

Hormonální antikoncepce v léčbě akné

MUDr. Petr Křepelka, Ph.D.

Ústav pro péči o matku a dítě Praha

Katedra gynekologie a porodnictví 3. LF UK Praha

Katedra gynekologie a porodnictví IPVZ Praha

Akné vulgaris postihuje více než 40% adolescentních žen. Nadměrná činnost kožních mazových žláz s hyperkeratinizací, folikulární okluzí, pomnožením bakterie *Propiobacterium acnes* a zánětlivou reakcí představují nejvýznamnější patogenetické faktory akné. Hormonální antiandrogenní léčba je zaměřena na androgeny metabolizující buňky pilosebaceózní jednotky. Orální kontracepce snižuje počet lézí akné komplexním působením: zvyšuje hladinu globulinu vázajícího pohlavní hormony, snižuje hladinu volného testosteronu a hladinu celkových androgenů, inhibuje buněčné receptory pro androgeny a omezuje periferní konverzi androgenů. Kombinace ethinyl-estradiolu s cyproteron-acetátem, dienogestem, drospirenonem a chlormadinon-acetátem projevily nejsilnější účinnost v terapii akné. Úspěšná léčba akné pomocí hormonální antikoncepce předpokládá absenci všeobecně známých kontraindikací.

Klíčová slova: akné, hormonální kontracepce, antiandrogenní progestiny.

Hormonal contraception of acne in the treatment

Acne vulgaris affects more than 40% of adolescent women. An enhanced sebaceous gland activity with hyperkeratinisation, follicular occlusion, *Propiobacterium acnes* overgrowth and inflammatory reaction belongs to the major pathogenetic factors of acne. Hormonal antiandrogen treatment targets the androgen-metabolizing cells of the pilosebaceous unit. OCs reduce acne lesions by complex effect: increasing sex hormone-binding globulins levels, decreasing free testosterone and androgen levels, by blocking of androgen receptors and inhibiting of peripheral androgen conversion. The combinations of ethinyl estradiol with cyproterone acetate, dienogest, drospirenone and chlormadinone acetate have shown the strongest antiacne activity. Successful treatment of acne with hormonal contraception requires missing of any generally known contraindications.

Key words: acne, hormonal contraceptions, antiandrogenic progestins.

Dermatol. praxi 2011; 5(3): 126–130

Kombinovaná orální kontracepce (dále jen COC) je v současné době nejčastěji používanou kontracepční metodou v České republice, kterou používá 44% žen fertilního věku (1). Kromě účinné ochrany před nežádoucí graviditou poskytuje i celou řadu příznivých účinků na zdraví ženy. Příznivý efekt na akné je jedním z nejčastěji využívaných nekontracepčních výhod, neboť onemocněním trpí ženy po celou dobu reprodukčního věku. Prevalence akné je u adolescentních žen 40%, ve věku 25 let 12% a ve 45 letech 5% (2). Účinnost COC v léčbě akné lze vysvětlit předpokládanými etiopatogenetickými faktory onemocnění, kterými je androgeny řízená stimulace sebaceózní žlázy, abnormální keratinizace vedoucí k folikulárnímu uzávěru, pomnožení bakterie *Propiobacterium acnes* a zánět. Proces může být potencován dalšími faktory, jako je stres, genetické vlivy či skladba potravy (3, 4, 5). Androgeny významné pro etiopatogenezi akné jsou především hormony vznikající periferní konverzí v kůži působením enzymu 5- α -reduktázy (5-dihydrotestosteron, 5-dihydroandrostendiol). Prekurzory jsou hormony dominantně adrenální (dehydroepiandrosteron-DHEA, dehydroepiandrosteronsulfát-DHEAS), nebo ovariální (androstendion, testosteron). Dihydrotestosteron je 5–10x silnější

