

Комбинированные оральные контрацептивы в лечении клинических проявлений гиперандрогении

 Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, З.Э. Рагимова, М.Ю. Герасимович

Кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета РГМУ

Сложные патогенетические механизмы **гиперандрогении** (ГА) и различные клинические формы заболевания обуславливают многообразие используемых методов лечения. Однако, несмотря на проведенные многочисленные исследования, проблема терапии клинических проявлений ГА остается актуальной. В настоящее время для лечения ГА наиболее широко применяются **комбинированные оральные контрацептивы** (КОК) с антиандрогенной активностью. Антиандрогенная активность КОК нового поколения обусловлена мультисистемным действием:

- комбинация эстрогена и прогестерона вызывает угнетение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, подавляя выброс гонадотропинов и снижая синтез и секрецию андрогенов в яичниках;
- эстрогены непосредственно подавляют образование и секрецию андрогенов в яичниках;
- эстрогены увеличивают концентрацию в плазме полового стероидсвязывающего глобулина (ПССГ), который снижает концентрацию свободного (биологически активно) тестостерона в плазме, связывая его.

Все КОК состоят из **этинилэстрадиола** (ЭЭ) и гестагенного компонента. По дозе ЭЭ все КОК делятся на высокодозированные (содержат 50 мкг в 1 таблетке), низкодозированные (30–35 мкг) и микродозированные (15–20 мкг).

Синтетические **гестагены** (прогестагены, прогестины), входящие в состав КОК, относятся к производным:

- тестостерона (19-норстероиды) – содержащие этинильную группу (I, II, III поколения) или не содержащие ее (диеногест);

- 17 α -гидроксипрогестерона – **ципротерона ацетат** (ЦА);
- спиронолактона – дроспиренон.

Одним из первых антиандрогенов был **ципротерона ацетат**, чья уникальность заключается в том, что он одновременно обладает антиандрогенной и гестагенной активностью. В результате ЦА можно использовать как для лечения ГА, так и в качестве компонента КОК. ЦА не только конкурентно связывается с рецепторами к андрогенам и блокирует их на уровне внутриклеточных механизмов, но и подавляет циклическую секрецию гонадотропинов и половых стероидов, тормозит овуляцию и пролиферацию эндометрия. Кроме того, ЦА потенцирует действие ЭЭ, направленное на стимуляцию синтеза ПССГ печенью, в результате чего снижается свободная фракция андрогенов в сыворотке. В органах-мишенях ЦА подавляет активность фермента 5 α -редуктазы I типа (блокирует образование дигидротестостерона из тестостерона), уменьшая тем самым кожные проявления ГА. Таким образом, центральное и периферическое действие ЦА позволяет использовать его при состояниях как относительной, так и абсолютной ГА. Высокая эффективность КОК, содержащих ЦА, в лечении клинических проявлений ГА подтверждена в многочисленных исследованиях.

В 1996 г. Аидинлик С. и др. (Германия) провели открытое многоцентровое исследование по применению КОК, содержащего 2 мг ЦА и 0,035 мг ЭЭ (ЦА/ЭЭ). В исследовании участвовала 1161 женщина, более половины участниц в возрасте 20–30 лет. Критерием включения служило наличие признаков ГА различной степени выраженности. Максимальная продолжительность наблюдения составляла

