

Hodnotenie farmakoterapie syndrómu polycystických ovárií

Kolesárová Mária¹, Zálešová Nikola¹, Marcinčáková Dana¹, Dalibor Kolesár², Mačeková Zuzana³

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Košice, Slovenská republika

²Ústav anatómie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Košice, Slovenská republika

³Katedra lekárstva a sociálnej farmácie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Košice, Slovenská republika

Syndróm polycystických ovárií (PCOS) je komplexné ochorenie endokrinného systému, ktoré postihuje približne 5 – 10 % žien v reprodukčnom veku. PCOS môže mať výrazný vplyv na kvalitu života postihnutých žien, môže prispieť k poruchám plodnosti a zvyšovať riziko vzniku metabolických a kardiovaskulárnych ochorení.

Cieľom práce bolo porovnať a vyhodnotiť efektívnosť indikovanej 6- mesačnej farmakoterapie u pacientok s PCOS. Údaje boli zhromažďované zo zdravotnej dokumentácie pacientok v gynekologickej ambulancii v Starej Ľubovni. Do štúdie bolo celkovo zaradených 980 pacientok, z ktorých bol PCOS diagnostikovaný u 40 z nich (4 %). V úvode štúdie boli pacientky rozdelené do troch skupín na základe hlavného cieľa terapie.

Prvú skupinu tvorili pacientky vo veku od 18 do 24 rokov, u ktorých bol primárny terapeutický cieľ liečba porúch menštruačného cyklu a liečba akné (N= 13). Druhú skupinu tvorili pacientky vo veku od 25 do 35 rokov, ktoré plánovali otehotnieť a terapia bola zameraná na liečbu infertility (N= 19). Tretiu skupinu tvorili pacientky vo veku 36 a viac rokov, ktoré už mali v osobnej anamnéze tehotenstvo, ďalšie tehotenstvo už neplánovali a terapia bola zameraná na komplexnú terapiu metabolického syndrómu a alopecie (N= 8). Pri vyhodnotení efektivity liečby boli porovnávané priemerné hodnoty Body Mass Index-u (BMI) a hormonálneho profilu pacientok párovým t- testom (GraphPad Prism 8. 3. 0), pred zahájením farmakoterapie a po 6 mesiacoch liečby. Za štatisticky signifikantné boli považované výsledky v prípade $p < 0,05$. Naše výsledky potvrdzujú úspešnosť a účinnosť indikovanej farmakoterapie vo všetkých troch skupinách. Zvolená farmakoterapia prispela k úprave hormonálneho profilu pacientok. Z výsledkov vyplýva, že terapia PCOS si vyžaduje komplexnú farmakoterapiu, individuálny prístup a vysokú mieru adherencie pacientok.

Kľúčové slová: syndróm polycystických vaječníkov, farmakoterapia, orálne kontraceptíva, metformín, úprava životného štýlu, farmaceutické poradenstvo

Evaluation of polycystic ovary syndrome pharmacotherapy

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex endocrine disorder that affects approximately 5-10 % of women of reproductive age. PCOS can have a significant impact on the quality of life of affected women, contributing to fertility problems and increasing the risk of metabolic and cardiovascular diseases.

The aim of this study was to compare and evaluate the effectiveness of indicated 6-month pharmacotherapy in patients with PCOS. Data were collected from the medical records of patients in the gynecological outpatient clinic in Stara Lubovna. A total of 980 patients were enrolled in the study, of which 40 (4 %) were diagnosed with PCOS. At the beginning of the study, the patients were divided into three groups based on the main goal of therapy.

The first group consisted of patients aged between 18 and 24 years for whom the primary therapeutic goal was the treatment

of menstrual cycle disorders and the treatment of acne (N=13). The second group consisted of patients aged 25 to 35 years who were planning to become pregnant and the therapy was aimed at treating infertility (N= 19). The third group consisted of patients aged 36 years and older who already had a personal history of pregnancy, were not planning another pregnancy, and the therapy was focused on the comprehensive treatment of metabolic syndrome and alopecia (N= 8). To evaluate the effectiveness of the treatment, the mean values of Body Mass Index (BMI) and hormonal profile of the patients were compared by paired t-test (GraphPad Prism 8.3.0), before the start of pharmacotherapy and after 6 months of treatment. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$. Our results confirm the success and efficacy of the indicated pharmacotherapy in all three groups. The selected pharmacotherapy contributed to the modification of the hormonal profile of the patients. The results suggest that PCOS therapy requires complex pharmacotherapy, individual approach and high adherence rate of patients

Key words: polycystic ovary syndrome, pharmacotherapy, oral contraceptives, metformin, lifestyle modification, pharmaceutical counselling

