

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ГЕСТАГЕН/ЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Н. Ю. ПОПОВА, проф. А. С. ДУХАНИН, чл.-корр. РАМН Н. Л. ШИМАНОВСКИЙ

### COMBINED GESTAGEN/ESTROGEN DRUGS IN HYPERANDROGENY TREATMENT

N. Yu. POPOVA, A. S. DUKHANIN, N. L. SHIMANOVSKY

*Российский государственный медицинский университет, Москва, Российская Федерация*

**Рассмотрены биохимические механизмы действия гестаген/эстрогенных препаратов при лечении синдрома гиперандрогении. Описаны преимущества комбинации дроспиренона с этинидэстрадиолом для лечения акне, себореи и гирсутизма у женщин, одновременно нуждающихся в контрацепции.**

*Ключевые слова: гестаген/эстрогенные препараты, синдром гиперандрогении, дроспиренон с этинидэстрадиолом.*

**The biochemical mechanisms of action of gestagen/estrogen drugs in treatment for syndrome of hyperandrogeny are featured. The advantages of Drospirenon and Ethinidestradiol combination in treatment of acne, seborrhea and hirsutism in women simultaneously requiring contraception are described.**

*Key words: gestagen/estrogen drugs, hyperandrogeny syndrome, Drospirenon with Ethinidestradiol.*

Андрогены как половые гормоны стероидного строения принимают участие в регуляции многих важных функций в организме не только мужчин, но и женщин. Установлено участие этих гормонов в созревании костной ткани, регуляции секреции гонадотропинов и синтеза липидов, выработке эндорфинов, факторов роста, инсулина и других биологических субстанций. В физиологических концентрациях андрогены участвуют в механизме регрессии фолликула в яичниках и определяют рост волос на лобке и в подмышечных впадинах. Однако при превышении их нормального уровня может наблюдаться избыточное стимулирующее действие андрогенов на функцию сальных желез и волосяных фолликулов, приводя к развитию синдрома гиперандрогении. В мире у 15–30% женщин имеются те или иные признаки гиперандрогении, которые проявляются в изменении внешнего облика и фигуры, голоса, кожи, костно-мышечной системы, молочных желез и внутренних половых органов. Эти симптомы могут сочетаться с некоторыми признаками вирилизации наружных половых органов, например, клиторомегалии, что отражает выраженность и тяжесть патологии.

Стертые формы синдрома гиперандрогении (СГА) нередко являются причиной бесплодия, нарушений менструального цикла, невынашивания беременности и других проблем. Наибольшую опасность гиперандрогения представляет как фактор повышенного риска развития различных заболеваний, в том числе и таких серьезных, как поликистоз яичников, сахарный диабет, ожирение, опухоли, сердечно-сосудистые болезни и др.

Косметические проблемы — наиболее частая жалоба женщин с умеренной гиперандрогенией. В первую очередь это акне, жирная, пористая

кожа, а также гирсутизм, сальность и выпадение волос на голове. (Термин «гирсутизм» применим к случаям избыточного роста терминальных волос в андрогензависимых областях кожного покрова). Такая симптоматика обусловлена тем, что дериваты кожи — сальные железы и волосяные фолликулы — являются андрогензависимыми образованиями и реагируют на повышение продукции андрогенов увеличением продукции кожного сала, избыточным ростом волос на теле. При этом весьма важное значение имеет тот факт, что рецепторы в дериватах кожи чувствительны не только к тестостерону; еще в большей мере они стимулируются его метаболитом дегидротестостероном, который образуется в коже с помощью фермента 5-альфа-редуктазы, активность которого определяется многими факторами, в том числе наследственными.

В редких случаях причиной гиперандрогении является опухоль надпочечников или яичников, и тогда проводится оперативное лечение. Во всех остальных случаях, в том числе при СГА у подростков, для устранения симптомов андрогенизации применяются препараты с антиандрогенной активностью. К таким препаратам относятся комбинированные гестаген-андрогенные препараты, содержащие в качестве гестагена стероид, одновременно обладающий антиандрогенной активностью.

Первым таким стероидом стал ципротерона ацетат, который не только конкурентно связывается с андрогенными рецепторами и блокирует их на уровне внутриклеточных механизмов, но и подавляет циклическую секрецию гонадотропинов и половых стероидов, тормозит овуляцию и пролиферацию эндометрия, а также снижает активность 5-альфа-редуктазы. [1, 2].

