

# KOMBINOVANÁ ORÁLNÍ KONTRACEPTIVA S POZITIVNÍM VLIVEM NA PLEŤ Z DERMATOLOGICKÉHO HLEDISKA

Jarmila Rulcová

Dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice Brno

Acne vulgaris doprovázená seboroe, v některých případech i dalšími projevy hyperandrogenémie, patří mezi nejčastější onemocnění pubertálního věku. I když u žen trpících akné, seboroe i lehčím hirsutismem se nachází ve většině případů normální hladiny androgenů v séru, léčba hormonálními kombinovanými kontraceptivy přináší velmi dobrý léčebný efekt. Obzvláště kombinované preparáty s obsahem antiandrogenů jsou terapií kauzální, neboť blokují androgenní účinek na receptorové úrovni, oslabují aktivitu enzymu 5 alfa-reduktázy a potlačují hypotalamohypofyzární funkce. Nejvýraznější antiandrogenní aktivitu má cyproteronacetát, následován chlormadinon acetátem, dienogestem a drospirenonem. Avšak jen některé z hormonálních kombinovaných přípravků mají přímo schválenou indikaci k léčbě acne vulgaris a seboroe. Z nich zejména kombinované hormonální kontraceptivum s obsahem 35 µg etinylestradiolu a 2 mg cyproteronacetátu patří v dermatologii mezi dlouhodobě ověřené a nejčastěji aplikovaný přípravek (Diane® 35).

**Klíčová slova:** androgen-dependentní onemocnění, androgeny, antiandrogeny, kombinovaná hormonální kontraceptiva, pozitivní účinek na pleť.

## COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE DRUGS WITH POSITIVE INFLUENCE ON SKIN COMPLEXION AND FUNCTION FROM DERMATOLOGICAL VIEWPOINT

Acne vulgaris combined usually with seborrhoea and in some persons with signs of hyperandrogenaemia ranks among the most common conditions in adolescents. In spite of the fact that in females suffering from acne, hyperseborrhoea, and mild forms of hirsutism serum androgen levels are usually not elevated, treatment with combined contraceptive drugs is mostly effective. Drugs containing anti-androgenic components are the most suitable ones due to the blocking effect on the receptor level for androgens. The activity of the enzyme 5 alpha-reductase is markedly diminished. The most considerable anti-androgenic activity was observed in cyproteronacetate, followed by chlormadinon, dienogest, and drospirenone. Indication of only several combined contraceptive drugs has been approved directly for treatment of acne vulgaris and seborrhoea. The best suitable contraceptive combination contains 35 µg of ethinylestradiol and 2mg of cyproteronacetate. This combination is the most effective and commonly used one in dermatology (Diane® 35).

**Key words:** androgen-dependent diseases, androgens, anti-androgens, combined hormonal contraceptive drugs, positive effect on complexion state

Kontraceptiva prošla dlouhodobým vývojem, v němž se jako významný vepsal 1. červen 1961, kdy se na trhu objevily první antikoncepční pilulky Anovlar. O rok dříve byl v USA povolen Enovid 10. Avšak již v roce 1897 se Angličan John Beard zabýval hypotézou účinků hormonu žlutého tělíska a jeho schopností zabraňovat ovulaci. V roce 1898 prohloubil tuto myšlenku prohlášením, že hormon žlutého tělíska brání ovulaci vnitřní sekrecí. Tato hypotéza se o 21 let později stala pro Ludwiga Haberlandta námětem pro další zkoumání hormonální antikoncepce. V 30. a 40. letech minulého století se nezávisle na probíhajících výzkumech zabýval pohlavními hormony Marker z Pensylvánské univerzity, kterému se podařilo z hlíz mexické rostliny yama (*Dioscorea mexicana*) izolovat hormon diosgenin, který zpracoval na progesteron. Rosenkrantz prohloubil velkovýrobu progesteronu z diosgeninu a vyvinul ještě syntézu testosteronu z hlíz rostliny yama. V této době byly známy tři hormony, a to testosteron, progesteron

