогенного компонента последней таблетки уже давно ничего не осталось, около четверти от последней дозы ХМА из организма все еще не вывелось. Иными словами, в связи со спецификой элиминации ХМА его остаточная антиандрогенная активность в минимальной степени еще сохраняется даже в дни, свободные от приема гормональных таблеток.

Биологические механизмы антиандрогенной активности ХМА

Указанные особенности молекулярной структуры ХМА и инициируемых им химических и биологических реакций (см. обсуждение вопросов рецепции, транспорта и метаболизма) позволяют заключить наличие у него ***комплексного антиандрогенного эффекта на женский организм.***

Таким образом, многопрофильный антиандрогенный спектр действия ХМА реализуется практически на всех этапах обмена мужских половых гормонов в женском организме: от места выработки и процесса доставки к тканям-мишеням до уровня периферической рецепции и активации. С учетом большого шлейфа метаболических влияний на андрогенный статус женщины совершенно оправданно и неслучайно ХМА-содержащий КОК препарат Белара® стал широко применяться в последнем десятилетии не только с противозачаточной целью, но и для коррекции гиперандрогенных нарушений у девушек-подростков и взрослых женщин: у здоровых – с косметической, при патологии – с терапевтической. Накоплен достаточный опыт как в медицинской практике, так и в научной оценке эффективности такого лечения.

Gynekology1(2010).qxd 19|03|10 11:25 Page 8

Лечебные эффекты ХМА на клинические проявления гиперандрогении

Наиболее многочисленные и разносторонние сведения касаются лечебной активности ХМА в составе препарата Белара® при угревой болезни умеренной и легкой степени.

Андрогенные угри

а) Неконтролируемые (наблюдательные) исследования

В наблюдательном испытании III фазы Zahradnik (1998 г.) среди 326 пациенток с угревой болезнью (комедональная сыпь, папулопустулезные элементы, конглобатные угри), получавших более 13 циклов ЭЭ/ХМА, к концу первого года терапии существенное улучшение угрей на лице и шее отмечено у 64%, а полное исчезновение – у 54%.

В крупнейшем постмаркетинговом исследовании Schramm (2007 г.), в котором приняли участие около 1600 гинекологов Германии, из 11 638 их пациенток, не удовлетворенных приемом других КОК по поводу акне/себореи и поэтому перешедших на ХМА-содержащий препарат, через 4 цикла у 46% эти симптомы полностью исчезли, а еще у 37% наблюдалось значительное улучшение. Итак, женщины с явлениями гиперандрогенной дермопатии, резистентной к другим гормональным контрацептивам (содержащим в основном дериваты нортестостерона), в абсолютном большинстве (83%) случаев получили удовлетворение, только перейдя на прием препарата Белара®.

Zahradnik (2008 г.) в популяции женщин, пользовавшихся препаратом Белара® более 2 лет, наблюдал к концу 4-го года сокращение доли случаев угрей легкой/умеренной степени более чем вдвое (с 14 до 6%).

В последнем проспективном наблюдательном исследовании Heskamp (2010 г.) на базе 303 клиник Германии установлено, что из 915 женщин с акне умеренной и тяжелой степени через 6 циклов у 93% отмечено улучшение.

б) Плацебо- контролируемые испытания

В 1997 г. два американских исследования, посвященных лечению акне, впервые сообщили о серьезном «подводном камне», который необходимо учитывать при анализе эффекта любых противоугревых средств. Оказалось, что известный по другим медицинским моделям «феномен плацебо» представлен при угревой болезни случаями «улучшения без лечения» чрезвычайно широко – с частотой около 40% (!). Предполагаемые причины (спонтанное выздоровление, инсоляция, лучший гигиенический уход за кожей, улучшение настроения при участии в клиническом испытании или совсем другие) еще предстоит установить. Но уже теперь стало очевидным – невозможно обсуждать достоинства ни одного из «самых лучших» средств от угрей, если не представлены результаты апробации с соответствующим контролем и рандомизацией.

С этих позиций сегодня следует критически переоценить недоказанность эффектов ЦПА; подчеркнуть доказанные преимущества (по отношению к пассивному наблюдению) терапии норгестиматом (1997 г.), норэтиндрона ацетатом (2001 г.), дроспиреноном (2008 г.); учитывать доказанную неэффективность дезогестрела (2000 г.). И с этих же позиций прокомментируем самые последние сведения подобной жесткой оценки эффективности ХМА.