Úvod

Syndróm polycystických vaječníkov (PCOS) je komplexná gynekologická porucha, ktorá postihuje ženy v reprodukčnom veku. Diagnostika PCOS môže byť často komplikovaná, pretože sa prejavuje rôznymi klinickými príznakmi a môže byť diagnostikovaná aj náhodne. Príčiny PCOS nie sú úplne objasnené, ale predpokladá sa súhra genetických, hormonálnych a vonkajších faktorov (1). Podľa štúdií sa výskyt PCOS vyskytuje približne u 5 – 10 % u žien v reprodukčnom veku, pričom tento podiel môže byť vyšší u žien s nadváhou alebo obezitou. PCOS môže mať vplyv na metabolické procesy v organizme. Môže indukovať inzulínovú rezistenciu, dyslipidémiu a zvýšenie hladiny triacylglycerolov a zvyšovať riziko diabetu 2. typu (2). Liečba PCOS je prevažne symptomatická. Je zameraná na zmiernenie symptómov a zníženie komplikácií, ktoré si vyžadujú individuálny prístup k pacientkam. Uprednostňujú sa konzervatívne metódy, ako podávanie perorálnych hormonálnych kontraceptív, odporúčania na zmenu životného štýlu (úprava stravovacích návykov, fyzická aktivita). Alternatívou môže byť chirurgická liečba, ako napríklad laparoskopický ovariálny drilling (3). Kombináciou rôznych liečebných postupov je predpoklad zlepšenia kvality života pacientok s PCOS. Súčasný výskumný otázky sa zameriavajú na objasnenie ďalších príčin a faktorov súvisiacich s PCOS a na vývoj efektívnejších liečebných postupov pre ženy s daným ochorením. Vzhľadom na prevalenciu rozvoja PCOS a jeho vplyv na kvalitu života dotknutých žien je kľúčové, aby sa výskum PCOS stal prioritou v odbore gynekologickej zdravotnej starostlivosti. Farmaceuti, ako zdravotnícki pracovníci v prvej línii, môžu zohrávať dôležitú úlohu pri identifikácii, manažmente a edukácii pacientiek o chorobnom stave PCOS. Komplexné liečebné odporúčania vytvorené v úzkej spolupráci lekára a farmaceuta môžu minimalizovať výskyt nežiaducich účinkov farmakoterapie. Špecifické lekárenské poradenstvo na správne užívanie liekov pri ich výdaji pacientkam s PCOS je nevyhnutná, nakoľko indikované lieky majú aj iné indikácie s čím musia byť oboznámené. Kombinácia farmakoterapie s nefarmakologickými opatreniami môžu efektívne zlepšiť terapeutické výsledky a celkovú kvalitu života pacientiek s PCOS (4). Cieľom práce bolo porovnať a vyhodnotiť úspešnosť indikovanej 6- mesačnej komplexnej farmakoterapie u pacientok s PCOS a poskytnúť týmto pacientkam odborné farmaceutické poradenstvo vo verejnej lekárnii.

Metodika práce

Údaje boli zhromažďované zo zdravotnej dokumentácie pacientok s diagnózou E28.2 - Syndróm polycystických ovárií (PCOS) podľa

Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH 10). Pacientky navštevovali gynekologickú ambulanciu v Starej Ľubovni. Z celkového súboru 980 pacientok bol PCOS diagnostikovaný u 40 pacientok, čo predstavuje 4 %.

PCOS bol diagnostikovaný potvrdením hyperandrogénneho stavu, ovariálnej dysfunkcie a USG vyšetrením (3). U väčšiny žien s PCOS bola prítomná chronická oligo- až anovulácia stanovením hladín progesterónu zvyčajne 8-12 dní pred očakávaným menštruačným krvácaním a/alebo chýbaním corpus luteum pri ultrazvukovom vyšetrení v troch po sebe nasledujúcich cykloch. Ovlácia bola potvrdená prítomnosťou corpus luteum sonograficky alebo hladinou progesterónu 10 nmol/l, resp. 5 ng/ml a viac (3).

U pacientiek sa zaznamenávali údaje ako krvný tlak (KT), komorbidity, Body Mass Index (BMI), hormonálny profil (luteinizačný hormón - LH, folikulo stimulujúci hormón - FSH, testosterón, progesterón), symptómy PCOS a farmakoterapia. Každá pacientka mala zahájený individuálny liečebný plán, ktorý zahŕňal indikovanú farmakoterapiu gynekológom a/alebo endokrinológom a nefarmakologické odporúčania. Farmaceutické poradenstvo v lekárnii zahŕňalo edukáciu žien o správnom užívaní liekov, o ochorení PCOS, manažmente úpravy životného štýlu, pravidelné poradenstvo v lekárnii na zmiernenie sprievodných príznakov PCOS (akné, obezita, depresia, hypertenzia).

Charakteristika súboru

Pacientky boli rozdelené na základe primárneho cieľa terapie do troch skupín.

Prvú skupinu tvorili pacientky vo veku od 18 do 24 rokov (N = 13; 32 %), u ktorých bola terapia zameraná na zmiernenie symptómov PCOS, ako sú nepravidelný menštruačný cyklus a akné. Indikovaná farmakoterapia je uvedená v tabuľke 1. Pacientky boli edukované o nefarmakologických postupoch pre zlepšenie životného štýlu, vrátane úpravy stravovacích návykov a pravidelnej fyzickej aktivity, nakoľko 69 % pacientok v tejto skupine malo nadváhu alebo obezitu I. stupňa (Tab. 2). 54 % žien s akné mali okrem indikovanej farmakoterapie doporučené aj konziliárne vyšetrenie u dermatológa, ale túto možnosť využili iba tri pacientky.