a estradiol (estradiol se do roku 1949 získával jedině z moči březích klisen). Ve 30 letech Inhoffen, který se zabýval výzkumem estrogenů ve farmaceutickém koncernu Schering, objevil androgenní molekulu. V roce 1951 se podařilo vyvinout chemikům ze Syntexu účinnější látku, která byla nazvána norethindron a bylo možné ji užívat perorálně. Od tohoto roku se pak datuje další rozvoj syntetických gestagenů, především pod vedením Pincuse z koncernu Djerassi. Pincus, nazývaným „duchovním otcem pilulky“ se svými kolegy objevil princip kombinovaného preparátu, který je vlastně dodnes základem nejrozšířenější antikoncepce (1, 2, 3). Zdokonalování tohoto původního schématu spočívalo především v postupném snižování dávek obsažených hormonů.

V roce 1963 Hamadan, Neumann a Junkmann syntetizovali cyproteronacetát, gestagen se silně vyjádřeným antiandrogenním účinkem (4, 5). Chemicky je cyproteronacetát derivátem 17 alfa-hydroxyprogesteronacetátu

(Androcur® tbl.). Má ze všech gestagenů nejsilnější antiandrogenní efekt, čemuž odpovídá výrazný inhibiční účinek na činnost mazových žláz. První kombinovaný přípravek s obsahem antiandrogenů – Diane® – byl v roce 1986 nahrazen přípravkem s redukováným množstvím estrogenů – Diane® 35. Oba preparáty obsahují 2 mg cyproteronacetátu (CPA), Diane® 35 však místo 0,05 mg, obsahuje jen 0,035 mg etinylestradiolu (EE) (6).

V Československu přišel na trh první přípravek kombinované hormonální antikoncepce v roce 1965 (Antigest®). Po roce 1990 se na našem trhu začalo objevovat široké spektrum těchto přípravků.

I v průběhu následujících let hormony obsažené v pilulkách jsou nejen stále zdokonalovány, ale je snižován i jejich podíl tak, aby antikoncepční působení bylo spolehlivé a zároveň vedlejší účinky byly z co největší míry odstraněny.

Díky tomuto úsilí a úpravám se dosahuje dobré snášenlivosti těchto preparátů. Tím je

možné rozšiřovat spektrum jejich použití od kontracepčního efektu přes gynekologickou endokrinologii (prevence a léčba) až po indikace dermatologické.

**V dermatologické praxi** je ověřený účinek zejména na pleť žen s problematikou *acne vulgaris*, *seboroe*, při *hirsutizmu*, *androgenní alopecii* a v neposlední řadě u *hyperandrogenních stavů*.

**Androgeny u žen** jsou v menší míře produkovány vaječníky a nadledvinkami. K přirozeným androgenům člověka patří dehydroepiandrosteron-sulfát (DHEAS), dehydroepiandrosteron (DHEA), androstendion, testosteron a dihydrotestosteron (7). Právě *dihydrotestosteron patří mezi nejúčinnější androgeny a nejenže je hlavním androgenem kůže, ale je rozhodujícím androgenem pro vlasový folikul a mazovou žlázu. Vzniká z testosteronu působením enzymu 5 alfa-reduktázy typu 1*, která se nachází v kůži, v mazových žlázách, vlasových folikulech a játrech. Receptory pro androgeny je možné prokázat ve všech tkáních (8, 9, 10).

V samotné kůži navíc probíhá regulace množství *androgenních receptorů*. Je tak nejen cílovým orgánem působení androgenů, ale i strukturou, která androgeny sama vytváří a moduluje jejich účinky regulací počtu receptorových vazebných míst. Tato regulace probíhá nezávisle na sérových koncentracích androgenů. Také aktivita 5alfa-reduktázy je značně vyšší v sebaceózních žlázách ve srovnání s ostatními částmi kůže.

Nejen za vznik a rozvoj seboroe a akné, ale také za keratinizaci v pilosebaceózním kanálu a retenci mazu jsou odpovědné androgeny.

