



Гутикова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Эффективность комбинированного орального контрацептива с хлормадинона ацетатом в лечении акне и психологической дезадаптации

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.09.2023

Принята: 30.10.2023

Контакты: klam4@mail.ru

Резюме

Обследовано 60 женщин в возрасте 18–45 лет, у которых на коже лица были угревые высыпания разной степени тяжести. Все женщины принимали КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата. Большинство пациенток (70%) испытывали психологическое и социальное беспокойство по поводу угревой болезни. Через 3 цикла применения препарата и врачом, и пациентками отмечены улучшение состояния кожи и исчезновение угревых высыпаний соответственно в 58,3 и 61,6% случаев, через 6 циклов выздоровление отмечено пациентками в 86,7% случаев, врачом – в 71,7%, а улучшение состояния кожи и уменьшение количества акне отметили 11,6% пациенток, врач зафиксировал улучшение у 15%. Отсутствие эффекта было выявлено врачом только в 3,3% случаев. У 15% пациенток через 3 месяца и 18,3% через 6 отмечено повышение либидо. Большинство пациенток были полностью удовлетворены контрацептивным препаратом: 78,3% – через 3 цикла приема препарата и 90% – через 6. Улучшение эмоционального состояния отмечали 33,3% женщин через 3 цикла и 48,34% – через 6. Комбинированный оральный контрацептив, содержащий в своем составе этинилэстрадиол и хлормадинона ацетат, эффективно улучшает состояние кожи у пациенток с акне, обладает хорошей переносимостью, повышает либидо, обладает позитивным эффектом на психологическую, эмоциональную и социальную адаптацию женщин, что дает возможность рекомендовать этот препарат для широкого использования в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: акне, состояние кожи, хлормадинона ацетат, Белара, дерматологический и психологический статус

Gutikova L.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Effectiveness of Combined Oral Contraceptive with Chlormadinone Acetate in the Treatment of Acne and Psychological Maladaptation

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.09.2023

Accepted: 30.10.2023

Contacts: klam4@mail.ru

Abstract

60 women aged 18–45 years were examined, who had acne rashes of varying severity on the skin of the face. All women took a COC containing 30 mcg of ethinyl estradiol and 2 mg of chlormadinone acetate. The majority of patients (70%) experienced psychological and social anxiety about acne. After 3 cycles of using the drug, both the doctor and the patients noted an improvement in the condition of the skin and the disappearance of acne, respectively, in 58.3 and 61.6% of cases, after 6 cycles, recovery was noted by the patients in 86.7% of cases, by the doctor – in 71.7%, and improvement in the condition of the skin and a decrease in the number of acne was noted by 11.6% of patients, the doctor recorded an improvement in 15%. The lack of effect was detected by the doctor only in 3.3% of cases. In 15% of patients after 3 months and 18.3% after 6, an increase in libido was noted. The majority of patients were completely satisfied with the contraceptive drug: 78.3% – after 3 cycles of taking the drug and 90% – after 6. Improvement of the emotional state was noted by 33.3% of women after 3 cycles and 48.34% – after 6. A combined oral contraceptive containing ethinylestradiol and chlormadinone acetate, effectively improves the skin condition in patients with acne, has good tolerance, increases libido, has a positive effect on the psychological, emotional and social adaptation of women, which makes it possible to recommend this drug for widespread use in everyday clinical practice.

Keywords: acne, skin condition, chlormadinone acetate, Belara, dermatological and psychological status

■ ВВЕДЕНИЕ

Гиперандрогения – это состояние, сопровождающееся угревой сыпью, гирсутизмом, себореей и алопецией, что вызывает психологический и социальный дискомфорт. По данным авторов, в большинстве случаев эти дерматологические проявления связаны с гиперандрогенией и избытком андрогенов в пилосебоцитарных зонах кожи. Известно, что акне чаще всего обнаруживаются у подростков, но могут сохраняться у женщин в разные периоды жизни. Частота акне среди женщин репродуктивного возраста составляет 12–15%. Следует отметить, что практически все пациентки с акне не удовлетворены своим внешним видом, а это в свою очередь становится причиной эмоциональных, психологических и сексуальных расстройств, приводящих к социальной дезадаптации и, соответственно, снижению качества жизни [1, 2].