36 циклов. Подавляющее большинство пациенток отмечали четкое уменьшение акне при терапии уже в течение первых 3–4 циклов. Незначительно выраженные акне полностью исчезли в течение 3 циклов у 162 женщин, тяжелые акне — у 21; явления слабо выраженной и резко выраженной себореи — у 211 и 23. Влияние ЦА/ЭЭ на проявления гирсутизма отмечалось несколько позже, чем на акне и себорею. Признаки гирсутизма исчезли на протяжении третьего цикла лечения только у 17 из 248 женщин с незначительным гирсутизмом на лице. Однако из 20 женщин с выраженным гирсутизмом на лице у 10 была достигнута полная ремиссия, а еще у 9 — улучшение к 24-му циклу. Помимо антиандрогенного действия был подтвержден очень хороший контроль цикла, выявленный во всех предыдущих работах. Препарат оказывал регуляторный эффект на величину кровопотери при менструации и на продолжительность цикла у женщин с нерегулярными циклами в анамнезе. Массу тела измеряли через определенные периоды времени и сравнивали с исходной. Колебания массы тела до ± 2 кг оценивались как физиологическая вариабельность. С учетом этого масса тела оставалась стабильной при приеме ЦА/ЭЭ у 90,1% женщин после 3 циклов, у 86,6% — после 6, у 81,0% — после 12, у 76,2% — после 24 и у 81,8% — после 36 циклов. Данное исследование подтвердило ранее полученные результаты о том, что ЦА/ЭЭ обладает относительно быстрым терапевтическим эффектом. Причиной этого, вероятно, является умеренное угнетение эндогенной продукции 17-эстрадиола в первые 3 мес приема препарата, что приводит к снижению уровня эстрогенов в плазме крови и, следовательно, к более быстрому ответу на терапию.

При динамическом наблюдении более чем за 200 больными с угревой болезнью (Прилепская В.Н., Назарова Н.М., 1996) авторы обнаружили, что к 3-му циклу лечения ЦА/ЭЭ явления акне уменьшались или исчезали у каждой второй пациентки, к 6-му циклу — у 70%, через 12 мес терапии — у 82%. Замедление роста волос отмечено у 57% женщин через 12 мес от начала терапии (как правило, при легких степенях гирсутизма эффект ЦА/ЭЭ проявлялся уже через 3 мес). ЦА/ЭЭ

может вызывать ряд нежелательных эффектов, но большинством больных препарат переносится хорошо даже при применении в течение многих месяцев. Наиболее частыми нежелательными эффектами были межменструальные кровянистые выделения (возникли у 10% женщин), диспепсические расстройства и очень редко — отеки.

После прекращения лечения ЦА/ЭЭ возможно возобновление симптомов ГА. Рецидив акне отмечен у 4% пациенток в первый цикл отмены и у 30% — спустя 3 мес. Через 6 мес после отмены ЦА/ЭЭ эндокринные параметры возвращаются к исходным, вновь появляются акне и гирсутизм, но морфология яичников при этом не ухудшается.

В конце 1990-х годов был синтезирован гестагенный препарат **дроспиренон**, являющийся производным спиронолактона. КОК, содержащий 2 мг дроспиренона и 0,03 мг ЭЭ (Д/ЭЭ), позволил достичь контрацептивного и противоиугревого эффекта, при этом избежав развития характерных для препаратов на основе спиронолактона нежелательных эффектов. Противоиугревая активность Д/ЭЭ обусловлена его прямым (блокада рецепторов к андрогенам) и косвенным (антигонадотропная активность, стимуляция ЭЭ и дроспиреноном синтеза ПССГ печенью, отсутствие вытеснения тестостерона из связи с ПССГ, так как дроспиренон переносится кровью в связанном виде с альбуминами) антиандрогенным действием. Очень важно свойство Д/ЭЭ блокировать рецепторы к альдостерону и подавлять **ренин-ангиотензин-альдостероновую систему** (РААС) — особенно у женщин, отмечающих обострение акне во второй половине цикла (за счет перифолликулярного отека) и увеличение массы тела за счет задержки жидкости.

Особенности нового КОК (Д/ЭЭ) обусловлены свойствами его гестагенного компонента — дроспиренона, обладающего подобно натуральному прогестерону гестагенным, антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектами. Дроспиренон по способности связываться с рецепторами к различным гормонам очень напоминает прогестерон, но при этом обладает менее выраженной антиандрогенной активностью (при отсутствии глюкокортикоидной активности).

