

УДК 616.53-008.811.1:613.888.151.7

**Ю.Н. МЕЛЬНИК***Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев*

## НЕОПРАВДААННЫЕ НАДЕЖДЫ, ИЛИ ЧТО ДЕЛАТЬ, КОГДА ПРИ АКНЕ И СЕБОРЕЕ ЖЕНЩИНА НЕ УДОВЛЕТВОРЕНА ЭФФЕКТОМ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ КОК?

*Освещены значение индивидуального подхода в лечении акне и себореи у женщин, роль гинеколога в решении этой мультидисциплинарной проблемы. Очерчены показания для применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) при данной патологии. Представлены характеристики КОК, которые положительно влияют на кожу и не создают помех для действия препаратов топической терапии, что особенно важно при лечении акне и себорее.*

**Ключевые слова:** акне, себорея, комбинированные оральные контрацептивы.

**А**кне и себорея очень часто вызывают серьезный психологический дискомфорт у женщин любого возраста. Это комплексные проблемы, которые решаются совместными усилиями гинекологов, дерматологов, специалистов эстетической медицины и психологов.

Задача дерматовенеролога – оценить поражение кожи, выявить возможные дополнительные факторы, участвующие в процессе, и на основании этого назначить максимально индивидуализированную терапию.

Роль гинеколога заключается не в выборе топических средств, а в нормализации гормонального фона, явившегося причиной развития заболевания кожи. Согласно Рекомендациям Европейского дерматологического форума по лечению акне (2016) комбинированные оральные контрацептивы (КОК) не всегда являются препаратами первой линии терапии. КОК назначают в ситуациях, когда акне является симптомом синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), отмечены нарушения менструального цикла, имеет место неэффективность негормональной терапии, а также у женщин, нуждающихся в контрацепции. Главная задача гинеколога – подобрать препараты, которые положительно влияют на кожу без создания помех для действия препаратов топической терапии. Курсы терапии порой длительные, поэтому переносимость КОК очень важна для женщин.

Очень часто женщины отказываются от длительного приема КОК по многим причинам, хотя и нуждаются в их неконтрацептивных эффектах.

Перед гинекологом при подборе КОК для женщин с заболеваниями кожи стоит несколько задач. Назначаемый препарат должен:

- быть эффективным при акне и себорее;
- положительно влиять на качество жизни (улучшать психоэмоциональное состояние без негативного влияния на либидо);
- не выводить жидкость из кожи, быть универсальным и

подходить к любому типу кожи. Это особенно важно, так как гинеколог не будет определять тип кожи, именно поэтому для врача важен универсальный КОК, который подходит к любому ее типу. А при дефиците воды нарушаются тургор и эластичность кожи; менее эффективна топическая терапия, назначенная дерматологом, так как вода – это природный растворитель, при достаточном количестве которой действуют специфические препараты;

- быть безопасным для длительного применения – демонстрировать низкие тромбориски, не повышать уровень атерогенных фракций липидов.

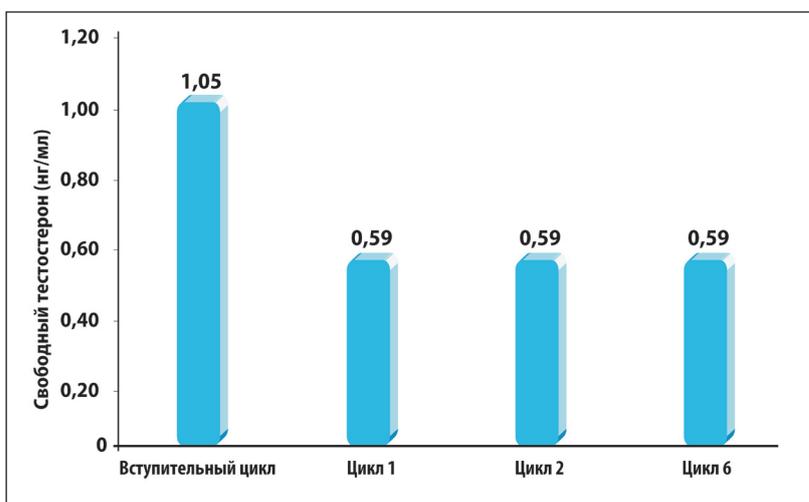


Рисунок 1 – Концентрация свободного тестостерона в течение шести циклов на фоне приема препарата Белара (Study K.F., 2002)

Прогестагены, входящие в состав КОК, обладают разными свойствами в зависимости от структуры или метаболитов. Фармакологические свойства синтетических прогестагенов должны как можно больше соответствовать свойствам естественного прогестерона.