v účincích na androgenních receptorech pilosebaceózní jednotky než testosteron. Klíčovou roli v konverzi prekurzorů na dihydrotestosteron mají enzymy 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza (DHEA $\rightarrow$ androstendion), 17 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza (androstendion $\rightarrow$ testosteron) a 5 α -reduktáza (testosteron $\rightarrow$ dihydrotestosteron) (6). Pro biologický účinek androgenů je velmi důležitá též volná frakce testosteronu, čili podíl testosteronu, který není inaktivován vazbou na SHBG (sex hormone binding globulin). Estrogeny patrně působí na průběh akné pozitivně svou indukcí syntézy SHBG, který váže intenzivněji testosteron ve srovnání s estrogeny. Výsledkem je snížení volné frakce testosteronu (7). Ač hrají androgeny v etiopatogenezi akné patrně velmi významnou roli, není rutinní vyšetření hormonálních hladin u pacientek s akné a hirsutismem účelné. Většina žen má plazmatické hladiny androgenů v normě. Stupeň androgenemie nesouvisí se stupněm závažnosti akné (8). Předpokládá se, že pacientky s akné mají buď zvýšenou lokální tkáňovou produkci androgenů, nebo jsou jejich pilosebaceózní jednotky vůči androgenům citlivější. Ve většině případů je však hormonální léčba úspěšná u žen s normálními i zvýšenými hodnotami androgenů (9, 10). Zvýšenou hladinu androgenů lze očekávat

u žen s těžkými formami akné v kombinaci s hirsutismem a poruchami menstruačního cyklu. Další symptomy, které svědčí o pravděpodobné hyperandrogenemii, jsou cushingoidní vzhled, zvýšení libida, acanthosis nigricans a androgenní alopecie. V těchto případech je indikováno vyšetření plazmatické hladiny androgenů: DHAS, celkový a volný testosteron, luteinizační a folikulostimulační hormon. Odběr krve je třeba naplánovat během 2 týdnů před začátkem menstruačního krvácení, abychom vyloučili vliv preovulačního vyplavení hladiny luteinizačního hormonu. Ženy, které užívají kombinovanou hormonální antikoncepci, ji musí vysadit před odběrem 4–6 týdnů (11, 12).

Výběr COC v léčbě akné

Kombinovaná hormonální kontracepce obsahuje dvě složky steroidních hormonů, estrogen a progestin. Estrogenní komponenta je tvořena u většiny přípravků etynilestradiolem (dále jen EE), nebo estradiol-valerátem (dále jen E2V). Vliv hormonální antikoncepce na akné je především antiandrogenní. Všechny přípravky kombinované hormonální kontracepce působí útlum ovariální produkce androstendionu a testosteronu účinnou supresí produkce luteinizačního hormonu předním lalokem hypofýzy. Současně dochází

též k omezení nadledvinné produkce dehydroepiandrosteronsulfátu. Snížení celkové syntézy androgenů vede zpětnovazebně ke snížení aktivity enzymu 5- α -reduktázy a tím k omezení periferní konverze androgenů na účinný 5-dihydrotestosteron a 5-dihydroandrostendiol. Nejmocnějším nástrojem antiandrogenního působení hormonální antikoncepce je stimulace tvorby SHBG a snížení volné, tedy metabolicky aktivní frakce testosteronu. Zvýšení plazmatické koncentrace SHBG je přímo úměrné dávce použitého EE.

Etinylestradiol ($C_{20}H_{24}O_2$), [19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)- trien-20-yne-3,17-diol]

Substituce nestabilního estradiolu etynilovou skupinou na C_{17} vede k rezistenci vůči metabolickému rozkladu a činí výsledný EE velmi stabilním. Po perorálním užití je EE absorbován v tenkém střevě a dosahuje maximální plazmatické koncentrace za 2 hodiny po podání. Je metabolizován v játrech prostřednictvím cytochromu P_{450} . Metabolity jsou vylučovány žlučí. EE cirkuluje v enterohepatálním oběhu. V plazmě je vázán na albumin. Metabolity vznikající hydroxylací jsou vylučovány stolicí ve formě glukuronidů a sulfátů (13). Hyperandrogenní stavy ovlivňuje EE indukovaná elevace plazmatické koncentrace SHBG. Prokázaný účinek COC na syntézu SHBG byl potvrzen u přípravků s obsahem 35 μ g i 50 μ g EE (14). Skutečnost, že srovnatelnou účinnost mají i přípravky obsahující dávku EE 20 μ g, svědčí o tom, že neexistuje lineární vztah mezi dávkou EE, plazmatickou hladinou SHBG a klinickými účinky na akné (15).