В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 82 женщин с клиническими (акне легкой и средней степени тяжести) и лабораторными признаками ГА изучалась сравнительная эффективность Д/ЭЭ и ЦА/ЭЭ. У пациенток, леченных Д/ЭЭ, концентрация общего тестостерона в крови снизилась на 28%, а у женщин, принимавших ЦА/ЭЭ — на 15%; оба препарата снизили уровень андростендиона на 25%. В обеих группах отмечено достоверное снижение числа невоспалительных кожных элементов, уменьшение выработки кожного сала и роста волос на лице после 9 мес лечения. Субъективная переносимость препаратов была хорошей.

С.А. Монахов и др. (2005), сравнивая антиандрогенные эффекты ЦА/ЭЭ и Д/ЭЭ, пришли к следующим выводам. Пациенткам с тяжелой степенью акне показана терапия КОК с ЦА, а женщинам, отмечающим обострение акне во вторую фазу менструального цикла — с дроспиреноном; видимого улучшения состояния кожи (регресс акне на 50%) следует ожидать через 3–4 мес лечения. При хорошей переносимости курс лечения должен составлять минимум 6 мес, а в отдельных случаях — 9 мес и более для профилактики рецидивов. Терапия данными КОК не вызывает дисплазии эпителия влагалищной части шейки матки.

Результаты исследования, проведенного М.В. Пономаревой (2005), также свидетельствуют о положительном влиянии Д/ЭЭ на андрогензависимые дермопатии: из 35 женщин, участвовавших в исследовании, 12 (34,2%) страдали акне, у 5 (14,2%) отмечен гипертрихоз I–II степени. К окончанию срока лечения (3 мес) на улучшение состояния кожи и волос указали 10 пациенток (28,5%), на уменьшение роста волос на лице — 2 (5,7%).

В литературе имеются сообщения о целесообразности назначения того или иного препарата в зависимости от степени тяжести акне. Как показано в многочисленных исследованиях, КОК наиболее эффективны при легких и среднетяжелых формах акне. Комбинация ЦА/ЭЭ особенно эффективна в лечении тяжелых акне, так как ЦА оказывает прямое периферическое антиандрогенное действие, блокируя рецепторы к андрогенам. Д/ЭЭ обеспечивает эффективное лечение

легкой и среднетяжелой форм акне. Пациенткам с надпочечниковой ГА, страдающим тяжелыми акне, показаны малые дозы глюкокортикостероидов в сочетании с КОК.

Двойные слепые рандомизированные исследования, сравнивавшие Д/ЭЭ с другими КОК, показали, что, помимо надежного контрацептивного и антиандрогенного эффектов, Д/ЭЭ способствует **снижению массы тела** в среднем на 1–2 кг за 6 мес лечения. В группах, получавших другие КОК, отмечалось некоторое увеличение массы тела. В трех крупных исследованиях продолжительностью 26 циклов проведено наблюдение за динамикой массы тела пациенток. У большинства женщин масса тела оставалась неизменной (± 2 кг) или несколько уменьшалась. Прием Д/ЭЭ сопровождался достоверно большим снижением массы тела или меньшим ее увеличением после 13 и 26 циклов.

По данным И.В. Кузнецовой и Н.М. Побединского (2004) диуретическое действие Д/ЭЭ приводит к незначительной потере массы тела (1–2 кг) за 6 циклов приема у 66% женщин. М.В. Пономарева (2005) не отметила увеличения массы тела ни у одной из пациенток, в течение 3 мес принимавших Д/ЭЭ, а у 17% масса тела уменьшилась на 2–4 кг. Другими авторами на фоне приема Д/ЭЭ в течение 6 мес отмечена прибавка массы тела на 2,1–2,5 кг у 8% пациенток, а снижение более чем на 2 кг — у 21%. КОК (в том числе и микродозированные), содержащие другие прогестагены, в лучшем случае не вызывают увеличения массы тела, но не способны привести к ее снижению.