Ципротерон ацетат наиболее часто применяется в сочетании с этинилэстрадиолом — препарат диане-35 (0,035 мг этинилэстрадиола + 2 мг ципротерона ацетата). Диане-35 увеличивает синтез в печени глобулина, связывающего половые стероиды, тормозит секрецию лютеинизирующего гормона гипофизом и снижает выработку тестостерона в надпочечниках, в результате чего снижается свободная фракция андрогенов сыворотки. Кроме того, входящий в состав диане-35 ципротерон ацетат конкурентно ингибирует тканевые рецепторы андрогенов, уменьшая тем самым кожные проявления андрогенизации: акне, себорею, гирсутизм [3]. Клинические наблюдения [4] показали высокую эффективность ципротерона ацетата при лечении гипертрихоза, акне, жирной себореи. Ципротерон ацетат влияет на андрогензависимую функцию сальных желез, что приводит к резкому снижению продукции их секрета. Кроме того, блокируется воздействие андрогенов на уровне рецепторов на волосяные фолликулы. Применение диане-35 у женщин, страдающих гипертрихозом, независимо от источника андрогенов, показало, что препарат снижает содержание тестостерона в крови и моче, не подавляет аденокортикотропную функцию гипофиза. Назначение этого препарата в циклическом режиме (с 1-го по 21-й день менструального цикла) способствует ликвидации таких проявлений гиперандрогении, как жирная себорея и угревая сыпь. Лечение, как правило, длительное — не менее 6–9–12 мес. После прекращения лечения возможно возобновление симптомов гиперандрогении.

При поиске новых гибридных стероидных препаратов, одновременно обладающих несколькими эффектами, было получено новое стероидное соединение дроспиренон, который представляет собой производное спиронолактона [5]. Оказалось, что дроспиренон одновременно комплементарен связывающим участкам человеческих рецепторов для гестагенов, андрогенов и минералокортикоидов. Из данных, представленных в таблице, следует, что дроспиренон имеет умеренное сродство к гестагенным рецепторам, сравнимое с прогестероном, высокое сродство к минералокортикоидным и андрогенным рецепторам, которое выше по сравнению с прогестероном более чем в 2 раза [6].

Относительное сродство дроспиренона в сравнении с другими гестагенами к рецепторам прогестерона и эстрадиола матки человека, рецепторам

глюкокортикоидов, минералокортикоидов почек и андрогенов простаты крыс [6].

По данным, представленным в таблице, можно судить лишь о сродстве дроспиренона к тем или иным рецепторам, но они не показывают направления эффекта, который может быть либо стимулирующим, либо ингибирующим. Поэтому были проведены все необходимые эксперименты, результаты которых доказывают наличие у дроспиренона прогестагенной активности (индукция трансформации эндометрия при внутриматочном введении кроликам, в тесте McPhail после подкожного введения кроликам, сохранение беременности у овариэктомированных крыс) [5]. Препарат также обладает антиовуляторной активностью у крыс при подкожном введении, что может быть следствием прямого гестагенного действия на яичник и может быть опосредовано ингибированием секреции гонадотропинов (по величине этой активности дроспиренон сходен с норэтистероном или ципротероном ацетатом). По величине антиминералокортикоидной активности, определяемой по диурезу у адреналэктомированных крыс, дроспиренон даже превосходит прогестерон и спиронолактон. Эффективная антиминералокортикоидная подкожная доза прогестерона, гестодена, спиронолактона и дроспиренона у адреналэктомированных крыс (в качестве заместительной терапии им вводили глюкокортикоид/альдостерон) составила 2, 4, 1 и < 1 (0,25 перорально) мг на животное соответственно [5]. Даже в высоких дозах (> 8 мг на животное) ципротерон ацетат, норэтистерон, 3-кето-дезогестрел и левоноргестрел в этом отношении были неактивны. Наличие у дроспиренона антиандрогенной активности было доказано на различных экспериментальных моделях у крыс, в том числе в тесте Herschbergerer [5, 7].

Данные доклинических исследований дроспиренона полностью подтвердились при проведении его испытаний у людей. Исследование различных комбинаций дроспиренон/этинилэстрадиол показало, что надежное подавление функции яичников наблюдается при дозах дроспиренона/этинилэстрадиола 3,0 мг/30 мкг соответственно [7]. Именно такое сочетание дроспиренона и этинилэстрадиола имеет место в новом гормональном контрацептивном препарате Ярина. При проведении клинических испытаний этого препарата было установлено, что препарат Ярина не только эффективно подавляет овуляцию и обеспечивает дополнительную