Estradiol-valerát ($C_{18}H_{24}O_2$), [(17 β)-estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol]

Na trhu existuje zatím pouze jeden typ kombinované hormonální antikoncepce obsahující E2V (16). E2V je esterifikovaná forma 17 β -estradiolu. Je rychle absorbován v tenkém střevě a v játrech hydrolyzován na přírodní estradiol a kyselinu valerovou. Vzniklý estradiol (dále jen E2) se v 36 % váže na plazmatický SHBG, v 60 % na albumin a 2–3 % zůstává ve volné, biologicky aktivní formě. 95 % E2V je metabolizováno ještě před proniknutím do systémového oběhu. Hlavními metabolity jsou estron, estron-sulfát a estron-glukuronid. E2 cirkuluje v enterohepatálním oběhu a jeho biologický poločas je 13–20 hodin. Metabolity E2V jsou eliminovány z organismu především močí, pouze 10 % stolicí. Podobně jako EE indukuje i E2V SHBG. Po 28 dnech aplikace se zvyšuje jeho plazmatická hladina na 150 % obvyklých hodnot (17).

Antiandrogenní progestiny

Druhou komponentou COC je progestin, látka s metabolickými vlastnostmi podobnými progesteronu. Specifický receptorový účinek progestinu je dalším účinným nástrojem antiandrogenního efektu COC. Prokazatelnou antiandrogenní aktivitu mají dienogest (derivát 19-nortestosteronu), od spironolalktonu odvozený drospirenon, cyproteronacetát a chlormadinonacetát ze skupiny 17- α -hydroxyprogesteronu. Antiandrogenní aktivita progestinů je dána jejich selektivní vazebnou afinitou k receptorům pro androgeny a progesteron. Čím specifitější je afinita k progesteronovým receptorům, tím nižší je afinita k androgenním receptorům, a tím vyšší antiandrogenní účinek progestin vykazuje. Ideální antiandrogenní progestin má vyšší afinitu k progesteronovým receptorům než samotný progesteron, neváže se na receptory pro estrogeny, nemá afinitu k receptorům pro testosteron, ale při vyšších koncentracích způsobuje jejich blokádu. Antiandrogenní potenciál progestinů je možno testovat pomocí tzv. Herschbergerova testu, kdy je kastrovanému krysímu samci aplikována společně se standardizovanou dávkou testosteronu dávka testovaného progestinu. Antiandrogenní účinek progestinu je odvozen od dosažené hmotnosti prostaty pokusného zvířete. Podle uvedeného testu je neúčinnějším progestinem cyproteronacetát. Ostatní progestiny dosahují nižšího efektu, dienogest 40 %, drospirenon 30 % a chlormadinon 20 % účinnosti cyproteronacetátu (18). V klinických účincích jsou však přípravky s různými antiandrogenně aktivními progestiny srovnatelné (24, 33, 34, 35, 39).

Cyproteronacetát ($C_{22}H_{27}ClO_3$), [6-Chlor-17-hydroxy- 1 α ,2 α -cyclopropa[1,2]pregna- 4,6-dien-3,20-dion]

Cyproteronacetát je syntetickým derivátem 17-hydroxyprogesteronu a účinkuje jako antagonist androgenních receptorů se slabou progestagenní a glukokortikoidní aktivitou. Forma acetátu je metabolicky třikrát účinnější než cyproteron samotný (19). Inhibuje enzymy 21-hydroxylázy a 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy, které jsou nutné pro syntézu kortizolu. Suprese 21-hydroxylázy může vést ke snížené produkci aldosteronu (20). Cyproteron acetát má afinitu k receptorům pro androgeny, které obsazuje a zabraňuje tak vazbě testosteronu. Současně suprimuje hypofyzární sekreci luteinizačního hormonu, čímž snižuje celkovou produkci androgenů. Cyproteron a cyproteron acetát mírně inhibují aktivitu 5 α -reduktázy in vitro. Snížení dihydrotestosteronu in vivo však nebylo prokázáno (21). Cyproteron acetát je metabolizován enzymem

CYP4A na 15 β -hydroxyprogesteronacetát, který si zachovává svou antiandrogenní aktivitu, avšak progestagenní aktivita je omezena (22). Kombinovaný účinek cyproteronacetátu na úrovni androgenních receptorů a inhibice konverze DHEA na androstendion blokádu enzymu 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy vede ke snížení celkové hladiny testosteronu a tím i významnému omezení produkce kožního mazu (23).

