

# Новые возможности в диагностике и лечении гиперандрогенных состояний у женщин

**Г.Ф. Рощина**

Кафедра акушерства и гинекологии №1 Национальной медицинской академии последилового образования им. П.Л. Шупика, г. Киев



## Роль андрогенов в организме женщины

В настоящее время врачи владеют необходимыми знаниями о синтезе андрогенов в организме женщины (рис. 1), благодаря чему четко дифференцируется источник эндогенного синтеза андрогенов — слабый андроген дегидроэпиандростерон сульфат (ДЭА-С) является маркером надпочечниковой гиперандрогении, т.к. 100% вырабатывается этой эндокринной железой. Соответственно, возможно разделить яичниковую гиперандрогению, которую мы трактуем как синдром склерополикистозных яичников (СПКЯ), и надпочечниковую, встречаемую при наличии гиперплазии коры надпочечников.

Достаточно верно отражает ситуацию баланса андрогенов в женском организме следующее высказывание: андрогены — «необходимое зло в организме женщины»,

В гормонально сбалансированном женском организме андрогены являются предшественниками эстрогенов, ответственны за рост женщины, формируют либидо (особенно в преовуляторный период).

При дисбалансе в продукции андрогенов наблюдается:

- нарушение функции репродуктивной системы за счет нарушения фолликулогенеза, кистозной дегенерации яичников, отсутствия овуляции, дефицита прогестерона,
- развитие гиперплазии эндометрия, особенно при наличии метаболических нарушений,

### Резюме

Современные женщины предъявляют определенные требования к средствам контрацепции, уделяя большое внимание дополнительным положительным эффектам. Диагностика и лечение гиперандрогенных проявлений у женщин — кропотливый и длительный процесс. Лечение гиперандрогенных нарушений в организме женщины (акне, гирсутизм, себорея, и даже алопеция), коррекция нарушений менструальной функции, восстановление репродукции и нейтральный метаболический профиль — характеристика возможностей нового комбинированного орального контрацептива (с прогестином антиандрогеном — хлормадинона ацетатом) «Белара».

**Ключевые слова:** гиперандрогения в организме женщины, андрогензависимая дерматопатия, склерополикистоз яичников, диагностика, лечение, комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным эффектом, эффекты препарата «Белара».

Углубление знаний и активная пропаганда адекватной контрацепции могут привести к значительному снижению риска нежелательных беременностей и заболеваний, передающихся половым путем [2, 3, 7, 10].

Только лишь защита от нежелательной беременности уже не устраивает большинство пациенток. При подборе метода и средства контрацепции уделяется внимание дополнительным положительным эффектам, которые оказывают те или иные контрацептивы. Достаточно большое количество женщин, особенно молодого возраста, имеют нарушения менструального цикла — задержка, межменструальное кровомазание, маточные кровотечения. Такие проблемы наблюдаются у 35% пациенток средней возрастной группы и у 75% девушек-подростков [5, 8, 9, 12, 14, 17]. Более того, почти половина моло-

дых девушек также жалуются на выраженный предменструальный синдром и дисменорею, что оказывает значительное влияние на их ежедневную активность [5, 20].

Особую категорию составляют девушки и молодые женщины, которые предъявляют жалобы на наличие симптомов андрогенизации — акне, гирсутизм, себорею, ломкость волос, и даже алопецию. Хотя эта андрогензависимая патология кожи и волосяного фолликула носит лишь косметический характер, она нередко может вызвать серьезные эмоциональные и психологические проблемы, приводя к снижению самооценки и осложнениям в развитии отношений с противоположным полом [2, 11, 13, 15, 16]. Проблемы с кожей и волосами могут являться отталкивающими факторами для достижения гармонии в отношениях и интимной жизни [10, 13, 15, 16].





Любуйся собой!  
Наслаждайся жизнью!

**Фелара®**

30 мкг этинилэстрадиола + 2 мг хлормадинона ацетата  
Комбинированный оральный контрацептив



Здоровые  
кожа и волосы<sup>1</sup>

Отсутствие  
влияния  
на либидо<sup>2</sup>

Безопасность  
длительного  
приема<sup>3</sup>



КОНТРАЦЕПЦИЯ ПО ПРИНЦИПУ

*В единстве и гармонии*

**Литература:** 1. Zahradnik H.P., J. Goldberg J. and Andreas J.-O. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara, Contraception, 1998, 57:1-3-109. 2. Schramm G., Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties, Contraception, 2003, 67: 305-312. 3. Schramm G., Heskies B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate — containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study, Contraception, 2007, 76:84-90.

