

КОМБИНИРАНИ ОРАЛНИ ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ С АНТИАНДРОГЕНЕН ЕФЕКТ



Хиперандрогенизмът (ХА) при жените се среща все по-често и може да се асоциира със сериозни репродуктивни проблеми, повишен риск от СС и метаболитни заболявания, както и с психологически проблеми. С най-висока честота и най-голямо значение за практиката е ХА при PCOS. Разгледан е механизъмът на действие на КОХК и антиандрогенният ефект на различни прогестини, респективно контрацептивни препарати. Дадени са съвети за практиката.



**г-р Георги
Борисов Коларов**

Частна практика,
гр. София

Комбинираните орални хормонални контрацептиви (КОХК) се появяват на фармацевтичния пазар в началото на 60^{те} години на миналия век. Основната им цел е била ефективно потискане на овулацията, поради което те са съдържали високи дози стероидни хормони. Много бързо става ясно, че ефектът им може да се реализира със значително по-малко хормони и се оформя първата тенденция в развитието на съвременната комбинирана орална хормонална контрацепция – намаляване на гозата и реализиране на оптимален ефект с минимална стероидна гоза. Втората тенденция е промяна в качеството на

използваните хормони. При естрогенната компонента се започна с местранол и етинилестрадиол (ЕЕ), мина се през естрадиол валерат (Е2V) и естрадиол (Е2) и се стигна до естетрол (Е4). Начало на прогестиновата компонента постави норетистерон ацетатът, след което се премина през няколко поколения прогестини, за да се стигне до четвъртото – дроспиренон, диеногест, номегестрол ацетат, използвани най-често в съвременните КОХК. Третата тенденция е свързана с търсенето на допълнителни здравни ползи освен контрацептивния ефект – регулиране на МЦ, намаляване количеството на отпадно кър-

вене, намаляване на риска от развитие на ендометриален и овариален карцином и др. Сигурният контрацептивен ефект и допълнителните здравни ползи доведоха до широко използване на КОХК, като според данни на ООН 151 000 000 жени по света всеки ден приемат своето „хапче“ с контрацептивна и/или терапевтична цел⁽¹⁾.

Една от най-важните допълнителни здравни ползи на КОХК е антиандрогенното им действие. Хиперандрогенизмът (ХА) представлява ендокринно нарушение, характеризиращо се с повишено ниво на андрогенните хормони в организма. Сре-

Ключови думи:

комбиниран
орални хормонални
контрацептиви,
хиперандрогенизм,
PCOS,
дроспиренон

ща се по-често при жените, като се смята, че засяга 5-8% от тях по време на репродуктивната възраст. Най-вероятно процентът е доста по-висок, тъй като само честотата на синдрома на поликистозните яйчници (PCOS) в някои страни достига до 17-19%, а по-голямата част от тези жени страдат от хиперандрогенизъм^[2]. Освен често срещаните козметични проблеми (хирзутизъм, акне, себорея, разреждане на косата), ХА е свързан със сериозни репродуктивни проблеми, повишен риск от СС и метаболитни заболявания, както и с психологически проблеми. Най-често ХА при жените има следния произход:

- Овариален – PCOS, хипертекоза, овариални тумори.
- Супраренален – синдром на Cushing, вродена надбъбречно-корова хиперплазия (CAH) – късни форми, супраренални тумори.
- Екзогенен/ятрогенен хиперандрогенизъм.
- Периферен хиперандрогенизъм.
- Свързан с нарушения в сексуалното развитие – DSD.
- Свързан с метаболитни нарушения.

С най-висока честота и най-голямо значение за практиката е ХА при PCOS, CAH – късни форми и периферния, като се смята, че около 70% от случаите с ХА са свързани с PCOS^[3]. Лечението на ХА зависи до голяма степен от причината и клиничните изяви, като включва GnRH агонисти/антагонисти, КОХК, медиатори на инсулиновото действие, инсулинови очувствители, прогестини с анти-