Kontraceptivum s obsahem cyproteronacetátu

Cyproteronacetát 200 μ g/ Ethinylestradiol 35 μ g/21+7/

Kombinace cyproteron-acetátu s etinylestradiolem je primárně indikována k léčbě akné. Při šestiměsíčním podávání ženám s papulopustulózní formou akné redukuje celkový počet lézí o 53,6 % (placebo o 39,4 %) a počet zánětlivých lézí o 64,6 % (placebo o 49,4 %). Celkové zlepšení onemocnění uvádí 90,2 % uživatelé (placebo 76,2 %). Rozdíl ve výsledcích léčby je ve srovnání s placebem statisticky významný ($p < 0,05$) (24).

Dienogest ($C_{20}H_{25}NO_2$), [17 α -cyanomethyl-17 β -hydroxy-estra- 4,9-dien-3-on]

Dienogest je derivát 19-nortestosteronu a je řazen do skupiny estranů. Dienogest má mírnou, ale vysoce selektivní afinitu k progesteronovým receptorům, představující 10 % vazebné afinity progesteronu. Přesto však působí velmi intenzivním progestagenním efektem, který je přibližně 4x silnější než účinek ostatních progestinů (25). Má tedy vysokou progestagenní aktivitu, významnou antiandrogenní, ale pouze slabou antigonadotropní aktivitu. Přesto od dávky 1 mg denně suprimuje u člověka ovulaci. Při dávce 2 mg denně snižuje plazmatickou hladinu progesteronu na hodnoty obvyklé u anovulačních cyklů při prakticky nezměněných hodnotách hladiny gonadotropinů (26, 27).

Dienogest se neváže na plazmatický SHBG a při perorálním podání nevykazuje v organismu kumulaci. Antiandrogenní účinek je výsledkem účinku na androgenních receptorech (28).

Kontraceptiva s obsahem dienogestu

Dienogest 2 000 μ g /Ethinylestradiol 30 μ g/21+7/

Kombinace dienogestu s etinylestradiolem v klinické, placebem kontrolované studii redukuje u žen s papulopustulózní formou akné po šes-

timěsíční léčbě celkový počet lézí o 54,7 % (placebo o 39,4 %), počet zánětlivých lézí o 65,6 % (placebo o 49,4 %). Celkové zlepšení udává 91,9 % uživatelů (placebo 76,2 %). Rozdíly v léčbě jsou statisticky významné ($p < 0,05$) (24).

Kombifázická kontracepce Dienogest/ Estradiol-valerát

2 tbl-Estradiol-valerát 3 000 µg/5 tbl-Estradiol-valerát 2 000 µg /Dienogest 2 000 µg, 17 tbl-Estradiol-valerát 2 000 µg/Dienogest 3 000 µg/2 tbl-Estradiol-valerát 1 000 µg/ 2 tbl-placebo.

Složení přípravku předpokládá efektivitu v pozitivním ovlivnění akné. Randomizovaná studie testující jeho klinickou účinnost v léčbě akné však doposud není k dispozici.

Drospirenon ($C_{24}H_{30}O_3$), [6β,7β,15β,16β -dimethylene-3-oxo-α-pregn-4-ene-21,17 carbolacton]

Drospirenon je progestin odvozený od 17α-spirolaktonu, disponující kromě antiandrogenního účinku též významným efektem antimineralokortikoidním. Jeho afinita k receptorům pro aldosteron je 5x silnější než je vazebná afinita samotného aldosteronu. Pro konstrukci kontraceptiv je výhodný jeho biologický poločas 32 hodin. Při perorálním podání vykazuje 76 % biologickou dostupnost. Neváže se SHBG, ale na jiné plazmatické proteiny (29). Drospirenon působí jako účinný antiandrogen. Antiandrogenní účinek je výraznější než u spironolactonu, ale nižší než u cyproteron acetátu (18). Drospirenon účinně snižuje plazmatickou hladinu volného testosteronu a dehydroepiandrosteronsulfátu, zároveň zvyšuje hladinu SHBG významněji než kontraceptiva obsahujícími progestiny desogestrel a gestoden. Dále působí inhibicí enzymu 5α-reduktázy a tím i míru periferní konverze testosteronu (30). Dávka 0,5–4,0 mg drospirenonu denně působí u člověka inhibicí ovulace, pseudosekreční transformaci endometria a má mineralokortikoidní (mírný natriuretický) a antiandrogenní efekt (31).