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата БЕЛАРА (BELARA®)**

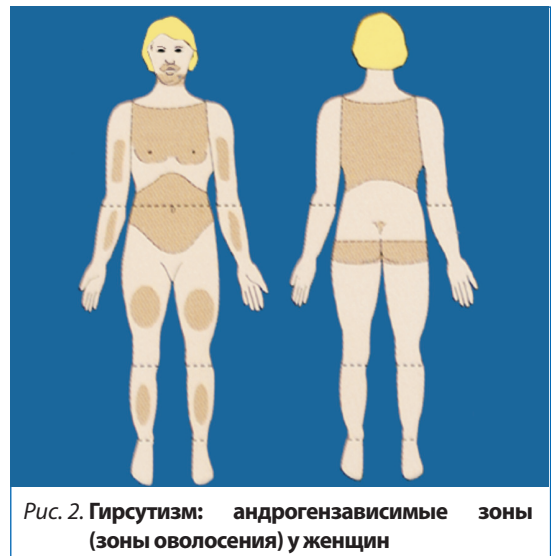
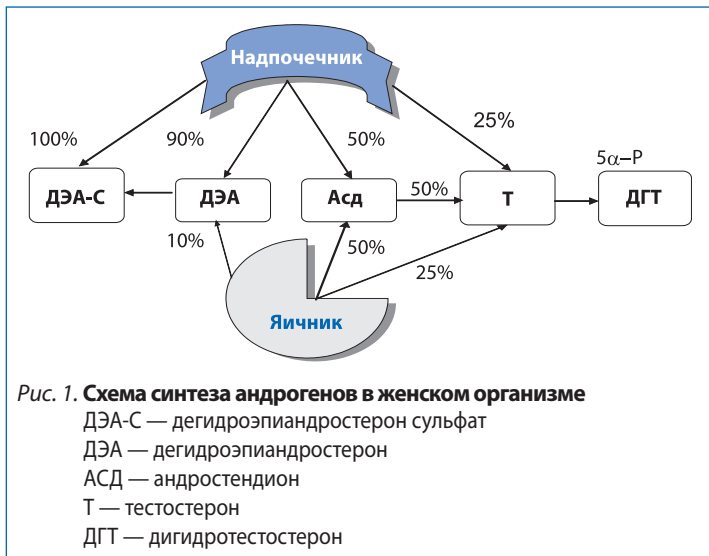
**Состав: действующие вещества:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит хлормадинона ацетата 2 мг, этинилэстрадиола 30 мкг; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный; повидон, магния стеарат, гипромеллоза, макрогол 6000, пропиленгликоль, тальк, титана диоксид (E 171), железа оксид красный (E 172). **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Гормональные контрацептивы для системного применения. Прогестагены в комбинации с эстрогенами. Код АТС G03A A. **Противопоказания.** Нельзя принимать таблетки Белара или не обходимо сразу же прекратить применение препарата при таких состояниях: беременность; период кормления грудью; тромбозомболические заболевания вен или артерий, имеющиеся или в анамнезе; биохимические факторы, которые указывают на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозным или артериальным тромбозам; курение в возрасте старше 35 лет; перед плановым оперативным вмешательством и в течение периода иммобилизации, например, после несчастного случая; продормальный период или первые признаки тромбоза, тромбофлебита или эмболии; сахарный диабет с изменениями сосудов (ангиопатия); неконтролируемое тяжелое течение сахарного диабета; тяжелое течение гипертонической болезни или выраженные гипертонические кризы; идиопатическая желтуха, гепатит, генерализованный зуд, холестаз и нарушение функции печени, особенно в течение предыдущей беременности или терапии эстрогенами; после вирусного гепатита, поскольку происходит восстановление функции печени, применения таблеток Белара следует начинать только через 6 месяцев;

Информационное сообщение. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Применяется по назначению врача. Перед назначением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией.

синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора, нарушения оттока желчи; имеющаяся или в анамнезе опухоль печени; выраженные боли в верхних отделах живота, увеличение размеров печени или симптомы внутрибрюшного кровотечения; тяжелая и/или острая почечная недостаточность; серповидно-клеточная анемия (заболевание крови); обострение или впервые выявленная порфирия, др. (см. полную инстр.). **Побочные реакции.** Повышенная чувствительность к препарату, включая аллергические реакции кожи. Подавленное настроение, нервозность. Головокружение, мигрень (и/или ее усиление). Нарушение зрения. Конъюнктивит (например, при применении контактных линз), нетолерантность к контактным линзам. Внезапная потеря слуха, шум в ушах. Коллапс (острая сосудистая недостаточность), артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, варикозное расширение вен. Тромбоз вен. Тошнота. Рвота. Боль в области живота, желудочно-кишечные расстройства (вздутие, диарея). Акне. Нарушение пигментного обмена, хлоазма (коричневые пятна на лице), сухость кожи и выпадение волос. Крапивница, экзема, эритема, зуд, гипертрихоз, обострение псориаза. Узелковая эритема. Тяжесть в спине. Боль в спине, тяжесть в мышцах. Выделения из влагалища, дисменорея (боль во время менструального периода), аменорея. Боль в нижних отделах живота. Влагалищный кандидоз, выделение из молочных желез, доброкачественные новообразования соединительной ткани, воспалительные заболевания влагалища, др. (см. полную инстр.). **Условия хранения.** Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С. **Упаковка.** Картонная коробка с блистерами 1 x 21 (№ 21), 3 x 21 (№ 63). **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** ОАО «Гедон Рихтер», Венгрия/Gedeon Richter Plc, Hungary. **Регистрационное свидетельство МЗ Украины:** №УА/2059/01/01, Приказ №924 от 07.12.2009, изменения внесены Приказом №916 от 28.10.2013.



Представительство «Рихтер Гедон» в Украине: 01054, г. Киев, ул. Тургеневская, 17-Б. Тел./факс: (044) 492-99-10, тел.: (044) 492-99-19(-11). E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua



- развитие метаболических нарушений — нарушения углеводного обмена, дислипидемия и ожирение,
- выраженные косметические проблемы — себорея, акне, гирсутизм, алопеция.

С хронической гиперандрогенией, особенно при наличии метаболического синдрома, ассоциирован риск рака матки, отмечено частое развитие диабета 2 типа (увеличение в 7 раз), сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда (в 7,4 раза), артериальной гипертензии (в 4 раза) [24].

Кроме повышения уровня продукции андрогенов как таковых, имеют также значение естественные факторы блокады их активности, к которым относится специфический глобулин — глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС). Связь андрогенов с этим глобулином позволяет снизить уровень свободного тестостерона ( $T_{св}$ ) и, следовательно, биологические эффекты в андрогенчувствительных структурах, даже при наличии высокой концентрации общего тестостерона ( $T_{общ}$ ).

Снижение продукции ГСПС в печени и повышение свободной фракции андрогенов встречается при гиперандрогении, гипертензии, гипертрофии, гипертрофии, что практически всегда сопровождается СПКЯ.

На периферии андрогены ( $T_{св}$ ) под действием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы превращаются в самый активный андроген — дигидротестостерон (ДГТ), и

именно он, взаимодействуя с рецепторами волосяного фолликула, вызывает усиление выработки кожного сала, закупорку выводного протока сальной железы (камедоны) с последующим инфицированием и развитием акне или угревой болезни. Тот же андроген инициирует развитие стержневых волос — гирсутизм в андрогенчувствительных областях тела женщины (рис. 2) либо потерю волос на волосистой части головы (алопеция). Степень развития гирсутизма мы можем оценить по шкале Ферримана-Галвея либо по классификации степени тяжести гирсутизма [1].

Необходимо отметить, что при наличии акне в большинстве случаев уровень андрогенов в крови определяется в пределах нормы, но отмечается снижение уровня ГСПС. Считается также [15, 16], что имеется гиперчувствительность сальных желез к андрогенам — возможно, это обусловлено более активным функционированием андрогенных рецепторов либо повышением активности 5 $\alpha$ -редуктазы. Маркером повышения активности 5 $\alpha$ -редуктазы является метаболит ДГТ — 3 $\alpha$  андростендиолглюкуронида, который определяется в моче [4].

При лечении андрогензависимых кожных нарушений периферическая блокада андрогенных рецепторов имеет большее значение и клинически более эффективна, чем снижение уровня циркулирующих андрогенов [11], т.к. позволяет пациентке поверить в правильность назначенной терапии.

