

© Е. Л. Соболева

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ДРОСПИРЕНОН ИЛИ ЦИПРОТЕРОНА АЦЕТАТ, В ТЕРАПИИ УГРЕВОЙ СЫПИ

УДК: 618.1:616.53-002-085.357:615.256.3

■ Проведено гормональное и эхографическое обследование 54 больных с угревой сыпью. Лечение больных осуществлялось комбинированными оральными контрацептивами (КОК), содержащими в качестве гестагенного компонента дроспиренон или ципротерона ацетат. Достоверное улучшение состояния кожи происходило на фоне применения обоих препаратов. Показано достоверное снижение уровня дигидротестостерона в крови больных на фоне лечения. Различий в эффективности применения между препаратами выявлено не было, что указывает на возможность применения КОК, содержащего дроспиренон, у больных с угревой сыпью.

■ **Ключевые слова:** угревая сыпь; комбинированные оральные контрацептивы; дроспиренон; ципротерона ацетат.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) используются уже более 40 лет. Хорошо известно, что помимо высокой контрацептивной надежности они обладают рядом лечебных эффектов. Препараты с успехом применяются у больных с различными нарушениями менструального цикла, а часть препаратов имеет положительное влияние на угревую сыпь и гирсутизм [6]. Известно, что наличие симптомов андрогенизации далеко не всегда отражает наличие гиперандрогенемии. Причинами их появления может быть как увеличение уровня андрогенов в крови, так и изменение соотношения связанной и свободной формы тестостерона, а также повышенная активность 5 α -редуктазы, под воздействием которой происходит превращение тестостерона в более активный дигидротестостерон (гормон, непосредственно взаимодействующий с рецепторами андрогенов в органах-мишенях), и от количества андрогенных рецепторов в клетке. Нарушения на любом из этапов могут вызывать появление симптомов андрогенизации различной выраженности. Угревая сыпь может быть проявлением синдрома поликистозных яичников (СПЯ), врожденной гиперплазии коры надпочечников, а также являться следствием гиперпродукции дигидротестостерона. Наличие угревой сыпи у молодых женщин имеет большую социальную значимость, т. к. изменения внешности могут приводить к развитию чувства неуверенности в себе, ухудшать социальную адаптацию и вести к развитию тяжелых неврозов. В настоящее время хорошо изучена эффективность препарата диане-35 (Bayer Schering Pharma, Германия), в состав которого входит 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 2 мг ципротерона ацетата (ЦПА) как на состояние кожи, так и на избыточный рост волос у женщин с различными видами гиперандрогенемии. Доказана его высокая эффективность [1, 3, 4, 8, 14] при лечении больных СПЯ. Антиандрогенный эффект препарата связан с входящим в его состав гестагенным компонентом — ципротерона ацетатом. Другой КОК — ярина (Bayer Schering Pharma, Германия), в состав которого входит 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг дроспиренона (ДСП), также обладает антиандрогенной активностью за счет гестагена. Дроспиренон, единственный из всех гестагенов имеет еще и антиминералокортикоидный эффект, благодаря которому у женщин не происходит задержки жидкости, прибавки массы тела, нет явлений мастодинии [9]. Другим преимуществом дроспиренона является его метаболическая нейтральность, связанная с отсутствием андрогенного и глюкокортикоидного эффектов. Поэтому ДРСП не нарушает углеводный и липидный обмен [7], что особенно важно для женщин с гиперандрогенемией. В двойном слепом рандомизированном исследовании [13] было показано, что после 9 месяцев применения ЭЭ/ДСП или ЭЭ/ЦПА полное исчезновение угрей произошло у 62,5% и 58,8% больных, соответственно. Было обнаружено 3 кратное повышение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, и снижение уровня ЛГ и андрогенов в крови больных



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Таблица 1

Степени тяжести угревой сыпи по данным Американской академии дерматологии

Степень	Папулы	Пустулы	Узлы	Кисты
I — легкая	Единичные	Нет	Нет	Нет
II — средняя	Есть	Мало	Нет	Нет
III — тяжелая	Есть	Есть	Единичные	Нет
IV — очень тяжелая	Есть	Есть	Есть	Есть

обеих групп. Достоверных различий в эффективности лечения между группами не было выявлено. В работе Batukan С. с соавторами было показано, что лечебный эффект препаратов был сходным при лечении гирсутизма легкой степени, когда избыточный рост волос был только на лице. Ряд авторов [7, 11] указывает на положительный эффект ЭЭ/ДСП при лечении больных СПЯ. Отмечено улучшение состояния кожи — уменьшение степени тяжести угревой сыпи, снижение в крови уровня ЛГ, тестостерона и повышение уровня глобулина, связывающего половые стероиды. Однако большинство исследований проводилось в течение короткого 6-месячного периода применения, не было оценки влияния на уровень дигидротестостерона в крови больных с угревой сыпью. В связи с вышеизложенным представляется целесообразным сравнить лечебный эффект ЭЭ/ДСП и ЭЭ/ЦПА у больных с вульгарной сыпью и их влияние на уровень дигидротестостерона в крови при длительном, в течение года, применении.