Так, Plewig (2009 г.) включил в крупное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 377 больных с акне умеренной степени: 2/3 из них получали активную терапию ХМА, а 1/3 – плацебо (251:126). По итогам полугодовой терапии четко продемонстрирована высокая эффективность и явные преимущества терапии препаратом Белара® против плацебо «со счетом 2:1» в пользу ХМА: отношение шансов успеха составило 2,3 с 95% доверительным интервалом 1,3–3,7 при относительном риске 1,5 (1,2–1,8; p=0,0002). При этом число больных, нуждающихся в лечении для достижения улучшения, действительно вызванного терапией ХМА, составляет всего 4,9, и это – очень оптимистичный предиктор из области доказательной медицины.

в) Сравнительные параллельные испытания

Сравнительное годичное испытание III фазы Worret (2001 г.) в параллельных группах пациенток, 101 из которых получала ЭЭ/ХМА, а 98 – ЭЭ/левоноргестрел, выявило значимо более выраженный лечебный эффект у ХМА: по частоте случаев существенного улучшения (уменьшение числа папул и пустул на лице на 50% и более) в 1,3 раза (p=0,02) и полной медикаментозной ремиссии в 3,8 раза. Преимущества ХМА касались как женщин, впервые применявших КОК, так и перешедших на новый препарат из-за неэффективности предыдущего (в 1,7 раза; p=0,01). В целом доля успешно ответивших на лечение ХМА составила 59% среди имевших угри на лице, 46% – на груди и 42% – на спине.

Жирная себорея. В испытании Zahradnik (1998 г.) установлено ее улучшение у 68% из 131 пациентки, а исчезновение – у 58%. В работе Worret (2001 г.) к концу 12-го цикла приема ЭЭ/ХМА излечение зафиксировано у 80% из 25 женщин.

В 2 исследованиях на практике подтверждено улучшение со стороны гиперандрогенной симптоматики на фоне контрацепции препаратом Белара®. Так, в одном из них (Schramm, 2003) через 6 мес приема гиперандрогенная дермопатия улучшилась у 87%, исчезла у 29% женщин. В другом доля пациенток с сальными и очень сальными волосами на голове сократилась на 70% через 6 мес (Schramm, 2003) и на 76% через 12 мес (Schramm, 2002).

Гирсутизм. Его исчезновение в испытании Worret (2001 г.) к концу 12-го цикла приема ЭЭ/ХМА установлено у 4 (36%) из 11 женщин. Даже после 6 циклов приема препарата средний показатель гирсутизма по шкале Ферримена–Голлвея снизился у 25 пациенток с 15 до 10 баллов (на 32%) в сравнении со стартовым значением, что показано в работе Lello (2008 г.). За такой же срок (полгода) у 14 из 20 девушек 14–19 лет легкий гирсутизм (2–6 баллов) исчез полностью (70%; Sabatini, 2007).

Андрогенная алопеция. Ее исчезновение в испытании Worret (2001 г.) к концу 12-го цикла приема ЭЭ/ХМА установлено у 6 (86%) из 7 женщин.

Терапевтические эффекты ХМА на лабораторно-гормональные маркеры гиперандрогении

Наиболее полная палитра динамики практически всех основных эндокринных параметров в процессе полугодовой терапии гиперандрогении представлена недавно в работе Lello (2008 г.). В группе из 25 женщин 18–28 лет установлено, что ХМА в комбинации с ЭЭ наряду с существенными клиническими эффектами (см. выше) приводит к значимому (p<0,01) снижению концентраций всех изученных андрогенов: как преимущественно яичниковых – андростендиона и тестостерона (на 39 и 42%), так и преимущественно надпочечникового дегидроэпиандростерона сульфата (на 23%). При этом содержание в крови ГСПГ возросло на 410%, за счет чего индекс свободных андрогенов снизился на 89%.

Данная отчетливая динамика не может объясняться естественной краткосрочной эволюцией или случайными спонтанными колебаниями, поскольку в плацебо-контролируемом исследовании Plewig (2009 г.) на большой когорте пациенток доказано обратное: как через 3, так и через 6 мес наблюдения почти 5-кратное увеличение уровня ГСПГ крови произошло только в группе женщин, получавших терапию активным препаратом, содержащим ЭЭ и ХМА. В контрольной группе средние значения глобулина не отличались на любом этапе от стартовых.

