



Иванишкина-Кудина О.Л.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Хлормадинона ацетат: баланс контрацептивного и лечебного эффектов в гинекологии молодого возраста

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.09.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: oxana.kudina@gmail.com

Резюме

Распространенность гиперандрогении на фоне нарушений менструального цикла, дисменореи среди женщин молодого возраста и подростков крайне высока. Своевременная диагностика позволяет выбрать обоснованную патогенетическую терапию, которая поможет совместить высокую контрацептивную эффективность с одновременно максимально широким использованием лечебных эффектов прогестеронового компонента контрацептивных препаратов и при этом снизить нежелательные медикаментозные и гормональные нагрузки при длительной терапии заболевания.

В проведенном нами исследовании установлены высокий терапевтический и контрацептивный эффект, достоверная коррекция клинико-лабораторных проявлений эндокринопатий и гиперандрогенных состояний у девочек-подростков и молодых женщин при назначении препарата Белара, содержащего 2 мг хлормадинона ацетата и 30 мкг этинилэстрадиола.

Ключевые слова: гиперандрогения, нарушения менструального цикла, дисменорея, ранний репродуктивный возраст, комбинированные оральные контрацептивы, хлормадинона ацетат

Ivanishkina-Kudina O.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Chloramdinone Acetate: Balance of Contraceptive and Therapeutic Effects in Adolescence and Early Reproductive Age

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.09.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: oxana.kudina@gmail.com

Abstract

The prevalence of hyperandrogenism against the background of menstrual disorders, dysmenorrhea among young women and adolescents is extremely high. Timely diagnosis allows you to choose a reasonable pathogenetic therapy that will allow you to combine high contraceptive efficacy and at the same time make the most of the therapeutic effects of the progesterone component of contraceptive drugs and at the same time reduce unwanted drug and hormonal loads during long-term therapy of the disease.

Our study established a high therapeutic and contraceptive effect, a reliable correction of clinical and laboratory manifestations of endocrinopathies and hyperandrogenic conditions in adolescent girls and young women when prescribing the drug Belara containing 2 mg of chloramdinone acetate and 30 mcg of ethinyl estradiol.

Keywords: hyperandrogenism, menstrual disorders, dysmenorrhea, menstrual disorders, early reproductive age, combined oral contraceptives, chloramdinone acetate

■ ВВЕДЕНИЕ

Гиперандрогения – очень частая эндокринопатия, встречающаяся в практике гинеколога, особенно при работе с молодыми женщинами. Нарушения менструального цикла на фоне тяжело протекающего ювенильного акне, признаков СПКЯ, других патологических изменений репродуктивной сферы нередко отходят в сознании молодой пациентки на второй план. Клинические проявления гиперандрогенных состояний могут быть довольно неприятными визуально и часто влияют на самооценку наших пациентов, вызывают психологические трудности, у подростков нередко нарушается элемент социализации в обществе сверстников. Попытки самостоятельно прибегать к методам жесткой диеты и ограничительному пищевому поведению, усиленным косметологическим процедурам часто не приносят желаемого результата и еще больше ухудшают психологическое состояние, параллельно оказывая негативное влияние на соматическое здоровье. В значительном проценте случаев молодые женщины изначально бывают негативно настроены на стартовую терапию гормональными препаратами.

Оральные контрацептивы, которые часто рассматриваются женщинами только как метод контрацепции, оказываются очень полезными в таких условиях и

предлагают целый ряд неконтрацептивных, лечебных преимуществ для здоровья. При должном патогенетическом обосновании, подкрепленном лабораторными исследованиями (общеклиническими анализами, исследованием уровня половых гормонов), они становятся все более популярными у женщин с высоким уровнем андрогенов, при этом оказывая положительное воздействие на менструальную боль и объем кровопотери во время менструации, регулярность менструального цикла.

Гиперандрогения может быть вызвана различными нозологическими причинами: например, синдромом поликистозных яичников, ожирением, синдромом Кушинга, яичниками, секретирующими андрогены, опухолями надпочечников, гиперплазией надпочечников, печеночной недостаточностью. Наиболее распространенными симптомами, связанными с более высоким популяционно уровнем андрогенов, являются гирсутизм и акне. Согласно эпидемиологическим данным, гирсутизмом страдают около 5–15%, а акне – около 6–55% женщин.