Стероид	Относительное связывающееся сродство к рецепторам (в %)				
	прогестероновому (3Н-R5020)	глюкокортикоидному (3Н-дексаметазон)	минералокортикоидному (3Н-альдостерон)	андрогенному (3Н-R1881)	эстрогенному (3Н-эстрадиол)
Прогестерон	30	12	100	<0,1	<0,1
3-Кетодезогестрел	180	10	<0,1	20	<0,1
Левоноргестрел	250	2,1	75	45	<0,1
Дроспиренон	20	5	230	65	<0,1

контрацептивную защиту благодаря снижению восприимчивости эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, но и благодаря антиандрогенным свойствам дроспиренона. Препарат положительно влияет на угревую сыпь лёгкой и средней степени тяжести у молодых женщин, а благодаря антиминералкортикоидной активности снижает отеки, массу тела, выраженность предменструального синдрома, улучшает настроение [8–13]. Суррогатные маркеры, такие как концентрация свободного (несвязанного) тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), также свидетельствуют о благоприятных изменениях на фоне терапии препаратом Ярина [11].

В крупном рандомизированном, двойном слепом исследовании длительностью 6 циклов у женщин с папуло-пустулезной угревой сыпью препарат Ярина сравнивали с трехфазным комбинированным пероральным контрацептивом, содержащим 35 мкг этинилэстрадиола и 180/215/250 мкг норгестимата [14]. Анализ эффективности проводился в группах 530 и 543 женщин соответственно. В конце периода лечения было отмечено сходное снижение общего числа воспалительных элементов в обеих группах (снижение по сравнению с исходным числом элементов на 68 и 65% соответственно). Уменьшение числа воспалительных элементов сопровождалось снижением выработки кожного сала, средних концентраций тестостерона, несвязанного тестостерона и андростендиона, а также повышением концентрации ГСПС. Прием препарата Ярина сопровождался улучшением состояния кожи у женщин с угревой сыпью и себорее.

Рандомизированное двойное слепое исследование, в котором участвовали 82 женщины с угревой сыпью лёгкой или средней степени тяжести, показало, что препарат Ярина и комбинированный пероральный контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата, достоверно снизили среднее число невоспалительных кожных элементов после 9 мес лечения [4]. Помимо этого, оба препарата достоверно уменьшили выработку кожного сала и рост волос на верхней губе и подбородке. Субъективная оценка влияния этой терапии на угревую сыпь на лице дерматологами, гинекологами и самими женщинами свидетельствует о прекрасном или хорошем эффекте в обеих группах. Оценка влияния лечения на угревую сыпь на лице исследователями и самими женщинами свидетельствует о более выраженном улучшении у пациенток, принимавших препарат Ярина, чем у пациенток, которые принимали трехфазный контрацептив. Согласно общей оценке исследователей, улучшение в конце лечения отмечалось у 97% женщин, принимавших препарат Ярина, и у 94% пациенток, которые принимали трехфазный контрацептив. Этот результат согласуется с общей оценкой эффекта терапии самими пациентками: улучшение в конце лечения отметили 93% женщин, принимавших препарат

Ярина, и 89% женщин, получавших трехфазный контрацептив.

При изучении эффективности длительного лечения гирсутизма у женщин с помощью дроспиренона/этинилэстрадиола было выявлено снижение выраженности гирсутизма через 6 и 12 мес такой терапии на 67 и 78% соответственно [11]. Наибольшее улучшение наблюдалось в области груди и живота, в меньшей степени оно было выражено на верхней губе и подбородке. Клинические данные соответствовали биохимическим изменениям: через 6 и 12 мес лечения дроспиреноном/этинилэстрадиолом выявлено снижение уровня в сыворотке общего и свободного тестостерона, но увеличение содержания ГСПГ в сыворотке. Это исследование также подтвердило эффективность комбинации дроспиренон/этинилэстрадиол в отношении лечения гирсутизма, особенно на лице, при хорошей переносимости препарата.

Таким образом, фундаментальные исследования механизмов действия гестагенов и зависимости их фармакологической активности от химической структуры позволили разработать дроспиренон — уникальный гестаген, единственный среди прогестинов, являющийся производным спиронолактона. В его молекуле в терапевтической дозе сочетаются прогестагенная, антиминералокортикоидная и антиандрогенная активность. Создание дроспиренона стало инновационным достижением, существенно улучшающим гормональную контрацепцию с одновременным терапевтическим действием в отношении снижения симптомов гиперандрогении.