Kontraceptiva s obsahem drospirenonu

Drospirenon 3 000 µg /Ethinylestradiol 30 µg/21+7/

Kombinace 3 000 µg drospirenonu a 30 µg EE s konstrukcí 21+7 (21 aktivních tablet+7 dnů „hormon-free interval“) byla testována multicentrickou dvojitě zaslepenou studií a srovnávána svými účinky s COC obsahující 2 000 µg cyproteron-acetátu a 30 µg EE. Celkový počet lézí se u testované skupiny snížil o 62 % při

užití COC s drospirenonem a o 58,8 % u COC s cyproteron-acetátem. Oba typy kontracepce snížily produkci mazu a růst ochlupení horního rtu. Plazmatická koncentrace SHBG se zvýšila trojnásobně, současně byla prokázána redukce plazmatické hladiny androgenů a luteinizačního hormonu (32). V jiné dvojitě zaslepené studii byla srovnávána kombinace 3 000 µg drospirenonu a 30 µg EE proti trojfázové COC obsahující norgestimát v dávkách 180/215/250 µg a 35 µg EE. Kombinace obsahující drospirenon vedla k výraznější redukci celkového počtu lézí, v účincích na snížení počtu zánětlivých lézí byly oba přípravky srovnatelné. Zvýšení hladiny SHBG a snížení hladiny androgenů bylo též u obou kontraceptiv srovnatelné (33).

Drospirenon 3 000 µg /Ethinylestradiol 20 µg/24+4/

Kombinace 3 000 µg drospirenonu a 30 µg EE s konstrukcí 24+4 (24 aktivních tablet+4 dny „hormon-free interval“) byla testována ve dvou randomizovaných placebem kontrolovaných studiích. Po šestiměsíčním užívání došlo ke snížení celkového počtu lézí i počtu zánětlivých lézí u žen se středně závažnou formou akné. V souladu s klinickými výsledky je i významné zvýšení plazmatické hladiny SHBG a naopak snížení volného testosteronu a androstendionu (34, 35).

Drospirenon 3 000 µg /Ethinylestradiol 20 µg/21+7/

Klinická účinnost v léčbě akné nebyla doposud testována randomizovanou studií.

Chlormadinonacetát ($C_{21}H_{27}ClO_3$), [6-Chlor-17α-hydroxy- 17β-pregna-4,6-dien-3,20-dion]

Chlormadinonacetát je derivátem 17-hydroxyprogesteronu podobně jako cyproteronacetát. Má silný progestagenní účinek, přibližně o 30 % větší než progesteron. Působí silnou sekreční transformaci endometria a účinně suprimuje hypofyzární produkci gonadotropinů. Jeho antiandrogenní aktivita je dána vazebnou afinitou k androgenním receptorům, inhibicí konverze testosteronu na 5α-dihydrotestosteron. Působí jako kompetitivní inhibitor 3-keto-steroidů a in vitro snižuje transfer androgenních receptorů do buněčného jádra. Má slabou vazebnou afinitu vůči glukokortikoidním receptorům a naopak se neváže na receptory estrogenové a mineralokortikoidní. Chlormadinonacetát se kompletně resorbuje z trávicího traktu a vykazuje v organismu 100 % biologickou dostupnost. Ukládá se v tukové tkáni, endometriu a myometriu,

odkud se pomalu uvolňuje s dynamikou 74 % za 7 dnů. Je metabolizován v játrech hydroxylací ketoskupiny na C3. Jeho metabolity 2α, 3α, 3β- hydroxyderiváty si zachovávají silnou antiandrogenní receptorovou aktivitu. Ve formě glukuronidu je vylučován močí, konjugáty jsou vylučovány též žlučí a přetrvává v enterohepatické cirkulaci. Dávky 2–3 mg denně mírně zvyšují bazální teplotu (36).

Kontraceptiva s obsahem chlormadinonacetátu

Chlormadinonacetát 2 000 µg / Ethinylestradiol 30 µg/21+7/

V klinické randomizované placebem kontrolované studii bylo prokázáno, že šestiměsíční aplikace kombinace 2 000 µg chlormadinonacetátu a 30 µg EE snižuje u žen s papulopustulózním akné celkový počet lézí o 63,6 % (placebo o 43,7 %), celkový počet zánětlivých lézí o 54,8 % (placebo o 32,4 %). Jako „výborné zlepšení stavu“ hodnotilo léčbu 39,8 % žen užívajících kontraceptivum a 12,7 % žen užívajících placebo (37). Uživatelky kontracepce s chlormadinonacetátem udávají významné omezení manifestace akné v 55 % případů (38). K úplnému vymizení akné dochází po 12 měsíční léčbě u 16,5 % žen užívajících kombinaci EE/chlormadinonacetát a 4,3 % u uživatelů kombinace EE/levonorgestrel (39).