андрогенна активност, дексаметазон, периферни андрогенни блокери, кетоконазол, както и хирургични намеси. В последните години се проучват възможностите на някои по-нови и експериментални терапевтични средства – статини, резвератрол, рецепторни агонисти на глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1) и агонисти на GLP-1 и GIP (глюкозо-зависим инсулинотропен полипептид)^[4,6]. Независимо от наличието на доста терапевтични възможности, КОХК бяха и остават едно от най-често използваните средства в лечението на хиперандрогенизма при жените и средство от първа линия за лечение на хиперандрогенизъм при PCOS^[3]. Антиандрогенният им ефект е свързан с действието както на естрогенната, така и на прогестиновата компонента и се реализира основно чрез потискане на LH зависимата андрогенна овариална продукция, повишаване на чернодробната секреция на секс хормон свързващия глобулин (SHBG), директен ефект върху овариалната стероидогенеза и адреналната андрогенна продукция. Механизмите на директно въздействие на КОХК върху яйчника и надбъбречната жлеза не са проучени достатъчно добре, но се предполага, че те се осъществяват чрез комплексно въздействие върху пара- и интракринните механизми и някои локални регулатори – активин, цитокини, TGF- β , IGF-1 и техните свързващи протеини^[7].

Систематичен преглед и мета-анализ разглежда ефектите на КОХК върху клиничните и биохимичните параметри на хиперандрогенизма при пациенти с PCOS^[8]. Установено

е, че употребата им за 3-12 месеца е свързана с повишаване на нивата на SHBG, намаляване на резултата по скалата на Ferriman-Gallwey, както и намаляване на общия и свободния местостерон, андростендиона и DHEA-S. Дългосрочната употреба (6-12 месеца) е по-ефективна за подобряване на хирзутизма в сравнение с краткосрочната. КОХК, съдържащи ципротерон ацетат (CPA), приемани дългосрочно, имат най-силен ефект за подобряване на хирзутизма.

Естествено, възниква въпросът дали различните КОХК имат различен антиандрогенен ефект и кои или кои препарати са най-подходящи при жени с ХА. Повечето КОХК съдържат ЕЕ, поради което евентуалната разлика в антиандрогенния ефект се дължи главно на използвания прогестин. Тестът на Hershberger дава възможност за установяване на антиандрогенен ефект на различни вещества чрез биологичен анализ^[9]. Установено е, че най-силен антиандрогенен ефект има CPA. Ако неговият ефект се приеме за 100%, следващите са диеногест (DNG) – 40%, дроспиренон (DRSP) – 30%, хормадинон ацетат (CMA) и номегестрол ацетат (NOMAC) – 20%^[10]. Това означава, че при хиперандрогенизъм най-често би трябвало да се използва препарат с CPA (Diane 35), но в последните десет години той се употребява все по-рядко поради две причини – негативен ефект на CPA по отношение на инсулиновата резистентност (ИР) и увеличаване на хиперинсулинемията^[11] и данни за повишен риск от венозен тромбемболизъм при използването му^[12,13]. От наличните на българския

фармацевтичен пазар препарати, най-добър избор за лечение на хиперандрогенизъм и особено на PCOS са препарати с DRSP, напр. Midiana 28 (30 mcg EE/3 mg DRSP). Те дават възможност за постигане на много добър антиандрогенен ефект и са сравнително метаболитно неутрални. Последното е особено важно, тъй като голяма част от жените с хиперандрогенизъм са и с ИП – при PCOS се смята, че те са от 40 до 70%^[2]. Задължително трябва да се отбележи, че препаратите с DRSP осигуряват много добър контрол върху менструалния цикъл – много малко пробивни и рядко липса на отпадни кръвотечения^[14]. СМА е с малко по-слабо антиандрогенно действие, но има много добър ефект по отношение дисменорея и акне. Проспективно, обсервационно, многоцентрово проучване, обхващащо 6885 пациенти на възраст до 20 години, приемащи 2 mg СМА/0.03 mg EE (Belara) за 6 месеца, е установило, че комбинацията има значително благоприятно въздействие върху нарушенията на МЦ, акне и дисменореята^[15]. Нещо повече, двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно проучване, при 180 жени на възраст между 18 и 45 години, приемащи 30 mcg EE/2 mg СМА или 30 mcg EE/3 mg DRSP, установява, че комбинацията EE/СМА е по-ефективна за лечение на акне и дисменорея при жени с леко до умерено акне вулгарис и дисменорея, отколкото EE/DRSP^[16].