U pacientek s akné a hirsutizmem může být také zvýšená koncentrace 5alfa-reduktázy, která ve tkáni závislé na androgenech (jako je právě kůže) aktivuje testosteron na dihydrotestosteron. Ten se váže na cytoplazmatický receptor a migruje do jádra. Zde transkripce DNA a translace m-RNA dochází k syntéze proteinu, který vyvolává androgenní odpověď (11, 12, 13, 14, 15).

Pro biologický účinek androgenů je však také velmi důležitá *volná frakce testosteronu*, tzn. podíl testosteronu, který není vázán na SHBG (sex hormone binding globulin).

V úvahu je nutno brát i *geneticky podmíněnou zvýšenou vnímavost mazových žláz na androgeny*, což je dáno právě tím, že mají značné množství receptorů na androgeny.

Pro rozvoj akné a seboroe není proto vysoká hladina androgenů v krvi zákonitá, ale stačí k těmto projevům zmíněná zvýšená citlivost k pohlavním hormonům, či nepatrná dysbalance v údobí puberty.

**K vyloučení androgenní odpovědi** je tedy zapotřebí, aby se na příslušné receptory pro

androgeny navázala sloučenina, která účinek v cílové buňce nevyvolá, ale naopak mu zabrání. Takovéto látky, nazývané *receptorovými antagonisty*, jsou užívány k léčbě některých onemocnění. Speciálně *antiandrogeny* jsou volbou v léčbě chorob, které mají na kůži specifický klinický obraz.

Před nasazením kombinovaného orálního kontraceptiva (COC) je nutno zvážit dle uvedené diagnózy nejvhodnější přípravek s preferováním antiandrogenního účinku, aby tak byla zajištěna kauzální terapie s pozitivním působením na pleť. Mezi podstatné podmínky, které rozhodují o možnostech užívání přípravku, patří důsledné zvážení případných kontraindikací, intenzita a průběh onemocnění a v neposlední řadě kladný přístup pacientky k hormonální léčbě. Nedoporučuje se zahajovat terapii dříve, než nejméně 2 roky po menarché. V prvních dvou až čtyřech cyklech užívání nelze u většiny pacientek očekávat výrazné zlepšování klinického obrazu, spíše naopak dochází i k přechodnému mírnému zhoršení vznikem nových zánětlivých lézí. Po tomto údobí pak ve velkém procentu případů navazuje postupně výrazné zlepšování nálezu. Významné místo má hormonální kombinovaná kontracepce při léčbě žen ve fertilním věku perorálním izotretinoinem, u něhož je jednou z kontraindikací těhotenství, neboť tento lék má teratogenní účinky. I když je COC doporučena primárně z dermatologického hlediska, bývá zahájena až po gynekologickém, v některých případech i endokrinologickém vyšetření.

Efekt podávání COC u pacientek trpících některou jmenovanou chorobou je založen na supresi stimulace pilosebaceózní jednotky androgeny a následném potlačení tvorby mazu.

**Kombinované hormonální přípravky** obsahují dvě složky steroidních hormonů, a to ženský pohlavní hormon *estrogen* a *progestin* (*gestagen*).

**Etinylestradiol** (EE) se v jednotlivých preparátech liší dávkou, která může být *vysoká* (40–50 µg EE/den), *nízká* (30–37,5 µg EE/den) nebo *velmi nízká* (15–20 µg EE/den) (3, 7). Nejvíce preferované jsou přípravky s nízkou dávkou EE, neboť se toto množství jeví optimální.

**Gestagení složku** tvoří jeden z mnoha typů progestinů. Jednotlivé progestiny se liší mírou androgenní aktivity a jejich přehledné rozdělení bývá uváděno nejčastěji dle přítomnosti či nepřítomnosti androgenního nebo antiandrogenního přídatného účinku. Dle toho se rozlišují *progestiny*:

- *s reziduální androgenní aktivitou* (norethisteron, levonorgestrel)
- *s minimální androgenní aktivitou* (desogestrel, gestoden, norgestimát)

- *s antiandrogenní aktivitou* (cyproteronacetát, chlormadinonacetát, dienogest, drospironon).