Одновременно с гиперандрогенией жалобы на нарушение менструального цикла и дисменорею также широко распространены среди подростков и молодых женщин. Сочетание этих патологий отмечается, по данным разных авторов, в 37–76%. Другой полюс этой проблемы состоит в том, что часто подростки и их родители, молодые женщины занимаются самолечением и при этом не воспринимают внешние дерматологические и косметологические проблемы как проблемы, непосредственно связанные с состоянием эндокринного и гинекологического здоровья, считая их временными, проходящими, не обращаются за медицинской помощью, что впоследствии может усугублять патогенетическую патологическую цепочку эндокринопатий, приводя в дальнейшем к развитию стойких репродуктивных нарушений вплоть до проблем с фертильностью и вынашиванием беременности.

В то же время для значительной части этих пациенток, которые молоды и ведут активную сексуальную жизнь, актуальным является вопрос безопасной и высокоэффективной контрацепции, и как раз обоснованный выбор комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может быть подходящим путем для лечения пациентов, которые не хотят забеременеть в ближайшее время. Сегодня нет сомнений в лечебных преимуществах КОК, которые обладают способностью подавлять овуляцию и рост ткани эндометрия, тем самым уменьшая объем менструальной жидкости и секрецию простагландинов с последующим снижением внутриматочного давления и спазмов матки, что облегчает первичную дисменорею у большинства пациентов, их роли в долгосрочной профилактике онкологической гинекологической патологии и развитии заболеваний гиперпролиферативного характера.

Механизм развития гиперандрогенных состояний хорошо изучен. Физиологически андрогены отвечают за регуляцию роста волос, выработку и секрецию гонадотропинов, заживление ран и формирование кожного барьера. Патогенез акне и гирсутизма при гиперандрогении связан с сальными железами, их гиперпродукцией кожного сала, волосными фолликулами и ферментативными реакциями в них. Андрогены превращаются в дигидротестостерон (ДГТ), который имеет в 5–10 раз большее сродство к андрогенным рецепторам, чем тестостерон.

Роль андрогенов, их повышенного синтеза в организме в развитии и длительном течении ювенильных акне не оспаривается. Однако важно понимание целостности проблемы, когда дерматологические и эндокринологические проблемы существуют одновременно с нарушениями менструального цикла, являясь взаимосвязанными в

плане таргетности назначаемой терапии. Поэтому представляется оправданным использование препаратов, снижающих уровень мужских гормонов, для облегчения этих жалоб.

На данный момент известно два типа оральных контрацептивов: комбинированные и только прогестиновые. Комбинированные гормональные контрацептивы с высокоселективным прогестероном, обладающим антиандрогенным действием, очень эффективны при кожных проявлениях и оказывают положительное влияние на менструальный цикл, тогда как чисто прогестиновые контрацептивы могут даже ухудшить состояние кожи.

Главным вопросом практикующего врача-гинеколога является патогенетическое обоснование и подбор препарата КОК, основываясь на балансе его лечебного и контрацептивного действий, возможных побочных проявлениях и ограничениях, особенно при длительном приеме, рисках, а также (что крайне важно для прогноза и приверженности лечению!) ожиданиях женщиной эффекта от назначенного лечения.

Одним из видов оральных контрацептивов являются антиандрогенные оральные контрацептивы. Это комбинированные гормональные контрацептивы, состоящие из двух компонентов: эстрогена и прогестагена. Механизм действия этих препаратов направлен на снижение уровня андрогенов четырьмя способами. Во-первых, угнетение секреции гонадотропинов, преимущественно лютеинизирующего гормона (ЛГ). Этот механизм является основной причиной использования антиандрогенных таблеток при гиперандрогении яичников, особенно при гипертекозе. Затем эти препараты увеличивают синтез в печени глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к повышению уровня связанных андрогенов и снижению уровня биологически активных мужских гормонов. Кроме того, они снижают синтез андрогенов надпочечниками и, наконец, снижают активность рецепторов андрогенов.