Благоприятным дополнительным действием Д/ЭЭ оказалось влияние на **артериальное давление** (АД). Артериальная гипертензия, иногда возникающая на фоне приема КОК, представляет реальную угрозу для здоровья и считается одним из показаний к отмене гормональной контрацепции. Механизмы, приводящие к повышению АД, обусловлены активацией РААС и являются эстрогензависимыми. Эстрадиол и его синтетические аналоги усиливают минералокортикоидную активность коры надпочечников и одновременно увеличивают синтез ангиотензиногена. С другой стороны, антиминералокортикоидный эффект эндогенного прогестерона ком-

пенсирует натрийсберегающее действие альдостерона и стабилизирует состояние РААС. Благодаря аналогичному воздействию дроспиренона на фоне приема Д/ЭЭ не наблюдается повышения АД. Это отличает Д/ЭЭ от других КОК, на фоне которых у здоровых женщин отмечается хотя и незначительное, но выходящее за пределы нормы, но достоверное повышение АД.

Показанием к применению Д/ЭЭ служат и проявления **предменструального синдрома (ПМС)**. ПМС связан с задержкой натрия и воды в организме, что обусловлено активацией РААС эстрадиолом, прогестероном и ЭЭ, входящим в состав КОК. Ряд авторов отмечает выраженное благоприятное действие Д/ЭЭ на проявления ПМС (нагрубание молочных желез, отеки, психоэмоциональные нарушения) у 66–85% женщин, что намного превышает эффективность других КОК. Через 6 циклов приема препарата чувство нагрубания молочных желез значительно уменьшается или исчезает у 73,4% женщин, отеки – у 52,8%.

Результаты клинического исследования Д/ЭЭ у 322 женщин показали, что прием препарата уменьшил по сравнению с исходным уровнем выраженность симптомов, связанных с задержкой воды, и негативных эмоций – как у женщин, впервые принимавших Д/ЭЭ, так и у сменивших ранее применявшийся КОК на Д/ЭЭ.

Роль Д/ЭЭ в лечении ПМС изучали также в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 82 женщин. В течение двух менструальных циклов перед рандомизацией и на протяжении трех последовательных циклов приема препаратов пациентки ежедневно отмечали в дневниках симптомы, включенные в шкалу COPE (Calendar Of Premenstrual Experiences). Улучшение симптомов было отмечено в обеих группах, но в группе Д/ЭЭ улучшение по всем пунктам шкалы COPE было существеннее. Статистически достоверные различия в пользу Д/ЭЭ обнаружены по пунктам “непреодолимый постоянный аппетит” и “угревая сыпь”. Несколько неожиданным и пока необъясненным остается достоверное улучшение психоэмоционального состояния. Вероятно, дроспиренон способен взаимодейст-

вовать с рецепторами метаболитов прогестерона, снижение уровня которых создает в центральной нервной системе характерный предменструальный “срыв”. Антиандрогенная активность дроспиренона также вносит свой вклад в уменьшение аффективной симптоматики, поскольку с повышенным в лютеиновой фазе уровнем андрогенов связывают такие проявления ПМС, как агрессивность и раздражительность. Особенности взаимодействия дроспиренона с нейромедиаторами головного мозга еще предстоит изучить, но, каково бы ни было происхождение данного эффекта, Д/ЭЭ следует признать единственным КОК, способным улучшать настроение при ПМС. Показательным является тот факт, что достоверное облегчение симптоматики ПМС наблюдается как у женщин, впервые начавших использовать КОК, так и у пациенток, ранее принимавших другие КОК.

Положительные свойства Д/ЭЭ обеспечивают высокий уровень психологического и физического комфорта во время использования препарата. В результате терапии индекс хорошего самочувствия по психологическим шкалам возрастает существенно и достоверно. Оценивая свое самочувствие после 6 мес приема Д/ЭЭ, 85% опрошенных женщин заявляют об улучшении или значительном улучшении качества жизни.