Най-новият КОХК, появил се на фармацевтичния пазар, съдържа 3 mg DRSP/14.2 mg E4 (Drovelis). Естетролът действа различно в зависимост от тъканите, като блокира мем-

бранните и активира ядрените естрогенни рецептори, поради което има неутрален ефект върху черния гроб и естрогенна активност по отношение на влагалище, ендометриум и СС система^[17]. Минималната намеса в чернодробните функции осигурява на E4 няколко много важни предимства – не увеличава синтеза на коагулационни фактори и триглицериди и не повлиява лекарствения метаболизъм. Естетролът не увеличава производството на SHBG, т.е. той реализира антиандрогенен ефект само чрез прогестивната компонента, поради което ефектът му при ХА е по-слаб, т.е. при тези пациенти трябва да се предпочетат препарати с антиандрогенен ефект и на двете стероидни компоненти.

В заключение, трябва да се отбележи, че комбинацията EE/DRSP (Midiana 28) има изразено антиандрогенно действие, метаболитна неутралност и добър контрол върху МЦ, поради което е подходяща за лечение както на клиничен, така и на биологичен ХА и PCOS. Комбинацията EE/СМА (Belara) има по-слаб антиандрогенен ефект и е подходяща при клиничен и лек биологичен ХА. Силно изразеният ѝ ефект по отношение на намаляване на дисменорея и акне, я прави особено подходяща при тийнейджъри, при които тези оплаквания са много чести. ■

Книгопис:

1. Department of Economic and Social Affairs. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet. United Nations; New York, USA: 2019.

2. Pal, L., Seifer, D.B. Polycystic Ovary Syndrome. Sec. Ed. Springer. 2022, 3-11; 133-143.
3. Martin, K.A., Anderson, R.R., Chang, R.J. et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018, 103(4):1233-1257.
4. Jensterle, M., Herman, R., Janež, A. Therapeutic Potential of GLP-1 Agonists in PCOS: From Current Clinical Evidence to Future Perspectives. Biomedicines. 2022, 10(8):1989.
5. Siamashvili, M., Davis, S.N. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021, 14(9):1081-1089.
6. Anala, A.D., Saifudeen, I.S.H., Ibrahim, M. and al. The Potential Utility of Tirzepatide for the Management of PCOS. Journal of Clinical Medicine. 2023, 12(14):4575.
7. Каменов, З., Коларов, Г., Гамеба, А. Нekonтрацептивни ефекти на оралните контрацептиви. ДАДА ЕООД. 2011, 91-94.
8. Amiri, M., Kabir, A., Nahidi, F. et al. Effects of COC on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with PSOS: a systematic review and meta-analysis. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2018, 23(1):64-77.
9. Sitruk-Ware, R. New progestagens for contraceptive use. Hum Reprod. 2006, 12(2):169-178.
10. Muhn, P., Krattenmacher, R., Beier, S. et al. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models. Contraception. 1995, 51(2):99-110.
11. Mastorakos, G., Koliopoulos, C., Deligeoroglou, E. et al. Effects of two forms of COC on carbohydrate metabolism in adolescents with PCOS. Fertil Steril. 2006, 85(2):420-7.
12. Seaman, H.E., de Vries, C.S., Farmerand R.D.T. The risk of VTE in women prescribed CPA /EE: a nested cohort analysis and case-control study. Hum Reprod. 2003, 18(3):522-526.
13. Dragoman, M.V., Tepper, N.K., Fu, R. et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of COC. Int J Gynaecol Obstet. 2018, 141(3):287-294.
14. Marr, J., Gerlinger, C., Kunz, M. A historical cycle control comparison of two drospirenone-containing COC: EE 30 µg/DRSP 3 mg administered in a 21/7 regimen versus EE 20 µg/DRSP 3 mg administered in a 24/4 regimen. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012, 162(1):91-5.
15. Anthuber, S., Schramm, G.A., Heskamp, M.L. Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive CMA 2 mg/ EE 0.03 mg in young women: results of TeeNIS study. Clin Drug Investig. 2010, 30(4):211-20.
16. Jaisamrarn, U., Santibenchakul, S. A comparison of COC containing CMA versus DRSP for the treatment of acne and dysmenorrhea: a randomized trial. Contracept Reprod Med. 2018, 3:5.
17. Paton, D.M. E4 and DRSP: a novel oral contraceptive. Drugs Today (Barc). 2022, 58(1):1-8.