Согласно результатам ряда исследований, психоэмоциональные нарушения выявляются у 40–50% пациентов с угревой болезнью, из них ведущим является нозогенная депрессия невротического уровня, чаще протекающая по астенотревожному и тревожному типам. Наибольшая частота психоэмоциональных расстройств наблюдается при 2–3-й степени тяжести акне, при этом характерна обратная зависимость выраженности психоэмоциональных расстройств от степени тяжести и длительности болезни [1, 2].

Известны механизмы, которые имеют значение в патогенезе образования угрей: гиперпродукция кожного жира гиперплазированными сальными железами, фолликулярный гиперкератоз, а также размножение микроорганизмов. Развитие фолликулярного гиперкератоза обусловлено нарушением нормального процесса постоянного обновления клеток волосяных фолликулов. Вместе с этим утолщение поверхностного рогового слоя волосяных фолликулов наряду с сальными пробками препятствует оттоку секрета сальных желез. Кроме того, именно сально-роговые пробки волосяных фолликулов являются благоприятной средой для усиленного размножения бактерий, которые наиболее часто выделяются при бактериологическом исследовании у пациентов с акне [3].

Приоритетную роль в патогенезе этих состояний играют как активность ферментов, которые участвуют в обменных взаимодействиях андрогенов в организме женщины, так и активность кожных андрогенных рецепторов. Очень важным также является баланс между андрогенами и эстрогенами кожи, который поддерживается специфическими андроген- и эстрогенсинтезирующими ферментами клеток и чувствительностью андрогенных рецепторов [3].

На приоритетную роль половых гормонов указывают начало заболевания в периоде полового созревания, ухудшение состояния кожных покровов во время менструации или перед ней, нарушения менструального цикла, связь акне с беременностью, ее прерыванием и периодом кормления грудью [1–3].

Не вызывает сомнений, что длительное течение высыпаний, сохранение их в репродуктивном возрасте и устойчивость к базовой дерматологической коррекции должны натолкнуть на мысль о гиперандрогении, особенно в случае сочетания угревой сыпи с гирсутизмом и нарушением менструальной функции [1, 2]. Следует отметить, что уровень андрогенов прямо коррелирует со степенью выраженности гиперандрогении [3].

Для улучшения состояния кожи и волос с лечебной целью используются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), так как они обладают антиандрогенным эффектом. Эстрогенная составляющая препаратов повышает уровень глобулина, связывающего половые стероиды, а совместное воздействие прогестагенного и эстрогенного компонентов подавляет циклический выброс гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе, что обуславливает антигонадотропный эффект и снижение уровня секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, в результате чего значительно снижается продукция андрогенов в яичниках [4–6].

На современном этапе большинство применяемых КОК содержат в своем составе прогестагены с низкой андрогенностью или имеют антиандрогенные свойства (ципротерона ацетат, дроспиренон, диеногест, хлормадинона ацетат), которые обладают способностью прямого антиандрогенного действия за счет конкурентной блокады рецепторов андрогенов и уменьшения активности 5 α -редуктазы – фермента,

участвующего в трансформации тестостерона в более сильнодействующий андроген дигидротестостерон. Антиандрогенный эффект этих препаратов приводит к снижению влияния андрогенов на фолликулярные кератиноциты и себоциты и вследствие этого – уменьшению секреции кожного жира в 5 раз [7, 8].

Доказано, что женский половой гормон прогестерон и его метаболиты аллопрегнанолон (3 α -, 5 α -тетрагидропрогестерон) и эипрегнанолон (3 α -, 5 β -тетрагидропрогестерон, элтанолон) в значительной степени влияют на психоэмоциональный статус женщин посредством взаимодействия с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Активация рецепторов ГАМК имеет способность вызывать успокаивающий эффект. Необходимо учитывать, что все известные синтетические аналоги прогестерона отличаются друг от друга и, соответственно, их влияние на психоэмоциональное состояние женщин также различается [8].