Материалы и методы

В исследуемую группу вошли 54 женщины в возрасте от 18 до 35 лет. Критериями включения в исследование были наличие угревой сыпи I-III степени, возраст до 35 лет. Критериями исключения являлись наличие гирсутизма средней или тяжелой степени, наличие угревой сыпи IV степени, предшествующий прием КОК в течение последних 6 месяцев. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин без симптомов андрогенизации с регулярным овуляторным менструальным циклом. Оценка степени тяжести угревой сыпи осуществлялась по классификации Американской академии дерматологии (табл. 1). Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от получаемой терапии. Первую группу составили 25 больных, которые получали ЭЭ/ДСП (ярину), во вторую группу вошли 29 женщин, получавших ЭЭ/ЦПА (диане-35). Препараты назначались по стандартной 21-дневной схеме приема с 7-дневным перерывом. Для уточнения причины андрогенизации всем больным на 5–8 день цикла проводилось определение содержания в крови ФСГ, ЛГ, пролактина, тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды, с последующим расчетом индекса свободного тестостерона, деги-

дрозпиандростерона сульфата иммуноферментным методом с использованием реагентов фирмы «Алкор-Био». Уровни 17-гидроксипрогестерона и дигидротестостерона в крови определяли иммуноферментным методом с использованием реагентов фирмы DRG (Германия). Оценка эффективности лечения осуществлялась через 3, 6, 9 и 12 месяцев приема препарата. На фоне проводимой терапии 1 раз в 3 месяца оценивали динамику уровня дигидротестостерона в крови, изменение степени тяжести угревой сыпи. Продолжительность терапии составила один год. Всем больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и яичников. Ультразвуковое исследование проводили на 5–8 день цикла на аппарате Medison SA-8000 EX с использованием вагинального датчика с переменной частотой 4–9 МГц и абдоминального датчика с частотой 3–7 МГц. Статистическую обработку результатов осуществляли на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Office Excel 2003. При анализе результатов исследования использовали коэффициент Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Обе группы больных были сходными по возрасту, времени появления менархе, весо-ростовым показателям. Средний возраст больных 1-й группы составил $22,4 \pm 1,2$ года, 2-й группы — $22,9 \pm 0,9$ года. В 1-й группе у шести больных был дефицит массы тела, а у двоих — избыток массы тела, во 2-й группе у четырех и двух женщин, соответственно. Нарушение менструального цикла в виде опсоменореи были у 10 больных 1-й группы и 11 больных второй группы, вторичная аменорея была у одной больной первой группы. Возраст нарушения менструального цикла был сходным в обеих группах больных ($13,6 \pm 0,3$ и $13,4 \pm 0,4$, соответственно). Возраст появления вульгарной сыпи составил $15,5 \pm 1,0$ у больных первой группы и $14,9 \pm 0,7$ у больных второй группы.

На основании данных клинико-лабораторного обследования у пяти больных 1-й группы и у трех больных 2-й группы был диагностирован СПЯ, неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников — у шести больных 1-й и у девяти больных 2-й группы и идиопатическая форма угревой сыпи у 14 и 17 больных, соответственно.