Při nasazení COC z kožní indikace je působení typu progestinu jedním ze základních faktorů volby, který je nutno posoudit, neboť v případě vyšší androgenní aktivity nejenže nedochází k zlepšení stavu pleti, ale naopak vliv na pokožku je negativní (např. zhoršení akné, projevy a mazotoku). Kromě toho vliv gestagenů na lipidové spektrum a metabolismus sacharidů závisí také na stupni jejich androgenní aktivity. Je proto tedy žádoucí, aby hormonální přípravek obsahoval progestin s minimální až nulovou androgenní aktivitou.

Všechny přípravky kombinované hormonální kontracepce působí útlum ovariální produkce androstendionu a testosteronu supresí hypofyzárního luteinizačního hormonu. Současně dochází též k omezení nadledviné produkce dehydroepiandrosteronsulfátu (8, 14). Tímto mechanismem je snížena celková syntéza androgenů. Dále COC působí inhibicí specifické 5 alfa-reduktázy a omezují tak periferní konverzi androgenů na 5-dihydrotestosteron a 5-dihydroandrostendiol. Další velmi významný účinek je stimulace tvorby SHBG a snížení volné a tudíž metabolicky aktivní frakce testosteronu.

**Antiandrogenní účinek COC** závisí na antiandrogenně působícím progestinu (16). Je dán schopností kompetitivní vazby s androgenními receptory, vysokou vazebnou selektivitou k receptorům pro androgeny a progesteron. Zvyšováním koncentrace SHBG v plazmě dochází ke zvýšení podílu vázaného, biologicky neúčinného testosteronu (7, 17, 18). Antiandrogeny blokují metabolismus testosteronu na dihydrotestosteron inhibicí enzymu 5 alfa-reduktázy a kompetitivní inhibicí na úrovni receptorů v cílových buňkách. Klinicky významné jsou i další aspekty farmakologického působení, jako je hypotalamohypofyzární suprese antigonadotropním a antikortikotropním účinkem.

Mezi nejčastěji užívaný antiandrogen při léčbě akné a androgenních kožních příznaků patří výše jmenovaný **cyproteronacetát** (Androcur®). Je sám účinný při léčbě akné, ale pro zamezení poruch menstruačního cyklu a zajištění kontraceptivního účinku se kombinuje s estrogeny (Diane® 35 tbl. s obsahem 2 mg CPA + 35 µg EE, stejného složení je generikum Minerva® tbl.). Pokud je však zapotřebí vyšších dávek CPA, zejména u hyperandrogenémie, podává se Androcur® současně s Diane® 35 vždy 1.–10. den menstruačního cyklu.

Hormonální přípravek s obsahem 35 µg EE/2mg CPA 2mg je pro své antiandrogenní účinky indikován u žen ve fertilním věku,

u nichž se vyskytují androgen-dependentní poruchy (akné, seboroe, hirsutismus, androgenní alopetie) až po léčbu hyperandrogenních stavů. Vzhledem k mnohostranným projevům hyperandrogenémie, za níž může stát rozsáhlá škála příčin, je léčení těchto stavů v kompetenci gynekologů a často endokrinologů. Pro časté kožní projevy u této diagnostické jednotky je však spolupráce dermatologů nevyhnutelná. Akné nejen středně těžká, ale i těžké zánětlivé formy včetně seboroe odpovídají na léčbu Diane® 35 obzvláště dobře, takže jsou uváděny v klinických studiích počty zlepšení až vyhojení po 12 cyklech až v 96 % a seboroe v 98 % (19, 20).

Mimo území USA se hormonální antikoncepce, obsahující 35 µg EE s 2 mg CPA, považuje za kombinaci, se kterou se novější COC porovnávají svým antiandrogenním účinkem a úspěšností léčby acné vulgaris a seboroe. Poměr antiandrogenní aktivity ve srovnání k CPA má dienogest a drospirenon v poměru 100 : 40 : 40 (3, 21). Důkazy a závěry pro použití hormonálních přípravků k léčbě akné pocházejí z množství otevřených studií nebo porovnávacích klinických studií, ve kterých v posledních letech bylo zdokumentováno především hodnocení novějších kontraceptiv s obsahem norgestimátu, levonorgestrelu, drospirenonu a desogestrelu. U těchto preparátů bylo prokázáno až 60 % zlepšení akné a kompletního ústupu seboroe včetně zlepšení kvality pleti (21).