Значительная доказательная база о позитивном воздействии на улучшение настроения имеется у препарата, содержащего в своем составе хлормадинона ацетат. Это подтверждается результатами четырех проспективных исследований с участием 50 тыс. женщин, которые принимали хлормадинона ацетат 2 мг в сочетании с 0,03 мг этинилэстрадиола. Результаты, полученные учеными, показали значительное снижение эмоциональных перепадов настроения при использовании препарата на протяжении 4, 6 и 12 менструальных циклов [4].

Кроме того, множество исследователей обнаружили, что применение КОК, в своем составе содержащего хлормадинона ацетат и этинилэстрадиол, в течение 6 месяцев способствует значительному улучшению состояния кожи и волос [1, 7–9]. Подтверждением вышесказанного являются проведенные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования у женщин с легкой и средней степенью тяжести папулопустулезных акне. Их результатом явилось то, что препарат Белара® оказался эффективнее, чем плацебо, и сопоставим по действию с контрацептивным препаратом, содержащим этинилэстрадиол/левоноргестрел [7, 8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности терапии угревых высыпаний разной степени тяжести при использовании комбинированного орального контрацептива Белара® и его влияния на показатели психологической адаптации женщин репродуктивного возраста.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 женщин в возрасте 18–45 лет, у которых на коже лица были угревые высыпания разной степени тяжести. Все женщины нуждались в надежной контрацепции и после врачебного консультирования выбрали КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата. На каждую женщину заполнялась специальная анкета, которая включала четыре раздела:

- вопросы о применении контрацептивных препаратов (использование контрацептивных средств ранее, интерес в предохранении от беременности с использованием гормонов на момент проведения консультирования и ожидаемые результаты применения комбинированных оральных контрацептивных средств);
- субъективная оценка состояния кожи лица (выраженность акне, оцениваемая в баллах (1–10 баллов), выраженность жирности кожи лица, оцениваемая в баллах (1–10 баллов));

- объективная оценка степени тяжести угревой болезни;
- вопросы о психологических адаптационных проблемах, связанных с наличием угревой болезни.

Данные анкетирования оценивались до назначения КОК, через 3 и 6 циклов приема контрацептива.

Степень тяжести угревой болезни определяли, используя классификацию Г. Плевинга и А. Клигмана. Учитывали количество комедонов, папул, пустул, степень секреции кожного сала (оценки жирности кожи) на основании объективного осмотра и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для субъективной оценки состояния кожи.

Пациентки применяли КОК Белара®, который относится к клинко-фармакологической группе монофазных пероральных контрацептивов с доказанными антиандрогенными свойствами. Одна таблетка препарата содержит 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата.

Все женщины были пролечены на основании подписанного ими информированного согласия на применение контрацептива Белара®, прием которого начинали с 1-го дня менструального цикла (МЦ) в течение 21 дня с перерывом 7 дней в течение 6 МЦ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 60 обследованных женщин 83,3% находились в возрастной группе от 18 до 35 лет, возраст старше 35 лет имели 16,7% пациенток.

Различные способы контрацепции в прошлом использовали 57 (95%) женщин. Из них: большинство – 41 женщина (68,3%) – применяли барьерные методы (презервативы); 4 – сочетали применение барьерной и внутриматочной контрацепции; 2 – барьерную и гормональную контрацепцию. Гормональную контрацепцию использовали 10 (16,7%) пациенток, внутриматочную – 3.

До начала приема КОК, содержащего хлормадинона ацетат и этинилэстрадиол, при оценке ВАШ умеренную степень выраженности угревых высыпаний (1–3 балла) имели 27 (45%) женщин; среднюю (4–7 баллов) – 24 (40%); тяжелую (8–10 баллов) – 9 (15%). Степень жирности кожи, согласно шкале ВАШ, умеренной степени выраженности (1–3 балла) имели 19 (31,7%) пациенток; средней – 31 (51,2%) женщина (4–7 баллов); 10 (16,7%) пациенток считали свою кожу очень жирной (8–10 баллов).