Druhú skupinu tvorili pacientky vo veku od 25 do 35 rokov (N = 19; 48 %), u ktorých bol primárnym cieľom liečba infertility, keďže plánovali otehotnieť. Indikovanú farmakoterapiu sumarizuje tabuľka 1. Pre vysokú prevalenciu obezity I. stupňa (74 %) boli odporúčané aj nefarmakologické intervencie na zníženie hmotnosti (úprava stravovacích návykov

Tab. 1. Terapie a jej cieľ u pacientok s PCOS

Skupina	Vek (Priemer ± SD)	Cieľ terapie	Indikovaná farmakoterapia	Nefarmakologické odporúčania
1. (N=13)	21,23 ± 1,96 rokov	nepravidelný MC akné a/alebo redukcia hmotnosti	progesterón i.m. (60 mg) (92 %) HAK p.o (chlórmadinónium-acetát (2 mg) a etinylestradiol (0,03 mg)) (100 %)	edukácia o správnom životnom štýle, fyzická aktivita
2. (N=19)	28,89 ± 2,99 rokov	terapia infertility	progesterón i.m. (60mg) (89 %) klomifén citrát p.o (25 mg/deň) (100 %) perindopril 4 mg (15 %) metformín 850 mg (21 %)	edukácia o správnom životnom štýle, fyzická aktivita
3. (N=8)	39,5 ± 2,93 rokov	zlepšenie životného štýlu, redukcia hmotnosti	progesterón i.m (60 mg) (38 %) HAK p.o (chlórmadinónium-acetát (2 mg) a etinylestradiol (0,03 mg) (38 %) HAK p.o (drospirenón (3 mg) a estetrol (14,2 mg) (38 %) metformín 850-1000 mg (100 %) perindopril 4 mg (25 %) atorvastatín 20 mg (38 %)	edukácia o správnom životnom štýle, fyzická aktivita, laserová terapia vlasov laparoskopický ovariálny drilling (N=1)

Legenda: HAK – hormonálna antikoncepcia p.o.; MC – menštruačný cyklus; PCOS – Syndróm polycystických ovárií,

Tab. 2. Sprievodné symptómy a komorbidity u pacientok s PCOS a výsledný klinický efekt po 6 mesiacoch terapie

Skupina	Sprievodné symptómy a komorbidity	Výsledný klinický efekt po 6 mesiacoch terapie u pacientok
1. (N=13)	nadváha (38 %) obezita 1. stupňa (31 %) oligomenorea (92 %) akné (54 %) hypercholesterolémia (8 %) hyperglykémia (8 %)	úprava hmotnosti norma BMI (84 %) nadváha (16 %) úprava hormonálneho profilu (100 %) úprava MC (100 %) úprava akné (54 %)
2. (N=19)	nadváha (42 %) obezita 1. stupňa (32 %) oligomenorea (89 %) nedostatočná ovulácia (11 %) akné (37 %) hypertenzia (11 %) hypercholesterolémia (5 %)	úprava hmotnosti norma BMI (84 %) nadváha (16 %) tehotenstvo (85 %) úprava hormonálneho profilu (100 %)
3. (N=8)	nadváha (62 %) obezita 1. stupňa (38 %) oligomenorea (38 %) akné (13 %) alopécia (38 %) hypertenzia (25 %) hypercholesterolémia (38 %)	úprava hmotnosti norma BMI (38 %) nadváha (50 %) obezita 1. stupňa (13 %) úprava hormonálneho profilu (100 %) úprava MC (100 %) zmiernenie alopecie (38 %) zníženie KT (25 %) zníženie cholesterolu (38 %)

Legenda; MC – menštruačný cyklus, KT – krvný tlak

a zahájenie pravidelnej fyzickej aktivity). U 89 % pacientok bola prítomná oligomenorea, resp. nedostatočná ovulácia (Tab. 2).

Tretiu skupinu tvorilo 20 % pacientok (N = 8) vo veku 36+, ktoré už mali v osobnej anamnéze tehotenstvo a ďalšie tehotenstvo už neplánovali. Terapie bola zameraná na liečbu oligomenorey, inzulínovej rezistencie, hypertenzie, hypercholesterolémie a alopecie. Farmakoterapiu a nefarmakologické odporúčania sú uvedené v tabuľke 1. V tejto skupine sa vyskytovali sprievodné príznaky PCOS ako oligomenorea (38 %), alopecie (38 %), hypertenzia (25 %) a zvýšená hladina LDL-cholesterolu (38 %) (Tab. 2).

Pri vyhodnotení efektivity liečby boli porovnávané priemerné hodnoty BMI a hormonálneho profilu pacientok použitím párového t- testu (GraphPad Prism 8. 3. 0), pred indikovanou farmakoterapiou a po 6 mesiacoch liečby v každej skupine pacientok. Za štatisticky

signifikantné boli považované výsledky v prípade $p < 0,05$. Pri spracovávaní údajov pacientok bol dodržaný Zákon o ochrane osobných údajov (18/2018 Z. z.).