Zásady bezpečné preskripce hormonální antikoncepce

Doporučení COC, stejně jako doporučení jiných léků, předpokládá znalost nežádoucích účinků a kontraindikací. Obecně lze konstatovat, že podávání COC u mladé a zdravé ženy je zatíženo velmi malým rizikem a pozitivní účinky tato potenciální rizika převyšují. Existují však onemocnění, která podání COC vylučují. Jedná se zejména o případy definované kardiovaskulární morbiditou, závažná onemocnění jater a estrogen-dependentní tumory. Kontraindikace COC souvisí s metabolickým efektem estrogenní komponenty přípravku. Mezi absolutní kontraindikace patří aktuální či anamnestická tromboembolická nemoc, ischemická choroba srdeční a mozková, vrozené či získané trombofilní stavy, závažná onemocnění jater s poruchou jaterní funkce, aktuální karcinom prsu, kouření cigaret u žen ve věku nad 35 let. Problematiku bezpečnosti podání jednotlivých typů kontracepce zpracovává dokument WHO „Medical eligibility criteria for contraception use“. Práce předkládá doporučení stanovená na základě studií založených na důkazech a širokém konsenzu odborné veřejnosti.

Vysoká kvalita a záruka aktuálnosti uvedených doporučení vyplývá ze systematického postupu při tvorbě dokumentu. Nové práce založené na důkazech jsou průběžně zpracovávány a kriticky analyzována jejich pravdivost. V současné době je k dispozici čtvrtá aktualizace doporučení z roku 2009 (40). V českém písemnictví jsou zásady bezpečné aplikace COC shrnuty v doporučení kolektivu autorů z roku 2005 (41) nebo v monografii Antikoncepce z roku 2009 (42).

Závěr

Při respektování platných kontraindikací je vhodně zvolená COC vysoce efektivní a bezpečná metoda v komplexní léčbě akné u žen i při dlouhodobé aplikaci. Může být použita u různých stupňů onemocnění. U lehkých forem je pozitivní vliv na akné vítaným nekontracepčním benefitem. V léčbě středně těžkých forem akné je pak součástí komplexního léčebného modelu řízeného dermatologem. U těžkých forem akné léčených celkovým podáním izotretinoidů je COC velmi efektivním a vhodným prostředkem k zábraně nechtěného početí, které je při zmíněné léčbě přísně kontraindikované.