Антиандрогенные комбинированные препараты можно разделить на четыре группы в зависимости от типа гестагена: дроспиренон, хлормадион, ципротерон и диеногест.

Каждый из вышепредставленных препаратов имеет свою оригинальную патогенетическую нишу в терапевтическом арсенале врача-эндокринолога и гинеколога.

Хлормадинона ацетат. Хлормадинона ацетат (ХМА) является одной из производных форм прогестерона. Хлормадион обладает антиандрогенными свойствами. Его действие основано на способности замещать андрогены на специфических рецепторах, предотвращая и ослабляя эффект эндогенных и экзогенных андрогенов.

Системная биодоступность хлормадинона ацетата высокая, поскольку он не подвергается первичному метаболизму в печени, что особенно важно при назначении данного варианта терапии на длительный (от 6 месяцев для достижения необходимого эффекта) срок у молодых женщин с метаболическими нарушениями, особенностями пищевого поведения и побочными явлениями, которые возникали в виде тошноты при предыдущих медикаментозных попытках.

Более 95% хлормадинона ацетата связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. Хлормадинона ацетат не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны, или с глобулином, связывающим кортизол. Исследования показали его высокую эффективность в лечении акне по сравнению с другими антиандрогенными гормональными таблетками. Применение хлормадинона ацетата в сочетании с низкими дозами этинилэстрадиола (ЭЭ) в качестве КОК оказывает

положительное влияние на регуляцию менструального цикла, терапию дисменореи у молодых женщин с дерматологическими проблемами.

Ретроспективно мы провели исследование группы молодых женщин, у которых применялся хлормадинона ацетат в составе препарата Белара с целью коррекции нарушений менструального цикла и проявлений эндокринологических нарушений: гиперандрогения, акне различной степени тяжести, стигмы СПКЯ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность хлормадинона ацетата в сочетании с этинилэстрадиолом в терапии эндокринных нарушений у девочек-подростков и молодых женщин.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ЛУ г. Минска с участием врачей – детских гинекологов женских консультаций, кафедры акушерства и гинекологии и профессорско-преподавательского центра БелМАПО, 2-й ГДКБ г. Минска в период с 2019 по 2021 г. Необходимо отметить, что данное исследование проводилось в период COVID-19-пандемии, когда вынужденно имели место «условно-контролируемые» приемы, были ограничены некоторые возможности лабораторно-инструментального сопровождения пациенток, но при этом требовалось лечебное участие. В исследовании приняли добровольное участие 35 девочек-подростков и молодых женщин в возрасте 14–24 лет (до 18 лет – с согласия их представителей), обратившихся за медицинской помощью к гинекологу по поводу эндокринных нарушений репродуктивной системы с подтвержденным впоследствии клинически и лабораторно диагнозом.

В ходе клинических наблюдений определяли характер изменений кожных покровов, наличия акне, гирсутизма, массы тела, отеков, особенностей менструальной функции.

У всех пациенток был определен гормональный фон: содержание в крови тестостерона, пролактина (ПРЛ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) и тиреотропного (ТТГ) гормонов, антимюллера гормона.

Исследование содержания гормонов в крови определялось по возможности трехкратно: до начала приема препаратов, через 3 и 6 месяцев их использования.

Пациентки распределились следующим образом: 1-я группа с доминирующим синдромом дисменореи – 8 пациенток, 2-я группа с НМЦ – 30, 3-я группа со стигмами СПКЯ – 12 пациенток, 4-я группа с кожными проявлениями гиперандрогении – 31 пациентка. У всех 35 женщин наблюдалось сочетание одного или нескольких патологических состояний.

Отдельно учитывались: фенотип – 1 – среднесбалансированный, 2 – эстрогенный, 3 – андрогенный, анамнез (гиперандрогенные состояния у родителей, в том числе только в пубертатном периоде) и наличие генетических конституциональных особенностей подростков, особенности диеты и пищевого поведения, предыдущие терапевтические попытки и их результативность.