Nověji zavedený **chlormadinonacetát** je steroidní antiandrogen s nižším antiandrogenním účinkem (kolem 30–40 %) při srovnání s cyproteronacetátem. Jeho indikační spektrum a kontraindikace jsou v podstatě shodné s ostatními antiandrogeny. Je možné jej použít k udržovací terapii hyperandrogenémie (po úvodní intenzivní terapii) a pro léčbu lehké hyperandrogenémie. V množství 2 mg s 30 µg EE je součástí dalšího kombinovaného přípravku (Belara®) (2, 23).

Jedno z novějších orálních kontraceptiv s obsahem 2 mg gestagenu **dienogestu** (DNG) s 30 µg ethinylestradiolu v 1 tabletě bylo uvedeno na trh v České republice v roce 2001 (Jeanine® tbl.). Dienogest je derivátem 19-nortestosteronu, stejně jako noretisteron, levonorgestrel, norgestimát, desogestrel a gestoden (23, 25, 26). Strukturální odlišnost (v pozici 17. místo etinylové skupiny má skupinu cyanometylovou) dává dienogestu některé nové vlastnosti. Prokazuje slabou afinitu ke gestagennímu receptoru a prakticky nulovou k receptoru estrogennímu, glukokortikoidnímu a mineralokortikoidnímu, z čehož vyplývá kromě jiných důležitých vlastností dienogestu i pozitivní přínos na kožní androgenní problematiku (acné vulgaris, seboroe, hirsutismus).

Má prokázanou antiandrogenní aktivitu, která dosahuje kolem 40 % antiandrogenního efektu CPA. Účinnost Jeanine® na léčbu akné včetně terapeutického efektu na seboroe a kvalitu pleti byla prokázána v klinických studiích (25, 26, 27). Je hormonálním kontraceptivem se schválenou indikací k léčbě středně závažných a lehkých forem akné.

Se schválenou indikací k léčbě lehké až středně závažné formy akné se zařadila také perorální antikoncepce s obsahem 100 µg gestagenu **levonorgestrelu** (LNG) a velmi nízkou dávkou 20 µg etinylestradiolu (EE) v jedné tabletě (Loette® tbl.). LNG patří mezi progestiny s reziduální androgenní aktivitou, má výrazný gestagenní účinek, výrazný antigonadotropní efekt, ale má patrný androgenní a anaboličský efekt. V kontracepčních dávkách dle studijních výsledků není androgenní aktivita vyjádřena (28, 29). Má prokázaný účinek na androgenní markery. Výsledky multicentrických randomizovaných dvojité slepých a placebem kontrolovaných klinických studií ukázaly, že výskyt zánětlivých i nezáánětlivých lézí na konci 6. cyklu podávání LNG/EE byl významně nižší než při podávání placeba.

**Norgestimát** (NGM) patří mezi progestiny s minimální androgenní aktivitou a minimálním antiestrogenním potenciálem. Má prokázanou afinitu k progesteronovému receptoru a prakticky se neváže na androgenní, estrogenní, glukokortikoidní a mineralokortikoidní receptor (30, 31, 32, 33). Efekt třífázového přípravku s obsahem 35 µg EE a 180/215/250 µg NGM (Pramino® tbl.) v léčbě akné prokázala randomizovaná placebová kontrolovaná studie a multicentrická studie (34, 35). Rozsáhlé sledování provedli Cibula a spol. (31) u 1 201 žen trpících akné, u nichž bylo potvrzeno během šesti cyklů užívání třífázového NGM/EE zlepšení nebo vymizení akné v 78,3 %. Nezanedbatelné je také ovlivnění kvality pleti zejména v případě velmi mastné pokožky. Je indikován k léčbě lehčích a středně těžkých forem akné.