## Синдром склерополикистозных яичников

В клинической практике для формирования диагноза СПКЯ мы используем критерии диагностики, которые были утверждены на Европейской конференции по СПКЯ (Роттердам, 2003), а затем подтверждены на Всемирном симпозиуме по СПКЯ (Анталия, 2003).

Для диагностики СПКЯ необходимо наличие 2-х из 3 критериев:

- констатация нарушения менструального цикла — олигоменорея и/или ановуляция;
- гиперандрогения: клинические и/или биохимические проявления [4]:
  - определение уровня гонадотропинов (лютеинизирующий гормон — ЛГ, фолликулостимулирующий гормон — ФСГ, пролактин) и гонадотропного индекса — ЛГ/ФСГ,
  - определение источника андрогенов —  $T_{общ}$ ,  $T_{св}$ , дигидротестостерон, ДЭА-С, 17-окси прогестерона (17-ОП), индекса свободного тестостерона,
  - определение ГСПС,
  - определение уровня эстрогенов;
- выявление поликистозных изменений в яичниках при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Необходимо исключить другую патологию: заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия, надпочечниковую гиперандрогению, андрогенпродуцирующие опухоли.



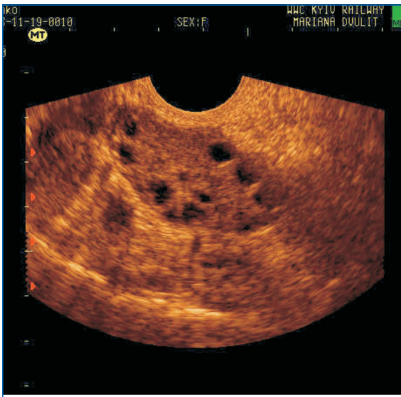


Рис. 3. Ультразвукова картина яєчників при СПКЯ до лікування



Рис. 4. Ультразвукова картина яєчників після лікування СПКЯ

На цьому ж симпозиумі утверджені **ультразвукові критерії діагностики СПКЯ:**

- більше 10 фолликулів розміром 2–9 мм в кожному яєчнику і/або
- збільшення розміру яєчника до 10 см<sup>3</sup> і більше.

На рисунках 3 і 4 видно характерна УЗ-картина яєчників при СПКЯ і після лікування.

Завершив оцінку анамнестических, фізикальних і гормональних порушень у пацієнтки з СПКЯ, необхідно уделить увагу метаболічним порушенням, які можуть підтримувати і усугубляти процеси, пов'язані з гіперандрогенією в організмі.

При наявності метаболічних змін у пацієнтки з СПКЯ необхідно визначити індекс маси тіла [G. Vrey, 1978] — констатація ожиріння і його ступеня. Далі визначити тип ожиріння за співвідношенням об'єму талії/об'єму бедер — виявлення наявності абдоминального (вісцерального або андройдного) ожиріння.

Уточнюються також багато параметри гомеостазу, що змінюються при метаболічних порушеннях:

- рівень глюкози натощак і глюкозотолерантний тест, рівень інсуліну в сироватці крові, індекс НОМА, С-пептид, рівень лептину;
- біохімічні показники функції печінки, ліпидограма;
- показники системи коагуляції.

Додатково за показаннями обстежують область турецького седла, проводять дексаметазонову пробу, визначають рівень кортизолу в суточній сечі.

## Роль антимюллерового гормона

Більший інтерес в останнє время викликає можливість визначення антимюллерового фактора (АМФ) або антимюллерового гормону (АМГ) як показателя роботи яєчників [4].

З моменту статевих дозрівання і до настання менопаузи АМГ продуцирується в клітках гранулези ростучих, а не селективаних фолликулів. Можливо чітко виділити рівень продукції АМФ в фолликулах різної стадії розвитку:

- примордіальні фолликули — відсутність АМФ,
- фолликули першого порядку — слаба секреція АМФ гранулезними клітками,
- фолликули другого порядку — виражена секреція АМФ гранулезними клітками,
- великі антральні фолликули (4–8 мм) — найвища секреція АМФ гранулезними клітками.

Рівень АМФ корелює з числом антральних фолликулів і з віком, на основі цього можна оцінити овариальний резерв. Рівень АМФ не залежить від фази менструального циклу.

Рівень АМФ відображає дозрівання фолликулів при статевому дозріванні в жіночому організмі, дозволяє оцінити чоловічу статеву функцію в будь-якому віці, допомагає в дифференціальній діагностиці крипторхізму і анорхізму, дифференціальній діагностиці інтерсексуальних станів.