Для обоснования терапевтической тактики использовались протоколы и стандарты в акушерстве и гинекологии МЗ Республики Беларусь, рекомендации ведущих международных экспертов, Рекомендации EURAPAG.

При выборе и обосновании гормонального препарата первой линии терапии должны учитываться следующие показатели:

- наличие и тяжесть гинекологических нарушений, проявления дисменореи;
- тяжесть гиперандрогении;
- выраженность дерматологических изменений;
- ограничения в приеме препарата по соматической патологии (наличие заболеваний ЖКТ, коагулопатии и другие нарушения свертываемости крови, другие хронические заболевания);
- минимальная печеночная трансформация препарата;
- высокая аффинность к тканям-мишеням;
- длительность терапии;
- нуждаемость в контрацептивном эффекте;
- психологическая приверженность терапии;
- данные гормонального обследования;
- УЗИ органов малого таза.

С целью коррекции эндокринных нарушений в исследовании использовалась контрацептивная схема комбинированных оральных контрацептивов: действующее вещество хлормадинона ацетат в составе препарата Белара (2 мг ХМА / 30 мкг этинилэстрадиола) назначали с первого дня цикла по 1 таблетке в сутки в течение 21 дня с 7-дневным перерывом, курс лечения составил 6–9, максимально 18 месяцев.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что у всех девочек помимо основных жалоб была выявлена лабильность настроения – у 33 (92,4%), у 20 (57,7%) – проявления гиперандрогении в виде наличия акне, повышенной жирности кожи, волос и оволосения лица, у 22 (62,8%) – нарушения менструального цикла в виде нерегулярных, продолжительных и обильных менструаций, 15 (42,8%) – повышенная масса тела; болезненные менструации, плохо купируемые НПВС, отмечались у 17 (48,3%).

При изучении состояния гормонального фона в период обращения за медицинской помощью у 20 (57,7%) подростков выявлено повышенное содержание в крови: тестостерона, в среднем достигающего уровня $1,8 \text{ мМЕ/л} \pm 0,02$, у 9 (25,4%) девочек – пролактина, у 24 нарушено соотношение. Обращал на себя внимание и АМГ – у 25 девочек он был в пределах 11,7–18,4 нг/мл, что говорило о его повышенном уровне и возможности и необходимости использовать его как лабораторный маркер эндокринного состояния, даже при отсутствии клинических проявлений СПКЯ.

Подбор препарата проводился с учетом указанных выше обоснований. Отдельное внимание, на наш взгляд, врач должен уделить психологической составляющей обоснования применения гормональной терапии.

Вышеперечисленные сочетания болезненных менструаций с нарушениями менструального цикла по типу гипер-, олиго-, полименореи с гиперандрогеническими проявлениями являются показанием для назначения монофазного гормонального контрацептива с превалирующими антиандрогенными свойствами – препарата Белара, в состав которого входит этинилэстрадиол 30 мкг и хлормадинона ацетат 2 мг.

Белара® – комбинированный пероральный низкодозированный контрацептивный препарат (КОК).

Непосредственно контрацептивный эффект комбинации хлормадинон + этинилэстрадиол осуществляется посредством взаимодополняющих механизмов: подавление овуляции, повышение вязкости секрета шейки матки (в результате чего затрудняется прохождение сперматозоидов через цервикальный канал), пролиферации и секреторной трансформации эндометрия (препятствующих имплантации оплодотворенной яйцеклетки).

Входящий в состав препарата гестаген хлормадинон обладает антиандрогенными свойствами. Его действие основано на способности замещать андрогены на специфических рецепторах, предотвращая и ослабляя эффект эндогенных и экзогенных андрогенов.

Системная биодоступность хлормадинона ацетата высокая, поскольку он не подвергается первичному метаболизму в печени, что особенно важно при назначении данного варианта терапии на длительный (от 6 месяцев для достижения необходимого эффекта) срок у молодых женщин с метаболическими нарушениями, особенностями пищевого поведения и побочными явлениями, которые возникали в виде тошноты при предыдущих медикаментозных попытках.