K progestinům s minimální androgenní aktivitou patří **desogestrel** (DSG), jehož užití v kombinaci s EE v léčbě akné bylo hodnoceno např. v práci Zelenkové (38) a Collinse (39). Sledován byl účinek kombinovaného hormonálního kontraceptiva s obsahem 30 µg EE a 150 µg DSG (Regulon®). Roční sledování pacientek potvrdilo výrazné zlepšení nálezu v 75 % případů, léčba byla účinná s minimem nežádoucích účinků.

Mezi další novodobý gestagen patří **drospirenon**, který je součástí antikoncepčního přípravku Yadine® tbl. V jedné tabletě je obsaženo 3 mg drospirenonu (DRSP) s 30 µg etinylestradiolu. Drospirenon vykazuje velkou

vazebnou afinitu k progesteronovým a mineralokortikoidním receptorům (36, 37). Vazebná afinita k androgenním a estrogenním receptorům je velmi nízká. Výsledkem je antimineralokortikoidní a antiandrogenní aktivita drospirenonu při nulové aktivitě androgenní, glukokortikoidní a antiglukokortikoidní. Díky těmto vlastnostem vede i ke zlepšení projevů hyperandrogenismu a je používán v některých případech k léčbě těchto nemocných. Není však veden ve skupině schválených indikací k léčbě acné vulgaris.

Mezi steroidní antiandrogeny patří **spironolakton**, který byl původně vyvinut jako antagonist aldosteronu. Jeho antiandrogenní efekt je zprostředkován jednak bloádou androgenního receptoru, jednak přímou bloádou 5 alfa-reduktázy. Není součástí kombinovaných orálních kontraceptiv. Z dermatologického hlediska jeho indikační spektrum je v podstatě shodné s ostatními antiandrogenními přípravky, t. j. ženy s těžkou perzistující akné převážně v obličeji, ženy s projevy akné premenstruační, nebo s přetrvávající akné v dospělosti doprovázenou seboroe a hirsutismem, ženy u nichž standardní léčba nepřináší efekt, anebo u nichž jsou projevy akné spojeny s dalšími hormonálními symptomy. Po zvážení kontraindikací je terapie zahajována dávkou 1–2 mg/kg váhy/den, postupně může být zvýšena na 50–100 mg/den v jedné dávce a dle stavu ponechána na dávce 25–50 mg/den. Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce. V dnešní době většinou není spironolakton preferován jako antiandrogen první volby (7, 23, 24).

Pokud se zaměříme na přehled existujících kombinovaných orálních kontraceptiv a jejich složení, jsou u některých z nich obsahem výše popsané progestiny s reziduální či minimální androgenní aktivitou. Je proto možné i u jejich podání počítat také s pozitivním účinkem na pleť, ale jejich hodnocení na léčbu akné a stav pokožky není stěžejní součástí studií. Proto jsou v léčbě preferovány výše jmenované přípravky, neboť jejich efekt v dermatologické praxi je mnohonásobně ověřen.

Perorální antikoncepční přípravky obsahující 35 µg EE nebo méně, mají přijatelné bezpečnostní charakteristiky. Kardiovaskulární riziko se u nekuřáček významně nezvyšuje (40). Obzvláště novodobé přípravky s nízkým a velmi nízkým dávkováním estrogenů a s progestiny bez androgenní aktivity mají riziko zcela minimální. Nebezpečí tromboembolické nemoci (TEN) je uváděno u užívatelek 2–3 : 10 tisícům žen za rok, u neuváděnek 1 : 10 tisícům za rok (u gravidních žen asi 6 : 10 tisícům žen za rok). V souvislosti s užíváním COC je uváděna incidence úmrtí na

TEN 2 : 1 milionu žen za rok (3, 21). Významný faktor v genezi hluboké žilní trombózy u žen užívajících COC jsou vrozené hyperkoagulační stavy, především leidská mutace faktoru V. Riziko TEN u těchto žen užívajících COC se zvyšuje přibližně 30 : 10 tisíc žen za rok. Co se týká stále velice diskutovaného rizika vzniku karcinomu prsu v souvislosti s užíváním COC, neprokázalo se významné zvýšení (prozatímní oficiální názor je, že výskyt není zvýšen, některé informace připouštějí malý vzestup) (3, 21).