Výsledky

Tabuľka 2 znázorňuje sprievodné symptómy a komorbidity pacientok s PCOS všetkých troch skupín. Z údajov vyplýva, že s narastajúcim vekom pacientok s PCOS sa zvyšuje priemerný KT a BMI. Komorbidity a sprievodné symptómy ako oligomenorea a akné sa vyskytovali u mladších pacientok, kým hypertenzia, hypercholesterolémia a alopecie boli častejšie zaznamenané u starších pacientok.

Výsledky po 6 mesiacoch liečby preukázali, že u pacientok z prvej skupiny došlo signifikantnému poklesu priemerných hodnôt BMI (Tab. 3). Po úprave životného štýlu, 84 % pacientok vykazovalo hodnotu BMI v normálnom rozpätí a len 16 % pacientok malo naďalej nadváhu (Tab. 2). Výsledky po 6 mesiacoch liečby preukázali, že terapia bola efektívna a signifikantne upravila hladiny sledovaných hormónov ($p < 0,05$) (Tab. 3). U všetkých pacientok prvej skupiny došlo k výraznému zlepšeniu symptómov, úprave hormonálneho profilu a úprave menštruačného cyklu. Môžeme zhodnotiť, že pred indikovanou terapiou boli zaznamenané zvýšené sérové koncentrácie LH a pomer LH/FSH mal hodnotu 5, avšak po 6 mesiacoch terapie došlo k úprave hormonálneho profilu a poklesu pomeru LH/FSH na hodnotu 1. Signifikantne bola znížená aj priemerná hladina testosterónu (Tab. 3).

Výsledky u pacientok z druhej skupiny preukázali, že úprava životného štýlu v trvaní 6 mesiacov spôsobila signifikantný pokles hodnôt BMI (Tab. 3). V tejto kohorte malo 84 % pacientok normálne BMI a 16 % pacientok malo nadváhu (Tab. 2). Laboratórne vyšetrenie hormonálneho profilu preukázalo signifikantnú úpravu hladín monitorovaných hormónov po 6 mesiacoch indikovanej terapie u všetkých pacientok (Tab. 3). Po 6 mesiacoch terapie došlo k zníženiu pomeru hladín LH/FSH z hodnoty 2,5 na hodnotu 1. Podobne došlo k výraznému signifikantnému poklesu priemernej hodnoty testosterónu, z hodnoty $2,08 \pm 0,83$ ng/ml na priemernú hodnotu $0,67 \pm 0,16$ ng/ml. Po úprave životného štýlu a cyklickom podávaní klomifén citrátu úspešne otehotnelo do šiestich mesiacov 85 % pacientok. Priemerné hodnoty hormonálnych hladín v tabuľke 3 predstavujú hodnoty pred otehotnením a po otehotnení pacientok.

Tab. 3. Hodnoty BMI a hormonálny profil na začiatku a po 6 mesiacoch terapie

Sledované parametre na začiatku terapie a po 6 mesiacoch terapie		1. Skupina (N=13)	2. Skupina (N=19)	3. Skupina (N=8)
BMI [kg/m ²]	na začiatku terapie	37,21 ± 4,07	28,03 ± 3,54	29,52 ± 1,78
	6 mesiacov po terapii	34,26 ± 1,65*	24,51 ± 1,69***	26,37 ± 1,88***
LH [mIU/ml]	na začiatku terapie	15,78 ± 1,96	15,91 ± 2,68	15,98 ± 1,85
	6 mesiacov po terapii	7,14 ± 0,98***	8,20 ± 0,86***	10,65 ± 0,74***
FSH [mIU/ml]	na začiatku terapie	3,07 ± 0,37	6,31 ± 1,76	5,26 ± 1,95
	6 mesiacov po terapii	6,70 ± 1,11***	8,27 ± 0,85***	10,39 ± 0,63***
Testosterón [ng/ml]	na začiatku terapie	2,45 ± 0,28	2,08 ± 0,83	2,49 ± 0,36
	6 mesiacov po terapii	0,88 ± 0,21***	0,67 ± 0,16***	1,67 ± 0,44**
Progesterón [ng/ml]	na začiatku terapie	4,14 ± 0,64	0,83 ± 0,09	2,43 ± 1,80
	6 mesiacov po terapii	3,56 ± 0,45*	11,26 ± 1,28***	12,72 ± 2,53***

p – hladina významnosti stanovená párovým t-testom, ***< 0,0001, **<0,001, *<0,05
Legenda: norma LH (luteinizačný hormón) 2–14 mIU/ml, norma FSH (folikulostimulačný hormón) 4 – 14 mIU/ml, norma testosterón 0,5 – 2,5 ng/ml, norma progesterón 0,2 – 25 ng/ml