Более 95% хлормадинона ацетата связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. Хлормадинона ацетат не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны, или с глобулином, связывающим кортизол, и поэтому не оказывает влияние на артериальное давление и не вызывает, как правило, осложнений в виде головных болей или других нейровегетативных проявлений. Тем не менее при назначении данного препарата надо прогнозировать и учитывать вероятные риски по развитию тромботических осложнений.

У девочек каждой группы учитывалось наличие коморбидной патологии, метаболического синдрома, периодичности и чувствительности болевых проявлений к НПВС, ультразвуковые маркеры сканирования органов малого таза: объем и размеры яичников, наличие включений и их характеристики, толщина эндометрия в разные фазы цикла (по возможности). Препарат назначался в контрацептивном режиме предпочтительнее с 1-го дня, но иногда с 5-го дня менструального цикла длительностью 3–6 или 9 месяцев.

После приема Белары уже в первые 3 месяца большинство пациенток отмечали ключевые изменения:

- 1) нормализация ритма менструации – 27 (77,1%);
- 2) уменьшение выраженности болевого синдрома во время менструации – 26 (75,6%);
- 3) снижение жирности кожи и сальности волос – 19 (54,2%);
- 4) уменьшение потливости – 7 (23,3%);
- 5) значительно снизилось количество высыпаний на лице и других андрогензависимых участках тела – 15 (42,8%).

Все 35 молодых женщин отметили хорошую переносимость препарата, отсутствие побочных проявлений. Большинство пациенток, 29 (82%), обратили внимание на положительное влияние в плане психоэмоционального статуса – улучшение сна, уменьшение раздражительности.

У 17 (48,5,7%) женщин изначально преобладали метаболические нарушения, у 19 (48,6%) – в умеренной степени были проявления акне и гирсутизма, у 31 (88,6%) – лабильность психики.

В процессе терапии лабораторно подтвердилось снижение уровня тестостерона у 20 (57,7%) девочек, у которых исходно было повышено содержание в крови тестостерона при средних показателях $2,1 \pm 0,04$, снизившееся до $1,7 \pm 0,04$ через 3 месяца и до $1,4 \pm 0,1$ – через 6 месяцев у 14 пациенток.

У 19 (54,0%) девочек нормализовалось соотношение ЛГ/ФСГ. Изначально было повышено содержание ЛГ в среднем до 12,3 мМЕ/мл и у 11 (22,9%) – ФСГ до уровня 4,8 мМЕ/мл, за счет чего было нарушено соотношение ЛГ/ФСГ.

Через 6 месяцев приема у 32 пациенток диспропорция ЛГ/ФСГ была полностью сглажена.

Через 3 месяца приема акне уменьшились (выраженно исчезли) у 13 (37,5%), а через 6 месяцев – у всех пациенток.

Менструальный цикл стал регулярным, по 3–7 дней и безболезненным у всех 35 (100%) девочек.

Отдельно девушки и женщины (все 35) обратили внимание на значимое уменьшение отечности, особенно в предменструальный период, проявлений масталгии и мастодинии.

За 18 месяцев приема (максимально) ни одна пациентка не отметила колебаний или прибавки в массе тела, увеличения аппетита, что положительным образом сказалось на приверженности терапии, так как изначально именно фобии по поводу возможной прибавки массы тела, особенно у пациенток с метаболическими нарушениями, являются мощным отпугивающим фактором.

Ни одна девушка самостоятельно не прекратила прием препарата и не высказала пожелание продолжить прием КОК в последующем.

Влияние на непосредственно гиперандрогенные проявления: жалобы на себорею у 28 (80,3%) исчезли полностью к 6-му месяцу терапии, акне (легкой, средней и тяжелой степени) – у 35 (100%) к 9-му месяцу терапии, проявления гирсутизма явно снизились у 12 (34,2%) уже к 3-му месяцу приема.

Акне после 3-месячного приема КОК перестали беспокоить 75% девочек, а после 6-месячного курса остались симптомы только у 2 (5,79%) пациенток с первоначально тяжелой степенью клинических проявлений, которые продолжили терапию.