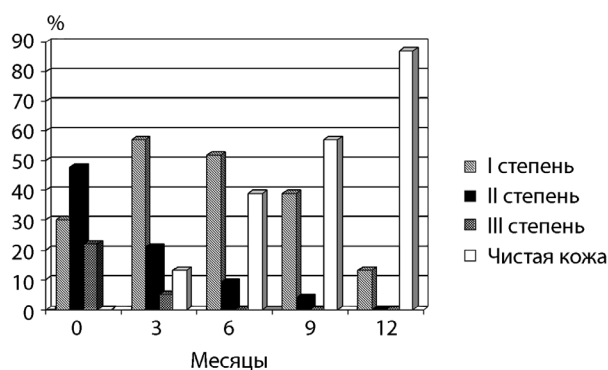


Рис. 1. Динамика акне на фоне применения ярины

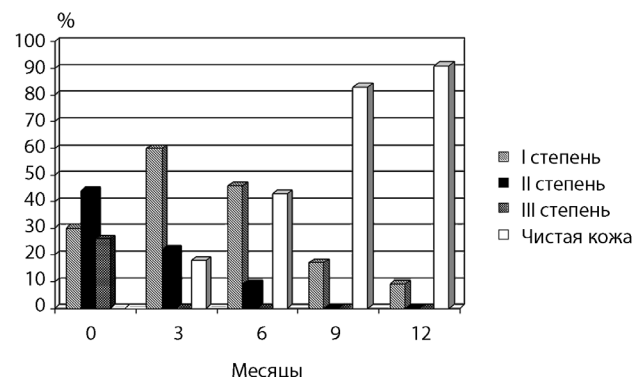


Рис. 2. Динамика акне на фоне применения диане-35

В 1-й группе у 6 больных была I степень тяжести акне, у 12 больных — II степень и у 7 больных — III степень тяжести акне. Во 2-й группе распределение больных было следующим: I степень — у 8 больных, II степень — у 14-ти и III степень — у 7 женщин. При анализе гормонального обследования было выявлено достоверное повышение уровня дигидротестостерона в крови больных обеих групп по сравнению с контрольной группой ($0,8 \pm 0,1$ нмоль/л). В 1-й группе его уровень составил $1,4 \pm 0,2$ нмоль/л ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой), а во второй — $1,7 \pm 0,2$ нмоль/л ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой). На фоне применения ЭЭ/ДСП через 3 месяца от начала терапии произошло полное исчезновение угревой сыпи у 3-х больных ($13,0 \pm 7,0\%$), у 13 больных диагностирована I степень тяжести угревой сыпи, у 5 — II степень и у 2-х женщин сохранялась III степень тяжести (рис. 1). При увеличении продолжительности терапии возрастала эффективность лечения. Через 6 месяцев лечения отсутствие вульгарной сыпи было отмечено уже у 9 больных ($39,1 \pm 10,2\%$), через 9 месяцев — у 13 больных ($56,5 \pm 10,3\%$), а к концу года — у 20 больных ($87,0 \pm 7,0\%$), $p < 0,001$ по сравнению с тремя, шестью и девятью месяцами лечения. Сходная картина была выявлена на фоне применения ЭЭ/ЦПА (рис. 2). Через 3 месяца лечения элементов вульгарной сыпи не было у 4-х больных ($17,4 \pm 7,9\%$), к концу лечения — у 21 женщины ($91,3 \pm 5,9\%$),

$p < 0,001$ по сравнению с тремя месяцами лечения. Достоверных различий между двумя группами в динамике улучшения состояния кожи выявлено не было. Аналогичные данные были получены ранее другими авторами [10, 12]. При оценке переносимости препаратов было установлено, что на фоне приема ЭЭ/ДСП увеличение массы тела на 2 кг была у двух больных, которые до начала лечения имели дефицит массы тела. На фоне применения ЭЭ/ЦПА увеличение массы тела на 2–5 кг было у трех больных, у которых до начала лечения масса тела была нормальной, т. е. увеличение массы тела было более значимым у больных на диане-35. Жалобы на небольшую тошноту в первые 1–2 месяца лечения предъявляли 4 больные, получавшие ЭЭ/ЦПА и 2 больные, получавшие ЭЭ/ДСП, напряжение молочных желез было у 5 больных в группе ЭЭ/ЦПА, в то время как на фоне ЭЭ/ДСП таких жалоб не отмечалось, что соответствует данным других авторов [2]. На фоне лечения достоверных изменений в уровне трансаминаз в крови не происходило. При оценке уровня дигидротестостерона в крови было выявлено его достоверное уменьшение через 6 месяцев лечения, с тенденцией к дальнейшему снижению через 1 год терапии (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что антиандрогенный эффект ярины, как и диане-35, связан не только с блокадой рецептора органа-мишени, но и с ингибирующим действием на фермент 5-α редуктазу. Эффективность при-

Таблица 2

Динамика уровня дигидротестостерона в крови больных на фоне применения ярины (I группа) и диане-35 (II группа)

Месяцы лечения \ Дигидротестостерон (нмоль/л)	1 группа	2 группа
До лечения	$1,5 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$
6 месяцев	$0,8 \pm 0,1^{**}$	$1,3 \pm 0,1^*$
12 месяцев	$0,8 \pm 0,1^{**}$	$1,1 \pm 0,1^{**}$
* — $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения		
** — $p < 0,01$ по сравнению с уровнем до лечения		

меняемых препаратов возрастала с увеличением продолжительности терапии. Учитывая лучшую переносимость и меньшую частоту побочных эффектов на фоне применения КОК, содержащего дроспиренон, данный КОК является препаратом первого выбора у больных с угревой сыпью.