Terapia pacientok tretej skupiny sa sústredila na zlepšenie životného štýlu, vrátane redukcie hmotnosti, pravidelnej fyzickej aktivity a úpravy stravovacích návykov, čo sa prejavilo po 6 mesiacoch signifikantným znížením BMI u pacientiek (Tab. 3). Po 6 mesiacoch, z ôsmich pacientok malo 38 % (N=3) normálne BMI, 50 % (N=4) malo nadváhu a 13 % (N=1) malo pretrvávajúcu obezitu I. stupňa (Tab. 2). U všetkých troch pacientok s alopeciou došlo k jej zmierneniu. Pacientky s hypertenziou a hypercholesterolémiou boli naďalej monitorované, pričom symptómy PCOS sa podarilo zmierniť aj u nich a taktiež došlo k zníženiu KT a hladiny cholesterolu (Tab. 2). Po 6 mesiacoch farmakoterapie a úprave životosprávy došlo k signifikantnej úprave hormonálneho profilu a následne aj k úprave menštruačného cyklu u všetkých pacientok (Tab. 3). Indikovanou farmakoterapiou sa podarilo znížiť pomer LH/FSH z hodnoty 3 na hodnotu 1 a zároveň došlo aj k signifikantnému poklesu hladiny testosterónu.

Diskusia

Štúdia bola zameraná na zistenie účinnosti indikovanej individualizovanej terapie u 40 pacientok, ktorým bol diagnostikovaný PCOS. Hlavné zistenia sú nasledovné. Väčšina sledovaných žien s diagnostikovaným PCOS trpela nadváhou a obezitou I. stupňa. Až 50 % PCOS žien je obéznych a riziko syndrómu sa zvyšuje so stúpajúcou hmotnosťou. Dôležitú úlohu zohráva abdominálna obezita, ktorá vedie k zníženiu hladín SHBG (globulínu-viažúceho pohlavné hormóny) a tým k zvýšeniu voľného testosterónu a zvýšeniu hladiny estrónu (3). Okrem toho je abdominálna obezita zodpovedná aj za inzulínovú rezistenciu a hyperinzulinémiu. PCOS je často prepojený aj s diabetom 2. typu, či hypertenziou a dyslipidémiou, ktoré sú klinickými prejavmi metabolického syndrómu (5). Podobne zistenia potvrdzuje štúdia, ktorá sledovala 50 pacientok s PCOS v Indii, kde pacientky s PCOS mali v priemere vyššie BMI ako kontrolná skupina a ich krvný tlak bol v priemere vyšší. Zistili tiež, že väčšina pacientok mala zvýšené hladiny androgénov, ako aj výskyt inzulínovej rezistencie (6).
V našej kohorte sledovaných 40 pacientok, malo BMI v normálnom rozmedzí na začiatku terapie len nízke percento sledovaných pacientok (23 %). Keďže obezita je kľúčovým rizikovým faktorom pre rozvoj PCOS, prvou voľbou sú nefarmakologické odporúčania na úpravu životného štýlu. Navrhovaný liečebný postup teda zahŕňal aj zmenu stravovacích

návykov a zaradenie pravidelnej fyzickej aktivity do každodenného života. Tieto atribúty sú kľúčové pre správnu reguláciu hladín glukózy a úpravu lipidovej dysbalancie, čím sa zníži riziko rozvoja kardiovaskulárnych ochorení (2).
Strava by mala byť bohatá na potraviny s nízkym glykemickým indexom, ktoré pomáhajú udržiavať hladiny glukózy na stabilnej úrovni. Medzi potraviny, ktoré by mali byť súčasťou jedálneho lístka sú celozrnné výrobky, zelenina, ovocie, strukoviny a orechy. Zároveň by sa mal minimalizovať príjem rafinovaných sacharidov a rýchlych jedál (7). Pravidelné cvičenie, môže pomôcť zlepšiť metabolizmus cukrov a tukov v tele a zlepšiť inzulínovú senzitivitu (8). Výsledky preukázali, že po 6 mesiacoch bol zaznamenaný signifikantný pokles BMI vo všetkých troch skupinách pacientok, čo svedčí aj o ich vysokej adherencii.
V prvej skupine pacientok dosiahlo po 6 mesiacoch terapie normálne BMI až 84 % pacientok, zvyšných 16 % pacientok malo nadváhu. Farmakoterapia v tejto skupine bola zameraná na úpravu nepravidelného menštruačného cyklu a na liečbu akné. Skoro všetky pacientky (92 %) mali prítomnú oligomenoreu, čo je stav, pri ktorom dochádza k menštruácií každých 35 až 90 dní a môže byť spojená s anovuláciou (9). Chronická anovulácia, ktorá je častým príznakom PCOS, zvyšuje riziko endometriálnej hyperplázie a karcinómu, preto použitie cyklickej gestagénovej terapie alebo nízkodávkovej hormonálnej antikoncepcie inhibuje endometriálnu proliferáciu (3). Použitie týchto hormonálnych prípravkov sa ukázalo ako účinná stratégia na normalizáciu nepravidelných menštruačných cyklov a hyperandrogenizmu, ktorý sa manifestuje formou akné a hirsutizmom u žien s PCOS (5). Exogénne podávané pohlavné hormóny vedú totiž k supresii LH s následným znížením ovariálnej produkcie androgénov, znižujú cirkulujúce hladiny voľných androgénov zvýšením tvorby SHBG, znižujú adrenálnu sekréciu androgénov a inhibujú periférnu konverziu testosterónu na dihydrotestosterón (3). Efekt liečby sa zvyčajne prejaví do 6 mesiacov od začiatku terapie. Tento fakt potvrdzujú aj naše výsledky, kde u všetkých pacientok došlo po 6-mesačnej terapii kontraceptívami k úprave hormonálneho profilu a úprave menštruačného cyklu. Pri PCOS sú zaznamenané vo folikulárnej fáze menštruačného cyklu zvýšené sérové koncentrácie LH (10). Pomer LH/FSH je zvyčajne vyšší ako 2 - 3. Zvýšený pomer hladín LH/FSH zvyšuje predpoklad ochorenia PCOS, má však nízku špecifickosť a preto ho nemožno považovať za diagnostické kritérium (11). V klinickej praxi