УЗ-данные мониторинга органов малого таза (с учетом возможности и доступности в период COVID-пандемии):

- нормализация и стабильность М-Эхо максимально до 3–4 мм в первые 5–7 дней МЦ и до 12–15 мм на 19–21-й дни МЦ;
- уменьшение изначального объема яичников и количества моноразмерных фолликулярных включений через 3 месяца терапии.

Отдельно мы проанализировали группу пациенток, у которой на фоне гиперандрогении нередко констатировались эпизоды полименореи и аномальных маточных кровотечений – 15 пациенток.

Средний возраст в группе исследования составил $15,7 \pm 2,1$ года. В их числе 11 (73,3%) пациенток были с отягощенным экстрагенитальным анамнезом (нарушения жирового обмена, метаболический синдром, СПКЯ, гиперандрогенические состояния подросткового периода).

Продолжительность заболевания (из анамнеза) – от 6 месяцев до 2 лет.

У 14 девочек (70,5%) эпизод(-ы) аномального маточного кровотечения произошли на фоне относительно регулярного менструального цикла, при этом ни одна из них не отмечала причинно-следственной связи с каким-либо экзогенным фактором или стрессовым воздействием, обострением хронического заболевания, изменением режима стандартной терапии, резким изменением образа жизни или питания.

Проявления анемии ($Hb < 100$ г/л) выявлены у 10 пациенток (66,6%), при этом 7 из этих 15 пациенток с анемией (почти 50%) – это девочки с длительным, более 2 недель, характером заболевания, что свидетельствует о высоком риске и однозначной связи развития анемии у женщин с длительной менструальной потерей крови.

Пятнадцать пациенток (100%) обращали внимание на затяжной характер менструации – более 8 дней, депрессивное настроение, повышенную тревожность (у 13 пациенток), утомляемость и ухудшение состояния кожи (интенсивность высыпаний акне у всех 15 молодых женщин) во вторую фазу менструального цикла.

В гормональном статусе пациенток обратило на себя внимание повышение уровня тестостерона – $1,55\text{--}2,37$ нмоль/л, что выше среднестатистического возрастного интервала $0,36\text{--}1,54$ нмоль/л.

Из значимых изменений также обращало на себя внимание наличие гиперэстрогении на фоне нормальных уровней ЛГ и ФСГ: концентрация эстрадиола в плазме крови у 11 пациенток в группе исследования составила от 568,0 до 788,0 пмоль/л.

Важным клиническим и диагностическим маркером является эхографическое исследование органов малого таза, особенно в условиях, когда нет возможности полноценного лабораторного исследования параметров крови (COVID-пандемия), кроме того, исследование М-Эхо является отправной точкой для определения режима и метода гемостаза, а также маркером адекватности терапии. Толщина эндометрия на момент кровотечения колебалась, в среднем $1,2 \pm 0,7$ см, при этом у 53,3% (8 человек) М-Эхо было от 1,4 см, что говорит о высокой склонности к развитию гиперпластических процессов в эндометрии.

Поскольку в этой группе пациенток не было необходимости назначать гормональный гемостаз высокими дозами, в комплексной терапии им был назначен препарат Белара, учитывая наличие гиперандрогенных проявлений, в контрацептивном режиме на 3–6–9 мес. При назначении учитывались данные общеклинических обследований, отсутствие противопоказаний и минимальные риски тромботических осложнений.

Уменьшение и прекращение выделений в первый месяц приема к 5–10-му дню отметили 13 пациенток (86,6%), во второй месяц – 15 (100%). Хорошая переносимость препарата без побочных эффектов была у всех 15 пациенток. Интенсивность менструальноподобной реакции до умеренной к 3-му месяцу приема снизилась у 9 (60%) пациенток, до незначительной у 3 (20%). К 6 месяцам приема 15 (100%) пациенток отметили нормализацию выделений и цикличность. 11 (73,3%) молодых женщин после нормализации менструального цикла решили продолжить прием препарата еще в течение 3–6 месяцев. Все 15 пациенток отметили улучшение общего состояния, настроения, сна. 13 женщин (86,6%) отметили снижение интенсивности кожных высыпаний и проявлений предменструального синдрома. Результаты этой группы подтверждают данные об анксиолитическом, антидепрессивном, анальгезирующем действии хлормадинона ацетата в составе препарата Белара и его положительном

влиянии на регуляцию менструального цикла и снижение интенсивности менструальноподобных выделений.