Поэтому в ситуации, когда при акне и себорее женщина не удовлетворена эффектом от применения КОК, возможен переход на прием препарата с прогестином, который не только обладает антиандрогенными эффектами, но и близок к натуральному прогестерону (высокий профиль

безопасности и приверженности к методу). Таким препаратом может быть Белара, которая содержит хлормадинона ацетат (ХМА), являющийся производным натурального прогестерона с выраженным антиандрогенным эффектом, без антимицералокортикоидного эффекта и высоким профилем безопасности.

В исследовании G. Schramm et al. (2002) было показано, что 80,5% женщин, которые ранее были не удовлетворены другими КОК и перешли на прием Белары, уже в первые месяцы терапии отметили свое состояние как «хорошее» и «отличное». В последующие месяцы количество женщин, которые оценили общую переносимость Белары как «очень хорошо» или «хорошо», стало еще больше – до 91%.

**Интересный факт: на фоне приема Белары побочные эффекты уменьшились или и вовсе исчезли после 4-х циклов приема препарата (n=16781) [Schramm G. et al., 2002; Schramm G. et al., 2007]:**

- количество жалоб на головную боль уменьшилось с 2658 до 493;
- на масталгию – с 2528 до 502;
- на подавленное настроение – с 1236 до 236;
- на усталость – с 1030 до 208;
- либидо увеличилось у 82% пациенток.

На фоне приема Белары отмечаются лучшая переносимость и меньшее число отказов от приема препарата [Sabatini R., 2007]. Вероятнее всего, последнее связано с тем, что ХМА, в отличие от других прогестагенов, производных 19-нортестостерона или спиронолактона, является производным естественного прогестерона с выраженными антиандрогенными свойствами без антимицералокортикоидного эффекта.

**Это важно, так как на фоне антиандрогенного эффекта Белары не происходит выведение жидкости из организма, препарат подходит для любого типа кожи – сухой, комбинированной, жирной.**

Еще одно дополнительное преимущество Белары – препарат не только не обладает антимицералокортикоидным эффектом, но и достоверно снижает уровень свободного тестостерона в крови до физиологического уровня (рис. 1).

**Это важно для сохранения либидо и других положительных эффектов тестостерона на организм женщины.**

**Антиандрогенная активность Белары не связана с тестом Хершбергера, так как он не используется для оценки эффективности КОК. Антиандрогенная активность Белары заключается в:**

- конкурентном ингибировании рецепторов андрогенов;
- ингибировании фермента 5- $\alpha$ -редуктазы I типа;
- снижении секреции андрогенов в надпочечниках и яичниках;
- снижении количества свободного циркулирующего биологически активного тестостерона за счет повышения концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, в плазме крови;
- максимальной эффективности при акне и себорее, которая достигается за счёт быстрого распределения в тканях, в основном, в жировой [Gallegos A. et al., 1970].

**Конкурентное ингибирование рецепторов андрогенов**

Белара достаточно хорошо снижает кожные проявления андрогенизации [Kaiser E., 1984]. Белара за счет ХМА сни-

жает активность различных рецепторов андрогенов [Kuhl H., 1995]. Белара конкурирует с тестостероном за связь с андрогенными рецепторами в клетках-мишенях. Другими словами, Белара непосредственно связывается с рецепторами, а тестостерон сделать это уже не может, в результате чего снижается влияние тестостерона на органы-мишени, снижается частота встречаемости и/или степень тяжести проявлений андрогенизации: себореи, акне, алопеции и гирсутизма [Breckwoldt M. et al., 1989; Breckwoldt M. et al., 1990].

Тест Хершбергера не имеет существенного значения для определения активности Белары, так как он характеризует только антиандрогенную активность прогестинов в определенных дозировках и не относится к характеристикам КОК (так как они содержат этинилэстрадиол и разное количество прогестинов). Для этих целей существуют другие исследования, которые позволяют судить об эффектах КОК. Исследования клеток PALM (клеточная линия, которая традиционно используется для исследования активности андрогенов и антиандрогенов) показали, что ХМ А конкурентно связывается с рецепторами андрогенов. Константа диссоциации (K<sub>i</sub>) ХМА приближалась к ципротерона ацетату (ЦПА). Авторы пришли к выводу, что ХМА и ЦПА обладают сходными антиандрогенными свойствами [Terouanne B. et al., 2002].

**Снижение секреции андрогенов в надпочечниках и яичниках**

Угнетение синтеза андрогенов в надпочечниках и яичниках усиливает антиандрогенные свойства Белары, что приводит к очевидному клиническому снижению уровня андростендиона и дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭАС) – наиболее важных андрогенов, секретлируемых в яичниках и надпочечниках [Kuhl H., 1995].