prítom až 60–70 % žien s PCOS má zvýšenú koncentráciu LH a pomer LH/FSH je zvýšený až u 95 % žien s PCOS (3). V prípade sledovaných pacientok z prvej skupiny bola priemerná hodnota LH/FSH pred terapiou hormonálnymi kontraceptívami na úrovni 5, a po 6 mesiacoch došlo k poklesu na hodnotu 1. Podobne po 6-mesačnej terapii došlo k významnému poklesu hladiny testosterónu.

V druhej skupine pacientok bola farmakoterapia zameraná na infertilitu. V tejto skupine z 19 pacientok malo normálne BMI iba 26 %, ostatných 74 % žien malo nadváhu (42 %) alebo obezitu 1. stupňa (32 %). Prevalencia hypertenzie bola 15 %, tieto pacientky dlhodobo užívali perindopril (4 mg/deň), ktorý pôsobí ako metabolicky neutrálne liečivo a je vhodný aj u pacientov s metabolickým syndrómom. V prípade otehotnenia, keďže to bol primárny cieľ tejto skupiny žien, perindopril je nutné nahradiť bezpečnejšou alternatívou ako napr. metyldopa, amlodipín alebo metoprolol (12).

U tejto skupiny žien bola redukcia hmotnosti primárnym odporúčaním. Obezita prispieva nielen k poruchám menštruačného cyklu a infertilitu u pacientok s PCOS, ale predstavuje aj zníženú účinnosť na indukciu ovulácie klomifénom, gonadotropnými hormónmi a laparoskopickým ováriálnym drillingom (3). Redukcia hmotnosti pozitívne ovplyvňuje plodnosť a metabolický profil (2,13). Nefarmakologickou terapiou, až 84 % pacientiek dosiahlo po 6 mesiacoch normálne hodnoty BMI. Keďže 89 % pacientok malo nepravidelnú menštruáciu, farmakoterapia bola zahájená podávaním progesterónu i.m. Po úprave cyklu boli pacientky s pravidelnou menštruáciou monitorované a bol im indikovaný klomifén citrát. Podobne bol predpísaný klomifén citrát aj u 11 % pacientiek s pravidelnou menštruáciou. Klomifén citrát je liekom prvej voľby na indukciu ovulácie u žien s PCOS. Úspešnosť ovulácie pri klomiféne sa pohybuje medzi 50–60 % na cyklus a percento živých pôrodov sa pohybuje medzi 50–60 % na 6 cyklov (14). Okrem toho, klomifén citrát je dobre tolerovaný a má nízke riziko vážnych nežiaducich účinkov u pacientok s PCOS (15). Indikovaná terapia mala pozitívny vplyv na hormonálny profil u všetkých žien, nakoľko po 6 mesiacoch došlo k významnému zníženiu priemernej hladiny LH a testosterónu a významnému zvýšeniu priemernej hladiny FSH a progesterónu. Signifikantné zvýšenie hladín progesterónu po 6 mesiacoch od začiatku terapie môže byť ovplyvnené aj tehotenstvom u 85 % pacientok, ktoré otehotneli do 6 mesiacov. Z výsledkov vyplýva, že zvolená terapia bola účinná.

V tretej skupine pacientok bola terapia zameraná predovšetkým na terapiu metabolického syndrómu a alopecie. Tieto metabolické abnormality sa častejšie vyskytujú u starších pacientok. Na základe BMI, ani jedna pacientka nemala normálne BMI, až 62 % pacientiek malo nadváhu a 38 % obezitu 1. stupňa, 38 % pacientiek malo hypercholesterolemiu a 25 % hypertenziu. Štúdie uvádzajú vyššiu prevalenciu artériovej hypertenzie na úrovni 10–40 % u žien s PCOS v porovnaní s bežnou populáciou. Podobne aj dyslipidémia patrí medzi najbežnejšiu metabolickú abnormalitu u žien s PCOS s najčastejším výskytom po 40. roku života. Všetky tieto pridružené ochorenia sú súčasťou metabolického syndrómu a predstavujú závažné rizikové faktory pre kardiovaskulárne ochorenia. Výskyt kardiovaskulárnych ochorení je vyšší u pacientov s PCOS, ale zvýšená kardiovaskulárna úmrtnosť nebola preukázaná (16, 17). Medzi ďalšie prejavy metabolického syndrómu

patrí aj hyperinzulinémia a inzulínová rezistencia. Inzulínová rezistencia sa uvádza u 50–70 % žien s PCOS a až u 95 % obéznych žien s metabolickým syndrómom. Môže sa vyskytovať aj u 20 % pacientiek s normálnou hmotnosťou (3). Odpoveďou na inzulínovú rezistenciu je hyperinzulinémia, ktorá zvyšuje produkciu androgénov vo vaječníkoch a nadobličkách a znižuje SHBG v pečeni, čo vedie k zvýšeniu hladiny voľného testosterónu v plazme a tým aj k zvýšeniu jeho androgénneho účinku, čo sa prejaví nepravidelnou menštruáciou a fyzickými symptómami hyperandrogenizmu (18).