**Директивні показання к визначенню АМФ:**

- встановлення статі (аденогенітальний синдром, наявність тестикулярної тканини),
- зниження овариального резерву (за даними УЗІ) при зміні менструального циклу,
- стійке порушення менструального циклу,
- СПКЯ,
- перименопауза,
- синдром преждевременного истощения яєчників (СІЯ),
- після хіміотерапії,
- при трансплантації тканини яєчника.

Рівень АМФ при СПКЯ підвищується за рахунок продукції його «незрілими», атретичними фолликулами, що дозволяє оцінити тяжкість овариальних порушень при СПКЯ і контролювати якість лікувального процесу.

Вивчення і трактування показників АМФ застосовується при багатьох станах. Скринінгове обстеження хворих з безпліддям дозволяє прогнозувати ефективність методик допоміжних репродуктивних технологій (ВРТ) — при АМФ менше 1,0 нг/мл цілесообразно попередити пацієнтку про низку ефективності програм ВРТ і можливому використанні ооцитів донора.

Важливим є вивчення АМФ при діагностиці і моніторингу лікування гранулезоклеточного раку яєчника:

- відзначається високий рівень АМФ за рахунок продукції опухольовими гранулезними клітками,
- зростання рівня АМФ в динаміці при гранулезоклеточному раку яєчника свідчить про прогресивності процесу.

АМФ является идеальным индикатором при оценке наступления менопаузы:

- АМФ снижается за 4 года до наступления менопаузы — время оценки уровня АМФ в возрасте после 40 лет,
- АМФ снижается ранее, чем маркеры предстоящей менопаузы — ингибин В, эстрадиол и ФСГ.

## Лечение СПКЯ и гиперандрогенных состояний у женщин

Решение всего комплекса перечисленных выше проблем, возникающих при лечении гиперандрогенных состояний у женщин, — кропотливый и длительный процесс. Ведущее место в коррекции этих состояний занимают современные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) как донаторы эстрогенного и гестагенного компонентов [6, 23].

### Методология терапии СПКЯ и гиперандрогенных состояний у женщин [3, 7]:

- нормализация менструального цикла,
- восстановление нормальной взаимосвязи в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники-яичник: нормализация уровней ЛГ, ФСГ, андрогенов и пролактина,
- обеспечение надежной контрацепции,
- лечение гирсутного синдрома,
- нормализация веса, восстановление чувствительности тканей к инсулину, нормализация уровня сахара крови.

Однако следует подчеркнуть, что при назначении КОК могут наблюдаться как усиление, так и регресс признаков гиперандрогении (ГА), что зависит от качества гестагенного компонента. Пациенткам с признаками ГА целесообразно рекомендовать гормональные контрацептивы с антиандрогенными свойствами [1, 7, 15, 18, 19].

### Механизмы антиандрогенного действия КОК [3, 7, 21]:

- подавление продукции тестостерона — обеспечивают все КОК за счет снижения ЛГ,
- повышение уровня ГСПС — связывает (инактивирует) свободный тестостерон — эстрогенная стимуляция ГСПС в печени (эффект обеспечивают КОК с прогестинами антиандрогенами),
- прямое антиандрогенное действие — блок андрогеновых рецепторов — эффект обеспечивают КОК с прогестинами антиандрогенами,

- снижение активности 5 $\alpha$ -редуктазы — эффект обеспечивают КОК с прогестинами антиандрогенами.

В значительной степени такими качествами обладают препараты, в состав которых входят производные природного прогестерона (рис. 5) — ципротерона ацетат (ЦПА) и хлормадинона ацетат (ХМА). Они не только подавляют продукцию андрогенов, но и оказывают выраженное локальное антиандрогенное действие (конкурентное связывание с андрогеновыми рецепторами, уменьшение количества андрогеновых рецепторов) [Kuhl H., 1999]. Цель их назначения при гиперандрогении — торможение секреции гонадотропинов и овуляции, подавление выработки эндогенных яичниковых гормонов в целом, и андрогенов в частности.

Комбинированный препарат, содержащий ципротерона ацетат, хотя и обладает контрацептивными свойствами, но, согласно пересмотренной инструкции по применению, отнесен к лечебным препаратам по лечению гиперандрогенных расстройств, поэтому для длительного применения как контрацептив неприемлем.