Частота нежелательных эффектов (тошнота, рвота, нарушения менструального цикла) при применении Д/ЭЭ не выше, чем при использовании других КОК. Межменструальные кровянистые выделения встречались с частотой 28,9% в первом цикле приема, уже во втором цикле частота их снизилась до 13,2%, а в 4–6-м циклах незначительные выделения отметили только 7,9% женщин. По данным различных клинических исследований мажущие кровянистые выделения (реже – кровотечения) возникали во время 1-го цикла у 25–56% пациенток, принимавших Д/ЭЭ. Частота их снижалась во 2-м цикле до 9–18%, к 13-му циклу – до 5–8%, а во время 26-го цикла составила 6%.

Таким образом, наличие у женщин относительной или абсолютной гиперандрогении может служить показанием для назначения КОК с антиандрогенной активностью. При-

менение КОК, содержащих ципротерона ацетат или дроспиренон, способствует уменьшению гирсутизма, себореи и угревой сыпи, улучшению состояния кожи, что особенно важно для женщин, нуждающихся в контрацепции с лечебным эффектом. Применение Д/ЭЭ продемонстрировало очень хороший контроль менструального цикла, низкую частоту нежелательных эффектов, благоприятное влияние на симптомы ПМС, а также отсутствие негативного влияния на массу тела и АД. Все это благоприятно отражается на самочувствии и значительно повышает качество жизни.

Рекомендуемая литература

- Аидинлик С., Кауфманн Дж., Лахнит-Фиксон У., Ленерт Дж. Длительное лечение явлений андрогенизации комбинацией антиандроген-эстроген (Диане-35) // Планирование семьи. 1997. № 2. С. 29–33.
- Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пишулин А.А. Синдром гиперандрогении у женщин: Методическое пособие для врачей. М., 2006. С. 3–40.
- Двуреченская О.В., Использование КОК для коррекции гиперандрогении у женщин фертильного возраста: Дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2003.
- Кузнецова И.В., Побединский Н.М. Новый оральный контрацептив – один из многих или препарат с уникальными свойствами? // Гинекология. 2004. Т. 6. № 4. С. 195–197.
- Монахов С.А., Иванов О.Л., Самгин М.А. Антиандрогенная терапия акне у женщин // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2005. № 3. С. 66–70.
- Овсянникова Т.В., Глазкова О.И., Особенности лечения бесплодия при гиперандрогении // Гинекология. 2001. Т. 3. № 2. С. 54–57.
- Пономарева М.В. Ярина – опыт применения препарата: контрацептивные и лечебные эффекты // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13. № 1. С. 42–44.
- Роговская С.И. Андрогены и антиандрогены // Гинекология. 2000. Т. 2. № 2. С. 47–51.
- Boschitsch E., Skarabis H., Wuttke W. et al. The acceptability of novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2000. V. 5. P. 47–52.
- Brown C., Ling F., Wan J. A new monophasic contraceptive containing drospirenone: effect of perimenstrual symptoms // J. Reprod. Med. 2002. V. 47. P. 22–31.
- Falsetti L., Gambera A., Tisi G. Efficacy of the combination ethinylestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome // Hum. Reprod. 2001. V. 16. № 1. P. 36–42.
- Foidart J.M. The contraceptive profile of a new oral contraceptive with antimineralocorticoid and antiandrogenic effects // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2000. V. 5. P. 35–42.
- Freeman E.W., Kroll R., Rapkin A. et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder // J. Women's Health Gend. Vased. Med. 2001. № 10. P. 11–17.
- Huber J. Foidart J.M., Wuttke W. Efficacy and tolerability monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and drospirenone // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2000. V. 5. P. 54–69.
- Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of unique progestogen // Contraception. 2000. № 41. P. 21–28.
- Lemay A., Poulin Y. Oral contraceptives as anti-androgenic treatment of acne // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2002. V. 24. № 7. P. 559–567.



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.
Подписной индекс 20832.