Aj v tomto prípade je prvotným opatrením zmena životného štýlu s následnou redukcii hmotnosti. Výsledky ukazujú, že 38 % pacientok dosiahlo normálne BMI, 50 % pacientok malo nadváhu a len jedna pacientka (13 %) mala obezitu 1. stupňa. V tejto vekovej skupine pacientok od 36 rokov a viac trpelo 38 % oligomenoreou, 38 % alopeciou a jedna pacientka (13 %) mala diagnostikované akné. U pacientok s oligomenoreou bol liekom voľby kombinovaná hormonálna antikoncepcia chlormadinónium-acetát/etinylestradiol, ktorá upravila ich menštruačný cyklus. Chlormadinón acetát je derivát prirodzene vylučovaného progesterónu, ktorý vykazuje vysokú afinitu a aktivitu na progesterónový receptor. Má antiestrogénny účinok a na rozdiel od prirodzeného progesterónu vykazuje mierne antiandrogénne vlastnosti. Chlormadinón acetát pôsobí tak, že blokuje androgénne receptory v cieľových orgánoch a znižuje aktivitu kožnej 5 α -reduktázy. Potláča sekréciu gonadotropínov a tým znižuje produkciu androgénov vo vaječníkoch a nadobličkách. Chlormadinón acetát vykazuje vysokú antikoncepčnú účinnosť inhibíciou ovulácie vďaka svojej schopnosti potlačiť alebo narušiť sekréciu endogénneho gonadotropínu a tým inhibovať rast a dozrievanie folikulov. Okrem toho potláča hrúbku endometria a zvyšuje viskozitu hlienu krčka maternice (19). Bezpečnostné štúdie ukázali, že chlormadinón acetát nemá žiadny klinicky relevantný účinok na široký rozsah metabolických parametrov u normálnych jedincov (19). Aplikácia chlormadinónu acetátu ako perorálnej antikoncepcie v kombinácii s etinylestradiólom sa ukázala ako veľmi úspešná, pričom štúdie uvádzajú vynikajúcu antikoncepčnú účinnosť, vysokú znášanlivosť a adhérenciu vďaka dobrému profilu vedľajších účinkov a pozitívnym účinkom na už existujúcu dysmenoreu, ochorenia kože a vlasov (20). 38 % pacientiek trpelo alopeciou, čo je difúzne preriedenie vlasov v oblasti kapilícia a je jedným zo znakov hyperandrogenizmu. Vyskytuje sa až u 22 % žien s PCOS (21). Preto týmto pacientkam bola indikovaná terapia systémovými hormonálnymi kontraceptívami s obsahom drospirenonu a estetrolu, ktorá zmiernila tento symptóm. Tento pozitívny účinok hormonálnych kontraceptív na alopeciu je potvrdený aj štúdiou (21). Podávanie hormonálnych kontraceptív významne zlepšovalo hustotu vlasov a zároveň bola dobre tolerovaná bez významných nežiaducich účinkov. Drospirenon je gestagén pôsobiaci ako antagonist androgénových receptorov s antimineralokortikoidovou aktivitou, ktorý môže znížiť účinok androgénov v tele a tým zlepšovať hustotu vlasov (3). Indikovaná 6-mesačná terapia upravila aj hormonálny profil u pacientok, keď došlo k poklesu pomeru hormonálnych hladín LH/FSH z hodnoty 3 na hodnotu 1. Tiež bol zaznamenaný významný pokles hladín testosterónu a významný nárast progesterónu. Kvôli zníženej adhérencii podstúpila jedna pacientka laparoskopický ovari-

álny drilling, ktorý predstavuje účinnú metódou na indukciu ovulácie u žien s anovulačným PCOS. Vedie k zvýšeniu ovulačnej frekvencie a zlepšeniu menštruačného cyklu, taktiež môže mať pozitívny vplyv na zníženie hladiny androgénov (22). Okrem toho, všetky pacientky užívali inzulínový senzitizer metformín, ktorý je liekom 1. voľby v terapii diabetes mellitus 2. typu, avšak pri PCOS patrí medzi najviac využívané off-label liečivo. Patrí medzi inzulínové senzitizery. Priaznivo ovplyvňuje funkciu vaječníkov nielen prostredníctvom zníženia inzulínémie a inzulínovej rezistencie, ale priamo pôsobia na granulózové bunky ovária s následným znížením ovariálnej produkcie androgénov (3). Okrem toho zohráva úlohu v poklese hmotnosti, kontroly menštruácie, v prevencii predčasného narodenia a potratov. Na druhej strane, metformín nezmenil počet živých pôrodov v porovnaní s placebom (3).