В феврале 2013 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) по просьбе Франции начато расследование в связи с озабоченностью по поводу риска венозной тромбоземболии (ВТЭ) и, возможно, фатальной легочной эмболии, связанного с приемом препарата Диане-35. Практикующие врачи в течение многих лет применяли этот

препарат, содержащий ЦПА, как с контрацептивной, так и лечебной целью. Эксперты должны были обсудить вопрос риска ВТЭ и артериальной тромбоземболии (АТЭ) на основании исследований использования лекарств различных торговых марок (научные работы), а также случаев тромбоземболии по сообщениям пациентов и медицинских работников.

11 октября 2013 г. ЕМА завершило обзор некоторых КОК, применяемых в странах Европейского Союза. В обзоре даны общие и частные рекомендации в отношении прогестинов, входящих в состав КОК (КОК содержат два типа гормонов в виде эстрогена и прогестина). В обзор включены контрацептивы, содержащие следующие прогестины: хлормадинона ацетат, дезогестрел, диенгест, дроспиренон, этонгестрел, гестоден, номегестрел, норелгестромин и норгестимат.

Два комитета, принявших участие в этой процедуре, — Комитет фармаконадзора оценки рисков и Комитет по лекарственным средствам для человека пришли к выводу: **преимущества КОК в предотвращении нежелательной беременности продолжают перевешивать возможный риск ВТЭ и АТЭ.**

В рамках ЕМА был создан Комитет фармаконадзора оценки рисков (PRAC) [27]. Его работа направлена на повышение эффективности общественного здравоохранения путем активного мониторинга безопасности лекарственных средств и предоставления рекомендаций по минимизации их рисков. Это включает в себя и ряд поэтапных рекомендаций по



Рис. 5. Классификация гестагенов



Таблиця. Риск розвитку венозної тромбоемболії у жінок, приймаючих КОК в течение года

Действующее вещество используемого КОК	Количество женщин на 10 000
Комбинирующая гормональная контрацепция не используется, и нет беременности	2
Левоноргестрел, норэтистерон или норгестимат	5–7
Этоногестрел или норелгестромин	6–12
Дроспиренон, гестоден или дезогестрел	9–12
Хлормадинона ацетат, диеногест или номегестрола ацетат	Пока неизвестно*

\* Дальнейшие исследования проводятся, или планируется собрать достаточно данных для оценки риска этих продуктов.

безопасному и эффективному использованию некоторых КОК. В частности, даны новые рекомендации по использованию препарата **Диане-35** (ципротерона ацетат 2 мг/этинилэстрадиол 35 мкг) и его генериков для пациентов и медицинских работников. **Эти препараты должны быть использованы исключительно для лечения умеренной и тяжелой формы акне, когда альтернативные методы лечения (такие как местная терапия и пероральное лечение антибиотиками) не результативны, или лечения гирсутизма у женщин репродуктивного возраста.**

Представлена также современная информация **о риске образования тромбов**, связанных с приемом КОК, даже если он очень низок.

Риск образования тромбов в венах при приеме КОК зависит от типа **прогестина** и колеблется от 5 до 12 случаев тромбоза на 10 000 женщин, которые использовали КОК в течение года (табл.). У женщин, не применяющих КОК, статистически фиксируют 2 случая тромбов в венах на 10 000 женщин каждый год.

Отмечены также факторы, повышающие риск тромбообразования: избыточный вес, возраст, семейные случаи в сравнительно молодом возрасте (например, ранее 50 лет), мигрень или иммобилизация в течение длительного времени (например, из-за болезни или травмы). Индивидуальный риск тромбообразования выше в первый год использования КОК. Медицинские работники должны акцентировать внимание пациентов на возможности появления **симптомов тромбообразования**, которые могут включать сильную боль или отеки на ногах, внезапную одышку, учащенное дыхание или кашель, боль в груди, слабость, онемение лица, руки или ноги.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности своевременного получения врачами новой информации по применению гормональных контрацептивов. В связи с этим, в частности, возникает необходимость оценить эффективность нового для Украины КОК с антиандрогенным действием — препарата «Белара®».

## Клинические эффекты препарата «Белара®»

Комбинируемый оральный контрацептив «Белара®» содержит 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата (ХМА).