Выводы

1. КОК, содержащие дроспиренон или ципротерона ацетат, имеют сходную эффективность в терапии угревой сыпи. Эффективность препаратов возрастает с увеличением продолжительности лечения.
2. На фоне лечения происходит достоверное снижение уровня дигидротестостерона в крови больных, что указывает на ингибирующее действие КОК, содержащего ДСП, на фермент 5- α редуктазу.
3. Учитывая лучшую переносимость и меньшую частоту побочных эффектов на фоне применения КОК, содержащего дроспиренон, ярина является препаратом первого выбора у больных с угревой сыпью.

Литература

1. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников. — М., 2005. — 208 с.
2. Новый оральный контрацептив с антиминералокортикоидными и антиандрогенными свойствами: эффективность и переносимость: (результаты многоцентрового 6-месячного наблюдения на Украине / И. Б. Вовк [и др.] // Гинекология. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 44–48.
3. Соболева Е. Л., Потин В. В. Антиандрогены в терапии гирсутизма // Акуш. и гин. — 2000. — № 6. — С. 47–49.
4. Archer J. S., Chang R. J. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome // Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. — 2004. — Vol. 18, N5. — P. 734–754.
5. Batukan C., Muderris H., Ozcelik B. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism // Gynecol. Endocrinol. — 2007. — Vol. 23, N1. — P. 38–44.
6. Ciancy A., De Leo V. Personalisation of low-dose oral contraceptives. Pharmacological principles and practical indications for oral contraceptives // Minerva Ginecol. — 2007. — Vol. 59, N4. — P. 415–425.
7. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study / Guido M. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N6. — P. 17–23.
8. Falsetti L., Gambera A., Tisi G. Efficacy of the combination ethinylestradiol and cyproterone acetate on endocrine,

clinical ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome // Yuman. Reprod. — 2001. — Vol. 16. — P. 36–42.

9. Keam S. J., Wagstaff A. J. Ethinylestradiol/drospirenone: a review of its use as an oral contraceptive // Treat. Endocrinol. — 2003. — Vol. 2, N1. — P. 49–70.
10. Paler-Singh M., Mook M., Barth J. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome // J. Fam. Plann. Reprod. Health. Care. — 2004. — Vol. 30, N3. — P. 163–165.
11. Pehlivanov B., Mitkov M. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome // Eur. Contracept. Reprod. Health. Care. — 2007. — Vol. 12, N1. — P. 30–35.
12. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea / van Vloten W. A. [et al.] // Cutis. — 2002. — Vol. 69, Suppl. 4. — P. 2–15.
13. Vloten W. A. van, Sigurdsson V. Selecting an oral contraceptive agent for the treatment of acne in women // Am. J. Clin. Dermatol. — 2004. — Vol. 6, N5. — P. 435–441.
14. Wayjen R. G. van, van den Ende A. Experience in the long-term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: efficacy, metabolic and endocrine effects // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 1995. — Vol. 103, N4. — P. 241–251.

Статья представлена В. В. Потиним,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

IMPLICATION OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES, CONTAINING DROSPIRENONE OR CYPROTERONE ACETATE IN TREATMENT OF ACNE

Soboleva E. L.

■ **Summary:** We conducted hormonal and echographic examination of 54 patients with acne. After that they received combined oral contraceptives (COC), containing drospirenone or cyproterone acetate. A reliable improvement of skin condition was reached during application of both preparations. We showed a reliable decrease of blood dihydrotestosterone level during the course of therapy. No differences were found in effectiveness of both study drugs which shows an advisability of application of COC, containing drospirenone, in patients with acne.

■ **Key words:** acne; combined oral contraceptives; drospirenone; cyproterone acetate.

■ Адреса авторов для переписки

Соболева Елена Леонидовна — к. м. н., с. н. с.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, отдел

эндокринологии репродукции.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: doclena@inbox.ru

Soboleva Elena Leonidovna — Ph. D., senior research associate.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: doclena@inbox.ru