Léčba kombinovanými hormonálními kontraceptivy vyžaduje před nasazením vždy komplexní zvážení léčby, respektování dané kontraindikace, neopomíjení osobní a rodinné anamnézy pacientky. Na základě získaných informací zvážit benefit : risk. Pacientka musí být připravena i na delší dobu medikace, neboť při krátkém trvání (nejnižší hranice bývá u akné uváděna 6 měsíců, pro léčbu s trvalejším efektem je však zcela nedostatečná) dochází ve většině případů k recidivě onemocnění do 2 měsíců. Proto je opodstatněné u akné a seboroe ponechat užívání COC minimálně po dobu 12–18 měsíců. U hirsutismu, androgenní alopecie a především dalších projevech hyperandrogenémie je léčení protrahované a mezioborové (gynekologie, endokrinologie, dermatologie). Doba podávání s dosažením náležitého efektu je především určována nejen snášenlivostí přípravku, věkem pacientky, ale typem a závažností onemocnění.

## Závěr

Tématika týkající se charakteristiky kombinované orální kontracepce, jejich pozitivních a nežádoucích účinků, vhodnosti individuálního výběru včetně kontraindikací je velice obsáhlá. Další rozbor by proto přesahovaly rámec této publikace, která měla především upozornit na možnosti využití hormonálních kombinovaných přípravků v dermatologické praxi. Tím, že se jedná o chronická onemocnění s lokalizací převážně na obličeji, zádech a v oblasti výstřihu, traumatizují pacientky i po stránce společenské a sociální a v nemnoha případech znamenají celoživotní trauma. Odpovídající volba COC je v těchto případech často jediným možným terapeutickým řešením vedoucím ke zlepšení až vyhojení dané choroby.