Согласно результатам анкетирования, на вопрос о том, препятствовала ли угревая болезнь ежедневной социальной жизни и/или общению с противоположным полом, только 22 (36,7%) женщины не отметили существенных проблем психологической и социальной адаптации. Большинство пациенток (42 женщины – 70%) испытывали психологическое и социальное беспокойство по поводу угревой болезни, они указали на такие состояния, как разочарование, раздражение и смущение, связанные с плохим состоянием кожи.

При осмотре у 7 (11,7%) пациенток не было выраженных высыпных элементов; у 10 (16,7%) отмечены только комедоны; у 23 (38,3%) – комедоны и пустулы в незначительном количестве (до 10 элементов); у 3 (5%) – более 10 элементов. Комедоны, папулы, пустулы и узлы (до 5 элементов) выявлены у 9 (15%) женщин; более 5 элементов – у 4 (6,7%). Таким образом, 93,3% женщин имели угревую сыпь той или иной степени выраженности.

Решение о применении препарата Белара® у 18 (30%) женщин связано исключительно с необходимостью применения контрацепции; у 20 (33,3%) пациенток –

с целью улучшения состояния кожи и волос, остальные 22 (36,7%) женщины были заинтересованы как в контрацептивном эффекте, так и улучшении состояния кожи и волос.

Через 3 и 6 циклов приема препарата анкетирование и осмотр проведены у всех обследованных женщин. До назначения Белары психологические проблемы испытывали 38% женщин. Через 12 недель выраженные психологические проблемы по поводу угревой болезни испытывали лишь 7 пациенток из 112, что составило 7%, через 24 недели все женщины отметили отсутствие у них психологических проблем.

До назначения Белары проблемы социальной адаптации вследствие угревой болезни имелись у 36 (60%) женщин. Проблемы социальной адаптации сохранились у 4 (6,7%) из 60 пациенток через 3 цикла приема препарата и у 1 (1,7%) – через 6 циклов.

Субъективная оценка степени выраженности угревой болезни также улучшилась с течением времени наблюдения. Так, большинство женщин через 3 и 6 месяцев отметили исчезновение высыпных элементов на коже лица: 35 (58,3%) – через 3 цикла и 52 (86,7%) – через 6 циклов.

По нашим данным, субъективная оценка степени выраженности жирности кожи также свидетельствует о значительном улучшении состояния кожи у большинства женщин на фоне приема Белары. Так, при осмотре 37 (61,6%) женщин через 3 цикла приема Белары и у 43 (71,7%) пациенток через 6 циклов отсутствовали высыпные элементы. У остальных оставались единичные или умеренные высыпные элементы. Через 3 цикла применения препарата и врачом, и пациентками отмечены улучшение состояния кожи и исчезновение угревых высыпаний соответственно в 58,3 и 61,6% случаев. Через 6 циклов использования препарата Белара® отмечены следующие показатели эффективности его действия на кожу при угревых высыпаниях: выздоровление отмечено пациентками в 86,7% случаев, врачом – в 71,7%. Улучшение состояния кожи и уменьшение количества высыпных элементов отметили 11,6% пациенток, врач зафиксировал улучшение у 15%. Отсутствие эффекта было выявлено врачом только в 3,3% случаев (2 женщины). Таким образом, и врач, и пациентка оценивали действие препарата Белара® на состояние кожи лица в основном сопоставимо.

Мы определяли также наличие побочных эффектов препарата и эмоциональное состояние пациенток. Побочные эффекты, такие как нагрубание молочных желез, прибавка массы тела на 1–2 кг, головная боль во время приема Белары, отметили 12 (20%) женщин через 3 цикла и 2 (3,3%) – через 6 циклов.

Либи́до не изменилось через 3 и 6 МЦ соответственно у 48 (80%) и 50 (83,3%) женщин. У 9 (15%) пациенток через 3 цикла приема Белары и 11 (18,3%) женщин через 6 циклов отмечено повышение либи́до. Снижение либи́до имели 3 женщины (5%) через 3 МЦ и ни одна – через 6 МЦ.

Большинство пациенток были полностью удовлетворены контрацептивным препаратом: 47 (78,3%) – через 3 цикла приема препарата и 54 (90%) – через 6 циклов. Что касается эмоционального состояния женщин, улучшение отмечали 20 (33,3%) женщин уже через 3 цикла приема Белары и 29 (48,34%) – через 6 циклов.