Z výsledkov vyplýva, že terapia PCOS je založená na individuálnom prístupe ku každej pacientke, kde by mala byť zohľadnená jej celková zdravotná situácia a symptómy PCOS. Často sa kombinujú viaceré terapeutické prístupy na dosiahnutie najlepších výsledkov. Súčasťou liečby by malo byť aj pravidelné monitorovanie zdravotného stavu a prípadná korekcia liečby podľa individuálnych potrieb (23). Limitáciou tejto štúdie je veľkosť študijnej kohorty a skutočnosť, že dosiahnuté pozitívne výsledky v terapii PCOS mohli byť ovplyvnené aj silnou motiváciou zaradených pacientiek pri riešení symptómov PCOS.

Záver

Naše výsledky preukázali, že 6-mesačná individualizovaná terapia PCOS bola úspešná a efektívna. Navrhnutý terapeutický postup, ktorý zahŕňal farmakoterapiu a nefarmakologické odporúčania, mali pozitívny

vplyv na hormonálny profil pacientok, u ktorých došlo k zmierneniu oligomenorey a akné, k zvýšeniu plodnosti a zníženiu príznakov alopecie. Kľúčový význam mali nefarmakologické opatrenia ako zmena životného štýlu a redukcia hmotnosti a odborné farmaceutické poradenstvo o správnom užívaní liekov. Z výsledkov vyplýva, že terapia PCOS vyžaduje individuálny prístup a k jej úspechu prispieva aj adhérenca pacientok. Vzhľadom na sprievodné komplikácie PCOS, ako sú obezita, inzulínová rezistencia, diabetes mellitus 2. typu, dyslipidémia a hypertenzia, je manažment tohto ochorenia komplexný a vyžaduje multidisciplinárny prístup. Lekári sú posledným článkom multidisciplinárneho tímu na vzdelávanie pacientiek o PCOS, jeho dôsledkoch a dôležitosti dodržiavania liečebných režimov. Správne užívanie liekov môže minimalizovať výskyt nežiaducich účinkov a zlepšiť adhérenciu k liečbe. Komplexný prístup v zmysle kombinácie farmakoterapie s nefarmakologickými opatreniami v úzkej spolupráci lekára a farmaceuta môže efektívne optimalizovať terapeutické výsledky a zlepšiť kvalitu života pacientiek s PCOS (4).

Výsledky tejto práce poukazujú na pozitívny prínos kombinácie farmakoterapie a nefarmakologických intervencií pri liečbe pacientok s PCOS. Naše zistenia môžu prispieť k zlepšeniu klinického manažmentu PCOS a pomôcť optimalizovať individuálny prístup k pacientkam s týmto ochorením.

Podakovanie

Podakovanie patrí MUDr. Jánovi Pružinskému za poskytnutie údajov zo zdravotnej dokumentácie pacientok s PCOS v gynekologickej ambulancii v Starej Ľubovni.

LITERATÚRA

- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33(9):1602-1618.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):4565-92.
- Lazúrová I, Dravecká I, Figurová J. Syndróm polycystických ovárií. Štandardné postupy Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky. 2021; Číslo ŠP 0168.
- Alkoudsi KT, Al-Qudah R, Basheti IA. Assessing the effectiveness of a pharmaceutical care service on the quality of life of women with polycystic ovarian syndrome living in war and non-war countries. *J Eval Clin Pract.* 2020; 26: 1467-1477.
- Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician.* 2016; 94 (2):106-113.
- Bohra, N, Nischal A, King M. Polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study on clinical, hormonal and metabolic profile in women of reproductive age group in Northern India. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* 2021; 71(4):309-315.
- Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (2):CD007506.
- Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3(3):CD007506.
- Sysák R, Štencel P, Cvejkušová M, et al. Poruchy menštruačného cyklu v adolescencii. *Pediatr. Prax.* 2016; 17(5):192-195.
- Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod.* 2016; 31:2619-2631.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009; 92:456-88.
- Dosedla E, Krištúfková A, Borovský M, a kol. Hypertenzné ochorenia v tehotnosti, diagnostika, liečba a prevencia. Štandardné postupy Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky. 2022; Číslo ŠP 0259.
- Costello M, Shrestha B, Eden J, et al. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 1: CD005552.
- Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014; 371(2):119-29.
- Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016; 6:687-708.
- Wang ET, Cirillo PM, Vittinghoff E, et al. Menstrual irregularity and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(1):E114-E118.
- Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, et al. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(12):3794-3803.
- DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005; 83(5):1454-1460.
- Bouchard P. Chlormadinone acetate (CMA) in oral contraception – A new opportunity. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care.* 2005;10 (1): 7-11.
- Druckmann R. Profile of the progesterone derivative chlormadinone acetate — Pharmacodynamic properties and therapeutic applications. *Contraception.* 2009; 79 (4): 272-281.
- Starace M, Orlando G, Alessandrini A, et al. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 1:69-84.
- Mitra S, Nayak PK, Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J Nat Sci Biol Med.* 2015; 6(1):40-8.
- Dokras, A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS. *Steroids.* 2012; 77(4): 338-341.