В рандомизированном сравнительном параллельном исследовании Winkler (2009 г.) при оценке контрацепции двумя монофазными КОК «ЭЭ/ХМА против ЭЭ/дезогестрел» никаких различий в положительных сдвигах лабораторных маркеров андрогенизации у 45 здоровых женщин 18–40 лет в течение 6 мес не обнару-

жено. В группе, получавших препарат Белара®, достоверно снизились уровни свободного тестостерона на 46%, андростендиона на 18%, ДЭАС на 32%, тогда как ГСПГ возрос на 270%. При этом, несмотря на существенное подавление «надпочечникового» ДЭАС (практически на треть по отношению к исходному уровню), его значения оставались в пределах нормы, а подавления глюкокортикоидной функции надпочечников, судя по реакции кортизола, не установлено даже в условиях оценки их функционального резерва при стимуляционной пробе с АКТГ.

Таким образом, наиболее современные данные лабораторного мониторинга овариальной и адреналовой продукции различных мужских половых гормонов и их транспорта у женщин на фоне терапии ХМА свидетельствуют об однонаправленных позитивных сдвигах со стороны андрогенного статуса, которые не только согласуются между собой в рамках одного испытания, но и совпадают в разных работах и наряду с этим полностью соответствуют таким же благоприятным клиническим наблюдениям.

Заключение

Публикациями последних лет представлены новейшие клинические и параклинические сведения в отношении ***высокой терапевтической эффективности препарата Белара® при синдроме неопухолевой гиперандрогении в подростковом и репродуктивном возрасте.*** По своему качеству обобщенный материал этих исследований отвечает самым современным требованиям медицины, основанной на доказательствах. Крупные предрегистрационные и наблюдательные исследования дополнены углубленными рандомизированными контролируемыми испытаниями как в сравнении с плацебо, так и в параллельных группах активной терапии по отношению к другим гормональным контрацептивам III поколения.

Итак, препарат Белара® существенно расширяет возможности современного выбора терапии при большинстве гиперандрогенных состояний функционального характера (в первую очередь, при акне и жирной себорее). А с учетом доказанной безопасности, дополнительных позитивных эффектов на иные показатели женского здоровья, а также низкой стоимости может рекомендоваться любым здоровым женщинам, имеющим эстетические проблемы кожи, волосистой части головы, избыточное оволосение и заинтересованным в надежной контрацепции.

Список использованной литературы

1. Прилепская В.Н., Шулятьева Н.Н. Клинические аспекты применения оральных контрацептивов с антиандрогенным действием. Гинекология. 2005; 7 (2): 49–53.

2. Серов В.Н. Белара – новый низкодозированный оральный контрацептив с антиандрогенным эффектом. Гинекология. 2003; 5 (5): 217–21.

3. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: современные подходы к диагностике и новые технологии терапии. Лечащий врач. 2003; 10: 36–9.

4. Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии. Cons. Med. 2004; 6 (9): 683–9.

5. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev 2009; 3: CD004425.

6. Bitzer J. Belara – proven benefits in daily practice. Eur J Contracept Reprod. Health Care 2005; 10 (Suppl. 1): 19–25.

7. 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.

8. Curran MP, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol/chlormadinone acetate. Drugs 2004; 64 (7): 751–60; discussion 761–2.

9. Druckmann R. Profile of the progesterone derivative chlormadinone acetate – pharmocodynamic properties and therapeutic applications. Contraception 2009; 79 (4): 272–81.

10. Heskamp ML, Schramm GA. Efficacy of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate/ethinylestradiol: physical and emotional benefits. Contraception 2010; 81 (1): 49–56.

11. Hodgson TK, Braunstein GD. Physiological Effects of Androgens in Women. In: Androgen excess disorders in women: polycystic ovary syndrome and other disorders. Eds. RAzziz, J.E.Nestler, D.Dewailly. Humana Press, 2nd ed., 2006; p. 49–62.

12. Jackson MC. Oral contraception in practice. J Reprod Fertil 1963; 6: 153–73.

13. Johnson KH. Are oral contraceptives (OCPs) with anti-androgenic progestins preferred over other OCPs in patients with acne? J Fam Pract 2002; 51 (1): 86.

14. Kerscher M, Reuther T, Bayrhammer 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.

15. Lello S, Primavera G, Colonna L et al. Effects of two estroprogestins containing ethynilestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethynilestradiol 30 microg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations. Gynecol Endocrinol 2008; 24 (12): 718–23.