В дозе 3 мг, содержащейся в препарате Ярина, дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, сходной с активностью 20–25 мг спиронолактона [15]. Благодаря этому дроспиренон противодействует задержке натрия и воды, не позволяя развиваться таким эстрогенозависимым побочным эффектам, как увеличение массы тела и нагрубание молочных желез, которые часто наблюдаются при приеме других контрацептивных препаратов. Необходимо подчеркнуть, что вызываемая дроспиреноном потеря натрия не сопровождается клинически значимым повышением концентрации калия. Ярина обеспечивает прекрасный контроль менструального цикла, редко вызывая межменструальные кровотечения и аменорею.

Препарат хорошо переносится, большинство его побочных эффектов являются легкими, проходящими и не требуют отмены. Кроме того, препарат Ярина не оказывает клинически значимого влияния на артериальное давление и углеводный метаболизм. Он эффективно препятствует увеличению массы тела, связанному с задержкой воды. Применяя Ярину, женщина может не только быть уверенной в надежной контрацепции, но и получить ощутимый дополнительный эффект в отношении проявлений акне, себореи, гирсутизма, а также и повышении качества жизни.

Литература

1. Oláh K. S. The modern management of hirsutism // Rev. Gynaec. Pract.— 2004.— Vol. 4.— P. 211–220.
2. Effect of low-dose oral contraceptive on gonadotropins, androgens, and sex hormone binding globulin in non-hirsute women / A. Murphy, C. S. Cropp, B. S. Smith et al. // Fertil. Steril.— 1990.— Vol. 53.— P. 35–39.
3. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism // Obst. Gynec.— 2003.— Vol. 101.— P. 995–1007.
4. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea / W. A. van Vloten, C. W. van Haselen, E. J. van Zuuren et al. // Cutis.— 2002.— Vol. 69.— P. 2–15.
5. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone / W. Elger, S. Beier, K. Pollow et al. // Steroids.— 2003.— Vol. 68.— P. 891–905.
6. Dihydrospirorenone (ZK30595): a novel synthetic progestagen-characterization of binding to different receptor proteins / K. Pollow, M. Juchem, W. Elger et al. // Contracep.— 1992.— Vol. 46, № 6.— P. 561–574.
7. Drospirenone: a novel progestogen with antiminer-  
alocorticoid and antiandrogenic activity / P. Muhn,  
U. Fuhrmann, K. H. Fritzscheier et al. // Ann. NY Acad.  
Sci.— 1995, Vol. 761.— P. 311–335.
8. Foidart J. M. Cinical experiences with Yasmin // Gyn-  
aec. Forum.— 2002.— Vol. 7, № 1.— P. 27–30.
9. Drospirenone for the treatment of hirsute women with  
polycystic ovary syndrome a clinical, endocrinologi-  
cal, metabolic pilot study / M. Guido, D. Romualdi,  
M. Giuliani et al. // J. Clin. Endocrin. Metab.— 2004.—  
Vol. 89.— P. 2817–2823.
10. Ibanez L., de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone,  
flutamide-metformin, or both for adolescents and  
women with hyperinsulinemic hyperandrogenism op-  
posite effects on adipocytokines and body adiposity //  
J. Ibid.— P. 1592–1597.
11. Batukan C., Muderris I. I. Efficacy of a new oral contra-  
ceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol  
in the long-term treatment of hirsutism // Fertil.  
Steril.— 2006.— Vol. 85(2)— P. 436–440.
12. The acceptability of a novel oral contraceptive contain-  
ing drospirenone and its effect on well-being / E. Bos-  
chitsch, H. Skarabis, W. Wuttke, R. Heithecker // Eur.  
J. Contracept. Reprod. Health Care.— 2000.— Vol. 5,  
Suppl. 3.— P. 34–40.
13. Brown C., Ling F., Wan J. A new monophasic oral con-  
traceptive containing drospirenone. Effect on premen-  
strual symptoms // J. Reprod. Med.— 2002.— Vol. 47,  
№ 1.— P. 14–22.
14. Thorneycroft H., Gollnick H., Schellschmidt I. Su-  
periority of a combined contraceptive containing  
drospirenone to a triphasic preparation containing  
norgestimate in acne treatment // Cutis.— 2004.—  
Vol. 74.— P. 123–130.
15. Effects of a new oral contraceptive containing an  
antiminer-  
alocorticoid progestogen, drospirenone, on the  
renin–aldosterone system, body weight, blood pressure,  
glucose tolerance, and lipid metabolism / W. Oelkers,  
J. M. Foidart, N. Dombrovicz et al. // J. Clin. Endocr.  
Metab.— 1995.— Vol. 80, № 7.— P. 1816–1821.

Поступила 06.07.2006