Препарат «Белара®» обладает высокой контрацептивной надежностью: индекс Перля, согласно данным последних исследований, составляет 0,04 [18]. Применение препарата способствует стабилизации цикла, уменьшению объема и продолжительности кровянистых выделений [9, 14, 19, 21]. До 95% женщин отмечают позитивный эффект применения препарата «Белара®» при дисменорее [5, 20, 26]. Практически не отмечено изменения либидо [6, 24]. В целом, подавляющее большинство женщин (до 86%), принимающих препарат, оценивают его переносимость как хорошую или очень хорошую [18, 27].

При использовании препарата «Белара®» отмечают:

- отсутствие клинически значимого воздействия на углеводный обмен — полученные данные свидетельствуют об отсутствии нарушения толерантности к глюкозе, значимых изменений уровня инсулина в плазме крови и периферической резистентности к инсулину [2, 7, 11, 22, 24],
- благоприятное действие на липидный обмен веществ [24, 25, 27],

- отсутствие воздействия на артериальное давление, пульс и основные лабораторные показатели [24, 26],
- отсутствие клинически значимого влияния на свертываемость крови — небольшое увеличение свертывающей активности уравновешивается увеличением противосвертывающей активности и активацией фибринолитической системы [10],
- крайне малая вероятность увеличения массы тела [18, 24, 26],
- отсутствие негативного влияния на настроение, пищевое поведение и аппетит [18, 24, 26].

## Достоинства гестагенного компонента препарата «Белара®»

ХМА, входящий в состав препарата «Белара®», обладает всеми присущими производным природного прогестерона свойствами: за счет высокого сродства к рецепторам прогестерона обеспечивается значительная прогестагенная активность и выраженное воздействие на эндометрий, что приводит к его полноценной секреторной трансформации. Сродство ХМА к рецепторам прогестерона почти на треть выше, чем у натурального прогестерона [18, 19, 21, 24–26].

ХМА — производное природного прогестерона (см. рис. 5) и обладает всеми присущими этой группе прогестагенов свойствами: выраженной прогестагенной активностью, высоким сродством к рецепторам прогестерона, способствует полноценной секреторной трансформации эндометрия (трансформирующая доза — 2 мг/сут.), отсутствием андрогенных эффектов.

## Прогестагенная и антиэстрогенная активность ХМА

- **Влияние на эндометрий.** Для проявления прогестагенной активности ХМА (как и всех остальных прогестагенов) необходимо влияние эстрогенов. Эстрогены стимулируют синтез прогестероновых рецепторов и вызывают пролиферацию эндометрия. Напротив, ХМА ограничивает эффекты эстрогенов и путем ингибирования рецепторов эстрогенов и прогестерона. Согласно классическому тесту Кауфмана, суточная доза 2 мг ХМА (20–30 мг/цикл) является общепринятой дозой для эффективной и полной секреторной трансформации эндометрия [9, 14,



18, 20]. Через 2–5 суток после последнего приема ХМА начинается менструальноподобное кровотечение (кровотечение отмены).

- **Влияние на фаллопиевы трубы.** Достаточно всего 0,5 мг/сут ХМА, чтобы продвижение яйцеклетки по маточным трубам было значительно снижено по сравнению с таковым в лютеиновой фазе естественного цикла [21].
- **Влияние на шейку матки.** Под действием ХМА отмечается дозозависимое уменьшение количества, прозрачности и эластичности шеечной слизи, а также увеличение ее вязкости и содержания в ней гликогена. Максимальное действие ХМА достигается при суточных дозах 0,3–0,5 мг [18]. В результате проникновение сперматозоидов в полость матки затрудняется или даже исключается [Cheng, Boettcher, 1981; Gallegosetal, 1970].

#### Антиандрогенная активность ХМА

ХМА является антиандрогеном, который уменьшает кожные андрогензависимые проявления. ХМА конкурирует с андрогенами за связывание с рецепторами тестостерона клетками-мишенями волосяного фолликула, тем самым снижая себорею, акне, алопецию и гирсутизм [18, 22, 24, 26]. Кроме того, эстрогенный компонент КОК — этинилэстрадиол вызывает повышение в плазме крови уровня ГСПС вследствие активации их синтеза в печени, что приводит к снижению количества циркулирующего свободного, биологически активного тестостерона. На протяжении 6 циклов лечения препаратом Белара уровень ГСПГ вырос на 194,9%, а снижение уровня свободного тестостерона составило 54,5% [11, 19].

ХМА подавляет синтез андростендиона и ДЭА-С, что приводит к клинически значимому снижению их уровней как в яичниках, так и в надпочечниках. Существенно подавляется активность 5 $\alpha$ -редуктазы типа I, что снижает образование и доступность внутриклеточного дигидротестостерона, значительно более активного, чем тестостерон [19, 26].