Таким образом, можно сделать вывод, что общее состояние девочек, принимавших Белару, 100%-но улучшилось. Контрацептивный эффект, который требовался 13 пациенткам, был абсолютный. При этом исчезли симптомы психоэмоциональной лабильности, отеки, масталгии и мастодинии, уменьшились проявления акне, себореи и гирсутизма, что позволило пациенткам с оптимизмом продолжать лечение в последующем. Во время приема препарата доказанно отсутствовало влияние на массу тела, чем достигался максимальный комплаенс.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Арсенал контрацептивных препаратов с активными прогестеронами в гинекологии сегодня очень широк. Выбор препарата, даже с зарекомендованным терапевтическим эффектом, ни в коем случае не должен быть обезличенным: необходимо брать во внимание широкий спектр показаний, противопоказаний, учитывать генетические и конституциональные особенности, семейный анамнез, фенотип и психоэмоциональный фон женщины, особенно подростка, его приверженность терапии. Лечащий врач должен обязательно понимать приоритеты женщины и первоочередность целей, которых старается достичь. Зачастую у молодых женщин косметические и дерматологические проблемы выходят на первое, более значимое место перед необходимостью простого регулирования менструального цикла, и это тоже надо учитывать. Выраженность клинического эффекта в первые месяцы приема, даже уменьшение или исчезновение не столь важных, на наш профессиональный взгляд, симптомов, как себорея, потливость, количество акне, могут сыграть ключевую роль в желании женщины продолжать лечение. Наличие контрацептивного эффекта дает ей дополнительную уверенность и наряду с лечебными эффектами препарата профилактирует репродуктивные нарушения, повышает ее шансы на здоровую запланированную беременность в последующем.

Препарат Белара, содержащий 2 мг ХМА / 0,3 мг ЭЭ, необходимо назначать с учетом соматического здоровья молодой женщины с критериями исключения, ограниченными лицензированными противопоказаниями, как указано в инструкции по применению Белары. Препарат Белара можно рекомендовать как препарат первого выбора у молодых женщин, которые нуждаются в терапии нарушений менструального цикла на фоне проявлений гиперандрогении, а также у пациенток со склонностью к гиперпластическим процессам на фоне гиперандрогении и эпизодами полименореи и аномальными маточными кровотечениями, позволяя полностью сохранять баланс между контрацептивными и терапевтическими возможностями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Uvarova E. *Physiology and pathology of the corpus luteum during puberty. Gestagens from puberty to menopause in women*. M., 2008.
2. Uvarova E. *Pediatric and adolescent gynecology: A guide for doctors*. M.: Littera. 2008;384 p.
3. Uvarova E., Grigorenko Yu. Principles of examination of teenage girls with menstrual irregularities due to polycystic ovaries. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2009;6:23–30.
4. Uvarova E., Grigorenko Yu. The effectiveness of gestagen containing drugs test in examining adolescents with oligo- and amenorrhea. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2010;3:29–35.
5. Fuchs A., Matonog A., Sieradzka P., Pilarska J., Hauzer A. *Anti-androgenic therapy in young patients and its impact on intensity of hirsutism, acne, menstrual pain intensity and sexuality – a preliminary study*.