**Ингибирование фермента 5- $\alpha$ -редуктазы I типа**

В волосяных фолликулах и сальных железах под действием 5- $\alpha$ -редуктазы тестостерон превращается в дигидротестостерон (ДГТ), который в два раза сильнее тестостерона. Другие андрогены, такие как андростендион, андростендиол, андростерон и ДГЭАС, также превращаются в тестостерон и ДГТ. Хлормадинона ацетат эффективно ингибирует 5- $\alpha$ -редуктазу I типа, снижая, таким образом, внутриклеточный уровень ДГТ [Breckwoldt M. et al., 1989; Breckwoldt M. et al., 1990].

Определенная тропность хлормадинона ацетата к жировой ткани имеет положительный эффект при лечении акне, так как именно здесь происходят блокада 5- $\alpha$ -редуктазы I типа и локальное снижение уровня активных андрогенов.

**Снижение свободного циркулирующего биологически активного тестостерона**

Снижение количества свободного циркулирующего биологически активного тестостерона происходит за счет повышения концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в плазме крови.

В отличие от некоторых производных 19-нортестостерона, на фоне Белары концентрация ГСПГ в плазме крови повышается за счет двух механизмов: во-первых, за счет этинилэстрадиола, во-вторых, за счет ХМА. Таким образом, Белара имеет дополнительное преимущество – ХМА не снижает концентрацию ГСПГ в плазме крови, как некоторые про-

гестины (ХМА, в основном, связывается с альбумином, а не с ГСПГ), что приводит к еще большему увеличению ГСПГ и значительному снижению тестостерона.

**Белара длительно сохраняет свою эффективность за счет продолжительной биологической активности ХМА без кумуляции (конечный период полувыведения составляет 36-39 часов, кумуляция – 0), в то время, когда последняя является одной из причин возможных рисков непрогнозируемых эффектов (рис. 2).**

Именно отсутствие кумуляции и негативного влияния на липидный обмен, в отличие от других прогестинов (см. табл. 1, 2), расширяет возможности использования Белары с целью контрацепции при гиперандрогениях, когда могут повышаться тромбориски или возникают дислипидемии.

**Клиническая эффективность препарата Белара**

Поскольку, как отмечалось ранее, тест Хершбергера не характеризует эффективность препарата Белара, с этой целью проводились клинические исследования.

В одном из проспективных рандомизированных обсервационных исследований изучалась эффективность Белары в лечении акне и заболеваний кожи и волос в сравнении с КОК, содержащим дроспиренон (30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона). В обеих группах отмечалось клиническое улучшение данных состояний, наилучший результат отмечался в группе Белара (значительно снизилось количество женщин с угревой сыпью независимо от степени тяжести на фоне приема Белары в сравнении с 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона после 6 циклов) [Sabatini R. et al., 2007].



Рисунок 2 – Безопасность ХМА

В другом исследовании [Worret I. et al., 2001] также на фоне приема Белары отмечалось значительное уменьшение угревой сыпи на лице, количества комедонов на лице, имело место быстрое и выраженное антиандрогенное действие.

В ряде работ [Zahradnik H., 1998; Plewig G., 2009; Schramm G., 2002; 2003; Kerscher M., 2008] было показано, что препарат Белара имеет дополнительные непротивопоказательные преимущества: уменьшает или устраняет папулопустулезную сыпь и другие андрогенные состояния.

**Таким образом, ХМА (Белара) обладает сильным прогестагенным и антиандрогенным эффектами без антиминералокортикоидного эффекта, что положительно влияет на водный баланс и обмен андрогенов в коже.**

Эффективность Белары при гиперандрогениях может быть также связана с тем, что ХМА, в отличие от других прогестинов, обладает незначительным глюкокортикоидным

Таблица 1 – Венозная тромбоземболия и перспектива КОК [U. Winkler, 2016]

Без приема КОК, нет беременности	510/100 000 женщино-лет	Относительный риск (ОР)	Европейское медицинское агентство (ЕМА)
БЕРЕМЕННОСТЬ	60	6-12	ЕМА
ДРСП/ЭЭ	25-30	3-6	ЕМА, Grandi, 2013
ЦПА/ЭЭ	70	7-14	Lidegaard, 2009
ХМА/ЭЭ	16	2-3	Schramm, 2003

ДРСП — дроспиренон; ЦПА — ципротерона ацетат; ХМА — хлормадина ацетат

Таблица 2 – Безопасность Белары и жировой обмен

Прогестин	Липопротеины высокой плотности	Липопротеины низкой плотности	Общий холестерин	Исследование
ХМА /ЭЭ	Увеличивает	Снижает	Нет негативного влияния	Phase II study, KF5025/02 Diane 35, Berlex
ЦПА/ЭЭ	Увеличивает	Снижает	Увеличивает	Canada Inc. monograph, 2005
ДРСП/ЭЭ	Увеличивает	Не влияет	Увеличивает	Klipping C., 2012

остаточным эффектом, без системных проявлений (т.е. наблюдается только местный эффект на обмен простагландинов). ХМА в составе Белары индуцирует частичную блокаду фосфолипазы А2 и снижает ее активность. В результате этих процессов уменьшается активность циклооксигеназы 2 и снижается образование простагландина F2a, что объясняет возможный местный противовоспалительный эффект без системного влияния.