**Антиандрогенные свойства** ХМА реализуются через: конкурентное ингибирование андрогенных рецепторов, снижение количества андрогенных рецепторов, подавление надпочечниковой и яичниковой секреции андрогенов, блокирование 5 $\alpha$ -редуктазы.

**Фармакокинетика ХМА** характеризуется следующими особенностями [15, 18, 21]:

- быстрым и почти полным всасыванием после перорального приема,
- максимальной концентрацией в плазме крови через 1–2 ч после приема внутрь (быстрое наступление эффекта),
- быстрым распределением в тканях, в основном — в жировой клетчатке, что важно при контрацепции у женщин с акне и себореей,
- длительной биологической активностью (время полувыведения 34–36 ч), без эффекта накопления и без токсических эффектов, что важно при получении дополнительных лечебных эффектов у женщин с акне и себореей, а также при случайном пропуске приема таблеток (не снижаются контрацептивный и лечебный эффекты),
- отсутствием влияния на концентрацию ГСПС в плазме крови в связи с преимущественным связыванием ХМА с альбумином, что обеспечивает быстрое снижение концентрации свободного тестостерона в крови,
- непрочные связи ХМА с альбуминами крови объясняют «легкое отсоединение» от транспортного белка ХМА и быстрое проявление его контрацептивных и дополнительных лечебных эффектов в органах-мишенях (андрогензависимые зоны, волосяной фолликул, сальные железы и т.д.),
- отсутствием признаков кумуляции в организме женщины,
- отсутствием первичной биотрансформации (абсолютная биодоступность составляет почти 100%), а также отсутствием воздействия на работу основных субсистем цитохрома р450, т.е. хорошим профилем безопасности для печени и возможностью применения при комбинированной терапии (не снижается эффективность других препаратов).

Сексуальность и сексуальное удовлетворение также является не часто обсуждаемым, но важным аспектом личной жизни каждой женщины. По этой причине к основным не контрацептивным преимуществам препарата «Белара®» добавляются доказанные данные об уменьшении количества пациенток со сниженным сексуальным желанием и значительное повышение у них сексуального удовлетворения [6, 23].

На фоне приема препарата были отмечены следующие **побочные эффекты**: ациклические «мажущие» кровянистые выделения, нагрубание молочных желез и мастодиния, головная боль. Следует подчеркнуть, что выявленные в первые месяцы побочные реакции в основном исчезали к 3–4 месяцу использования КОК (связаны с периодом адаптации, меняющимся гормональным фоном) и не требовали других лечебных мероприятий или отмены препарата [18, 26].

#### Выводы

Данные литературы, суммирующие многочисленные исследования по клиническому применению препарата «Белара®», свидетельствуют о том, что этот современный низкодозированный КОК является высокоэффективным средством, обладающим выраженным антиандрогенным действием, и не оказывает существенно-го влияния на величину артериального давления, массу тела, углеводный и липидный обмен, факторы свертывающей и антисвертывающей системы крови. Хороший контроль цикла, уменьшение или исчезновение дисменореи, полная нормализация косметических проблем без значительного изменения массы тела могут благоприятно воздействовать на образ жизни современной женщины. К основным не контрацептивным преимуществам препарата «Белара®» добавляются доказанные данные об уменьшении количества пациенток со сниженным сексуальным желанием и значительное повышение у них сексуального удовлетворения.

#### Литература

1. Манухин И. Б. Клинические лекции по эндокринной гинекологии / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. — Москва, 2001.
2. Прилепская В. Н. Клинические аспекты применения оральных контрацептивов с антиандрогенным эффектом / В. Н. Прилепская, Н. Н. Шулятьева // Гинекология. — 2005. — № 2 (7). — С. 112–114.
3. Руководство по контрацепции / под ред. В. Н. Прилепской. — Москва, 2006.
4. Систематизированная программа лабораторного обследования «Гиперандрогения». — Киев: МЛ «Дила», 2010.
5. Andersch B. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea / B. Andersch, I. Milson // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1982. — N 144. — P. 655–660.
6. Anderson J. E. Trends in adolescent contraceptive use unprotected and poorly protected sex, 1991–2003 / J. E. Anderson, J. S. Santelli, B. Morrow // J. Adolesc. Health. — 2006. — N 38. — P. 734–739.

Полный список — в редакции.