6. Savelyeva G., Sukhikh G., Serov V., Manukhin I., Radzinsky V. (eds) *Ginekologiya. National guideline. 2nd ed.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017; 1048 p. (in Russian)
7. Management of acne vulgaris and hirsutism in women of reproductive and late reproductive age. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(1):1–4. doi: 10.5114/pm.2018.74895
8. Randall V.A. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther*. 2008;21(5):314–328. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00214.x
9. Ceruti J.M., Leirós G.J., Balañá M.E. Androgens and androgen receptor ac- tion in skin and hair follicles. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;465:122–133. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.009
10. Schramm G.A.K., Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception*. 2011;84(4):390–401. doi: 10.1016/j.contraception.2011.03.024
11. Jaisamram U., Santibenchakul S. A comparison of combined oral contra- ceptives containing chlormadinone acetate versus drospirenone for the treatment of acne and dysmenorrhea: a randomized trial. *Contracept Reprod Med*. 2018;3:5. doi: 10.1186/s40834-018-0058-9
12. Bezemer I.D., Smits E., Penning-van Beest F.J.A., et al. Thrombotic risk minimization for Diane-35 and generics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(11):1411–1417. doi: 10.1002/pds.4319
13. Chandra A., Rho A. Mi, Jeong K., et al. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(1):111–117. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.111
14. Andres M. de Paula, Lopes L.A., Baracat E.C., et al. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(3):523–529. doi: 10.1007/s00404-015-3681-6
15. Plu-Bureau G., Hugon-Rodin J., Raccah-Tebeke B. Hormonal contraception and vascular risk. *Rev Prat*. 2018;68(4):394–400.
16. Lumezi B.G., Berisha V.L., Pupovci H.L., et al. Grading of hirsutism based on the Ferriman-Gallwey scoring system in Kosovar women. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(6):631–635. doi: 10.5114/ada.2018.77615
17. Tay C.T., Teede H.J., Hill B., et al. Increased prevalence of eating disorders, low self-esteem, and psychological distress in women with polycystic ovary syndrome: a community-based cohort study. *Fertil Steril*. 2019;112(2):353–361. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.027
18. Amir M., Bidhendi Yarandi R., Nahidi F., et al. The relationship between clinical and biochemical characteristics and quality of life in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 2019;90(1):129–137.
19. Alexiou E., Hatziaelaki E., Pergialiotis V., et al. Hyperandrogenemia in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and association with body mass index. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017;29(3):105–111. doi: 10.1515/hmbci-2016-0047
20. Rosenfield R.L., Mortensen M., Wroblewski K., et al. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3138–3146. doi: 10.1093/humrep/der291
21. Georgopoulos N.A., Papadakis E., Armeni A.K., et al. Elevated serum an- drostenedione is associated with a more severe phenotype in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones (Athens)*. 2014;13(2):213–221. doi: 10.1007/BF03401335
22. Scherthaner-Reiter M.H., Baumgartner-Parzer S., Egarter H.C., et al. Influence of Genotype and Hyperandrogenism on Sexual Function in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Sex Med*. 2019 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.07.009
23. Caruso S., Rugolo S., Agnello C., et al. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadi- none acetate. *J Sex Med*. 2009;6(12):3376–3384. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01529.x
24. Matteson K.A., Raker C.A., Clark M.A., Frick K.D. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013;22(11):959–65.
25. ACOG Committee Opinion: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol*. 2018.
26. Shah D.K., Missmer S.A. Scientific investigation of Endometriosis in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24:18.
27. Schindler A.E. Progestational effects of dydrogester- one in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*. 2009;65(Suppl 1):3–11.
28. Sinai N., Plumb K., Cotton L. et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extend of disease. *Fertil Steril*. 2008;89:538.
29. Sandoğan E. Endometriosis in teenagers *Womens Health (Lond Engl)*. 2015 [Epub ahead of print].
30. Roger P. Smith, et al. *Managing dysmenorrhea, Contemporary OB/GYN*. 2015.
31. Kim, Soo Ah, Kim, Suk Jin, Um, Mi Jung et al. Effects of dienogest for dysmenorrhea associated with endometriosis. *Gynecological Endocrinology*. 2016;suppl.1(32):108.
32. Jong-Wook Seo, Dong-Yun Lee, Byung-Koo Yoon, DooSeok Choi. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;212:9–12.
33. Thomas Strowitzki, Thomas Faustmann, Christoph Gerlinger et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health*. 2015;7:393–401.