**В отличие от других антиандрогенов Белара не имеет отрицательного влияния на либидо, что связано с разной чувствительностью к андрогеновым рецепторам [Zahradnik H. P., 2008; Plewig G., 2009; Schramm G. 2002], и положительно влияет на психоэмоциональное состояние женщин [Schramm G., 2003; Zahradnik H. P., 2010; Huber J. C., 2009; Schramm G., 2007].**

Белара не увеличивает вес тела, наоборот, способствует уменьшению висцерального ожирения за счет положительного влияния на липидный обмен (снижает атерогенные фракции липидов) [Zahradnik H. P. et al., 2008; Uras R. et al., 2009; Schramm G. et al., 2003; 2007; Study K. F., 2002]. За весь период исследований было отмечено незначительное влияние Белары на вес тела (исследование COSS) у преимущественно молодых девушек с исходным дефицитом веса тела. Количество женщин, незначительно набравших вес, было сопоставимо с количеством похудевших женщин [Schramm G. et al., 2007].

Таким образом, в ситуациях, когда женщина не удовлетворена приемом КОК, но они ей необходимы с лечебной и контрацептивной целью, может быть рекомендована Белара. Этот пероральный контрацептив с умеренными антиандрогенными свойствами без антиминералокортикоидного эффекта сочетает в себе эффективную контрацепцию с лечебным эффектом на кожу и волосы и подходит для длительного приема. Универсальный препарат Белара оказывает эффект на кожу без выведения жидкости, это особенно важно в схемах комбинированной терапии, когда назначаются специфические топические дерматологические и косметологические препараты. Белара – без эффекта кумуляции, низкие тромбориски, отсутствие негативного

влияния на жировой обмен, что особенно важно при СПКЯ, проявляющемся акне, себореей или алопецией. Проведенные исследования показали, что в ситуациях переключения на Белару с других КОК удалось увеличить эффективность лечения за счет увеличения продолжительности гормональной терапии.

## Т Ы Ж Ы Р Ы М

**Ю.Н. МЕЛЬНИК**

*П. Л. Шупик атындағы дипломнан кейінгі білім ұлттық медицина академиясының Акушерлік, гинекология және ұрық медицинасы кафедрасы, Киев қаласы*

### **АҚТАЛМАҒАН ҮМІТ НЕМЕСЕ АКНЕ ЖӘНЕ СЕБОРЕЯ КЕЗІНДЕ КОК ҚОЛДАНУ ӘСЕРІНЕН ӘЙЕЛ ҚАНАҒАТТАНБАҒАН ЖАҒДАЙДА НЕ ІСТЕУ КЕРЕК?**

Мақалада әйелдерде акне мен себореяны жеке тұрғыдан емдеу мәні жазылған және осы мультидисциплинарлық проблеманы шешуде гинекологтың ролі айтылған. Осы патология кезінде комбинирленген оральды контрацептивтерді (КОК) пайдалану үшін көрсетілімдер айқындалған. Теріге жақсы ықпал ететін және топикалық терапия препараттарының әсеріне кедергі келтірмейтін КОК сипаттамалары берілген, өйткені бұл жәйт акне мен себореяны емдеу кезінде аса маңызды болмақ.

**Негізгі сөздер:** акне, себорея, комбинирленген оральды контрацептивтер.

## S U M M A R Y

**Yu.N. MELNIK**

*Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of the National Medical Academy of Postgraduate Education n. a. P. L. Shupik, Kyiv c.*

### **UNJUSTIFIED HOPES, OR WHAT TO DO WHEN IN ACNE AND SEBORRHEA A WOMAN IS NOT SATISFIED WITH THE EFFECT OF USING COCs?**

Demonstrate the importance of an individual approach in the treatment of acne and seborrhea in women, the role of a gynecologist in solving this multidisciplinary problem. Show indications for the use of combined oral contraceptives (COCs) in this pathology.

Demonstrate the characteristics of COCs that positively influence the skin and do not interfere with the action of topical therapy, which is especially important in the treatment of acne and seborrhea.

**Key words:** acne, seborrhea, combined oral contraceptives.