Literatura

- Cibula D. Women's contraceptive practices and sexual behaviour in Europe. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008; 13(4): 362–375.
- Kligman AM. Postadolescent acne in women. *Cutis*. Jul 1991; 48(1): 75–77.
- Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, et al. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol*. 2002; 119: 1317–1322.
- Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol*. 1999; 141: 297–300.
- Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, et al. Acne vulgaris: a disease of western civilization. *Arch Dermatol*. 2002; 138: 1584–1590.
- Thiboutot D, Martin P, Volikos L, et al. Oxidative activity of the type 2 isozyme of 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase (17 β -HSD) predominates in human sebaceous glands. *J Invest Dermatol*. 1998; 111: 390–395.
- O'Connell K, Westhoff C. Pharmacology of hormonal contraceptives and acne. *Cutis*. 2008; 81(Suppl 1): 8–12.
- Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, et al. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol*. 2000; 143(2): 399–404.
- Shaw J. Acne: Effects on hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3: 571–578.
- Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology*. 2003; 206: 57–67.
- Thiboutot D. Acne: Hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 2004; 22: 419–428.
- Thiboutot D. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2001; 15(Suppl 3): 57–61.
- Goldzieher JW, Brody SA. Pharmacokinetics of ethinyl estradiol and mestranol. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163(6): 2114–2119.
- Fugere P, Percival-Smith RKL, Lussier-Cacan S, et al. Cyproterone acetate (ethinylestradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component. *Contraception*. 1990; 42(2): 225–234.
- Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, et al. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril*. 2001; 76(3): 461–468.
- Nelson A, Sampson-Landers C, Parke S, et al. Efficacy of Estradiol Valerate/Dienogest OC: Results of 3 Large Studies in North America and Europe ACOG 57th Annual Clinical Meeting. Chicago, Illinois 2009; (Citace 24. 11. 2009). Dostupné na: <http://www.acog.org/acm/pdf/postersMon.pdf>.
- Guida M, Bifulco G, Di Spiezo Sardo G, et al. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the combined dienogest/ethinyl estradiol contraceptive pill. *International Journal of Women's Health*. 2010; 2: 279–290.
- Sitruk-Ware R. New progestogens for contraceptive use. *Human Reproduction Update*. 2006; 12(2): 169–178.
- Giorgi E, Shirley I, Grant J, et al. Androgen dynamics in vitro in the human prostate gland. Effect of cyproterone and cyproterone acetate. *Biochem J*. 1973; 132(3): 465–474.
- Pham-Huu-Trung M, de Smutter N, Bogoyo A, Girard F (1984). Effects of cyproterone acetate on adrenal steroidogenesis in vitro. *Horm Res*. 1984; 20(2): 108–115.
- Grunwald K, Rabe T, Schlereth G, et al. Serum hormones before and during therapy with cyproterone acetate and spironolactone in patients with androgenization. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1994; 54(11): 634–645.
- Fischl FH. Pharmacology of Estrogens and Gestagens. In Krause & Pachemegg. Menopause andropause. Gablitz: Krause und Pachernegg, 2001: pp. 33–50.
- George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2008; 27: 188–196.
- Palombo-Kinne E, Schellsmidt I, Schumacher U, et al. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception*. 2009; 79(4): 282–289.
- Teichmann A. Pharmacology of estradiol valerate/dienogest. *Climacteric*. 2003; (Suppl 2): 17–23.
- Oettel M, Kaufmann G, Kurischko A. The endocrinologic profile of metabolites of the progestin dienogest. *Pharmazie*. 1993; 48(7): 541–545.
- Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs*. 1996; 51(2): 188–215.
- Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs*. 1998; 56(5): 825–833.
- Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. 2006; 62(1): 29–38.
- De Leo V, Di Sabatino A, Musacchio MC, et al. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*. 2010; 82: 276–280.
- Elder W, Beier S, Pollow K, et al. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids*. 2003; 68(10–13): 891–905.
- van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, et al. The effect of two combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*. 2002; 69(4): 2–15.
- Thornecroft H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis*. 2004; 74: 123–130.
- Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception*. 2008; 77(4): 249–256.
- Maloney JM, Dietze P, Watson D, et al. A randomized controlled trial of a low-dose combined oral contraceptive containing 3 mg drospirenone plus 20 microg ethinylestradiol in the treatment of acne vulgaris: lesion counts, investigator ratings and subject self-assessment. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8(9): 837–844.
- Druckmann R. Profile of the progesterone derivative chlormadinone acetate – pharmacodynamic properties and therapeutic applications. *Contraception*. 2009; 79(4): 272–281.
- Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, et al. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception*. 2009; 80(1): 25–33.
- Anthuber S, Schramm GA, Heskamp ML. Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg in young women: results of the prospective, observational, non-interventional, multicentre TeeNIS study. *Clin Drug Investig*. 2010; 30(4): 211–220.
- Worret I, Arp W, Zahradnik HP, et al. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology*. 2001; 203(1): 38–44.
- World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO 2009. (Citace 6. 6. 2011). Dostupné z: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/index.html.
- Čepický P, Cibula D, Dvořák K, et al. Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. Aktualizace 2005. (Citace 6. 6. 2011). Dostupné z: <http://www.levret.cz/doskolovani/nesnaze/postupy/files/cc.htm>.
- Fait T. Antikoncepce. Průvodce ošetřujícího lékaře. Praha: Maxdorf 2009.

Článek přijat redakcí: 17. 5. 2011

Článek přijat k publikaci: 20. 6. 2011

MUDr. Petr Křepelka, Ph.D.

Ústav pro péči o matku a dítě Praha
Katedra gynekologie
a porodnictví 3. LF UK Praha
Katedra gynekologie
a porodnictví IPVZ Praha
Podolské nábřeží 157,
147 00 Praha 4 – Podolí
Petr.krepelka@upmd.cz