Результаты проведенного нами исследования совпадают с данными открытого проспективного одноцентрового исследования IV фазы, целью которого было изучение влияния орального контрацептива, содержащего хлормадинона ацетат

и этинилэстрадиол (Белара®), на состояние склонной к акне кожи лица у здоровых пациенток в возрасте 18–37 лет [9]. Авторы работы в двух возрастных группах – 18–27 лет и 28–37 лет – регистрировали количественные параметры угревой сыпи, определяли pH и уровень липидов кожи. Белару назначали по аналогичной схеме (21 день приема с 7-дневным перерывом), контрольные исследования проводили через 3 и 6 месяцев.

Было зафиксировано существенное улучшение состояния кожи лица через 3 и 6 МЦ приема препарата. Количество папул, пустул значительно снизилось, уменьшилась жирность кожи, статистически достоверно уменьшился размер пор. Кроме того, произошла нормализация окислительно-восстановительного потенциала поверхности кожи с улучшением функции эпидермального барьера, что подтверждалось уменьшением трансэпидермальной потери влаги с поверхности кожи лба. При этом существенно уменьшилось содержание липидов поверхности кожи лба, причем более значительно в возрастной группе 28–37 лет.

По данным ряда авторов, при лечении акне клиническая эффективность комбинированных гормональных препаратов с хлормадинона ацетатом сопоставима с эффективностью ципротерона ацетата [7, 10–12]. Еще одно опубликованное исследование, свидетельствующее об эффективности хлормадинона ацетата в сочетании с этинилэстрадиолом, было включено в метаанализ в Кокрановской базе [13].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированный оральный контрацептив Белара®, содержащий в своем составе этинилэстрадиол и хлормадинона ацетат, эффективно улучшает состояние кожи у пациенток с акне, обладает хорошей переносимостью и устраняет в этой связи психологическую дезадаптацию, что дает возможность рекомендовать этот препарат для широкого использования в повседневной клинической практике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shestakova I., Bril' Iu. (2014) Zhenskies androgeny: ishchem zolotuiu seredinu. *StatusPrezens*, vol. 4, no 21, pp. 55–60. (in Russian)
2. Zouboulis C.C. (2004) The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones*, vol. 3, no 1, pp. 9–26.
3. Rosenfield R.L., Deplewski D. (1995) Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit. *Am J Med*, vol. 98, no 1A, pp. 80–88.
4. Huber J.C., Heskamp M.L., Schramm G.A. (2008) Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies. *Clin Drug Invest*, vol. 28, no 12, pp. 783–91.
5. Térouanne B., Paris F., Servant N. (2002) Evidence that chlormadinone acetate exhibits antiandrogenic activity in androgen-dependent cell line. *Mol Cell Endocrinol*, vol. 198, no 1–2, pp. 143–147.
6. Zahradnik H., Goldberg J., Andreas J. (1998) Efficacy and safety of the new anti-androgenic oral contraceptive Belara. *Contraception*, vol. 57, pp. 103–109.
7. Guerra-Tapia A., Sancho P.B. (2011) Ethinylestradiol/Chlormadinone acetate: dermatological benefits. *Am J Clin Dermatol*, vol. 12, suppl. 1, pp. 3–11.
8. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M. (2012) Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004425.
9. Kerschmer M., Reuther T., Bayhammer J., Schramm G. (2008) Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone and ethinylestradiol on acne-prone skin of women of different age groups: an open-label, single-centre, phase IV study. *Clin Drug Invest*, vol. 28, no 11, pp. 703–711.
10. Schramm G., Steffens D. (2002) Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0,03 mg (Belara®). Results of a postmarketing surveillance study. *Clin Drug Invest*, vol. 22, pp. 221–231.
11. Schramm G., Steffens D.F. (2003) 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception*, vol. 67, pp. 305–312.
12. Zahradnik H.P., Hanjalic-Beck A. (2008) Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) – an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception*, vol. 77, pp. 337–43.
13. Worret I., Arp W., Zahradnik H.P. (2001) Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology*, vol. 203, no 1, pp. 38–44.