## Literatura

- Seidlová D. Kontracepce pro praxi, Praha: Maxdorf s. r. o. 1997: 40–81.
- Vollmer H. Hormony a co o nich musí vědět ženy (z německého originálu přeložila Dušková J.). Praha: Pragma 1999: 56–84.
- Čepický P. Úvod do antikoncepce pro lékaře negynekologů. Praha: LEVRET s. r. o. 2002: 61–84.
- Schmidt JB. Dermatological aspects of hirsutism. In: Spona J, Aydinlik S. Hirsutism and endocrine Dermatological problems. The Parthenon Publishing Group Ltd., New Jersey, U. S. A., 1989: 21–27.
- Rulcová J. Role hormonů u nemocných s acné vulgaris. Slovenský LEKÁR, 2000; 5–6: 209–211.
- Nürnberg F. Clinical studies with Diane® 35 versus Diane®. In Nürnberg F. The Therapy of Acne vulgaris in Women. Walter de Gruyter et Co., Berlin – New York, 1990: 31–36.
- Cibula D. Hormonální kontracepce. V: Cibula D, Henzl MR, Živný J, a kol. Základy gynekologické endokrinologie. Grada Publishing, spol. s r. o., Praha 2002: 201–226.
- Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea. 3 rd Completely Revised and Enlarged Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2000: 96–98.
- Stárka L. Androgeny. V: Cibula D, Henzl MR, Živný J, a kol. Základy gynekologické endokrinologie. Grada Publishing, spol. s r. o., Praha, 2000: 49–64.
- Rulcová J. Význam kombinované hormonální antikoncepce u hyperandrogenních stavů. Arch Dermatolgy-CZ, 2004; 4, 2: 106–107.
- Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation and therapies. (Review). Seminars in Cutaneous Medicine et Surgery 2001; 20, 3: 144–153.
- Shaw JC. Hormonal therapy in dermatology. Dermatol Clin. 2001; 19(1): 169–178. Review.
- Křepelka P. Kombinovaná hormonální kontracepce v léčbě akné. Akné report 2004; 2: 6.
- Vohradníková O. Terapie akné dospělých žen. Trendy v medicíně 2000; 2, 4: 27–28.
- Cibula D, Hill M, Vohradníková O, et al. The role of androgens in determining acne severity in adult women. Br J Dermatol, 143, 2000: 399–404.
- Rabe T, Kowald A, et al. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. Gynecol Endocrinol. 2000; 14 (4): 223–230.
- Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. Dermatology 2003; 206 (1): 57–67. Review.
- Rulcová J. Celkové aplikovaná léčba. Referátový výběr z Dermatovenerologie, Acne vulgaris, 2004; Speciál – II: 16–24.
- Rabe T, Grunwald K, Feldmann K, Runnebaum B. Treatment of hyperandrogenism in women. Gynecol Endocrinol 1996; 10 (Suppl. 3): 1–44.
- Rulcová J. Výsledky léčby Diane® 35 u pacientek s acné vulgaris. Praktická gynekologie 2000; 1: 14–17.
- Haider A, Shaw JC. Léčba acné vulgaris. JAMA-CS 2004; 12, 12: 807–817.
- Schramm G, Steffens D. Contraceptive Efficacy and Tolerability of Chlormadinone Acetate 2mg/Ethinylestradiol 0.03mg (Belara®). Results of a Post-Marketing Surveillance Study. Clin Drug Invest 2002; 22, (4): 221–230.
- Raudrant D, Rabe T. Progestogens with Antiandrogenic Properties. Drugs 2003; 63 (5): 463–492.
- Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea. 3 rd Completely Revised and Enlarged Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000: 683–689.
- Cibula D. Přípravek kombinované hormonální kontracepce s novým gestagenem – dienogestem. Moderní gynekologie a porodnictví, 11, 1. Suppl. A, 2002: 107–108.
- Zimmermann T, Wissner KH, Dietrich H. Účinky perorálního kontraceptiva obsahujícího dienogest Jeanine®, Valette® na kůži a vlasy: výsledky postmarketingové studie. Moderní gynekologie a porodnictví 2002; 11, 1 (Suppl. A): 125–132.
- Šimaljaková M, Rasochová E, Kisslová A. Význam Jeanine® v dermatologii. Derma 2003; III, 1: 5–8.
- Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, et al. Efficacy of a low-dose contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: A randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2002; 47: 399–409.
- Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, et al. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for acne treatment. Fertil and Steril 2001; 76: 461–468.
- Paseka J, Unzeitig V, Hořejší V, a kol. Klinická studie s třífázovým antikoncepčním přípravkem (norgestimát 180/215/250 µg + ethinylestradiol 35 µg) v populaci českých žen. Čes. Gynek 1999; 4: 246–254.
- Cibula D, Paseka J, Unzeitig V, a kol. Predikce vlivu třífázového antikoncepčního přípravku s norgestimátem na akné. Čes. Gynek 2000; 65: 79–82.
- Lucky W, Henderson T, Olson W, et al. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol 1997; 37, 5: 746–754.
- Rulcová J, Chroust K. Účinnost a snášenlivost třífázového antikoncepčního přípravku s norgestimátem (Pramin®; Janssen-Cilag) v léčbě acné vulgaris. Derma 3. tisícročí 2002; 2: 10–13.
- Redmond PG, Olson WH, Lippman JS, et al. Norgestimate and Ethinyl Estradiol in the Treatment of Acne Vulgaris: A randomized, Placebo-Controlled Trial. Obstet Gynecol 1997; 89: 615–622.
- Runnebaum B, Gruwald K, Rabe T. The efficacy and tolerability of norgestimate/ethinyl estradiol (250 µg of norgestimate/35 µg of ethinyl estradiol): Results of an open, multicenter study of 59, 701 women. Am. J. Obstet Gynecol 1992; 166: 1963–1968.
- Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, et al. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Contraception 1995; 51: 99–110.
- Produktová monografie. Yadine. Schering AG, Germany. Yadine®, drospirenon 3,00 mg + ethinylestradiol 0,03mg. Produktová monografie, 2000: 3–45.
- Zelenková H. Možnosti ovplyvnenia acné vulgaris prípravkom a obsahom desogestrelu a ethinylestradiolu. Derma 3. tisícročí 2003; 3: 13–16.
- Collins D. Selectivity information on Desogestrel. Am. J. Obstet. Gynecol 1993; 168: 1010–1016.
- Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. Lancet 2003; 362: 185–191.