

مقایسه‌ی اثرات کنتراستپتوهای خوراکی حاوی پروژستین‌های آندروژنیک ضعیف و آنتی‌آندروژنیک بر یافته‌های بالینی، آندروژنیک و متابولیک مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

دکتر مینا امیری، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی

مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم شهید بهشتی. نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی
مسئول: ولنجک، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی باروری، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید
بهشتی، تهران، ایران، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی؛ e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

چکیده

کنتراستپتوهای خوراکی ترکیبی (COCs) به طور رایج، به عنوان خط اول درمان دارویی، برای درمان تظاهرات سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) در نظر گرفته می‌شوند. هدف از مطالعه مروری حاضر، مقایسه‌ی اثرات COCs بر اساس جزء پروژستینی‌شان، بر یافته‌های بالینی، هورمونی و متابولیک مبتلایان به PCOS می‌باشد. انواع COCs می‌توانند از طریق سرکوب گنادوتروپین‌ها و افزایش گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG) موجب بهبود هیپراندروژنیسم و تنظیم سیکل‌های قاعدگی گردند. گرچه کنتراستپتوهای ترکیبی حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژنیک نظیر سیپروترون استات (CPA) و دروسپیرنون (DRSP) در مقایسه با پروژستین‌های آندروژنیک نظیر دزوژسترل (DSG) و لونورژسترل (LNG)، از طریق مکانیسم‌های اختصاصی می‌توانند موجب کاهش آندروژن‌ها در بیماران مبتلا به PCOS شوند، شواهد موجود از برتری این ترکیبات آنتی‌آندروژنیک در بهبود چشمگیر تظاهرات بالینی هیپراندروژنیسم حمایت نمی‌کند. در حالی که همه COCs می‌توانند با اختلالات لیپیدها همراه باشند، به نظر می‌رسد که ترکیبات حاوی DRSP با کمترین میزان این اختلالات همراه باشند. از آنجایی که COCs ممکن است با اختلالات متابولیک به ویژه دیس‌لیپیدمی همراه باشند، ضروری است در بیماران مصرف‌کننده COCs به صورت دوره‌ای پارامترهای متابولیک اندازه‌گیری شود.

واژگان کلیدی: کنتراستپتوهای خوراکی ترکیبی، پروژستین، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

دریافت مقاله ۹۹/۱/۲۴ - دریافت اصلاحیه: ۹۹/۴/۱۸ - پذیرش مقاله: ۹۹/۵/۸

مقدمه

کنتراستپتوهای خوراکی ترکیبی (COCs) به طور رایج، به عنوان خط اول درمان دارویی برای درمان تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) که تمایل به بارداری ندارند، توصیه شده‌اند. بسیاری از علایم PCOS، از جمله اختلالات قاعدگی، هیپراندروژنیسم بالینی و بیوشیمیایی می‌توانند با مصرف COCs بهبود یابد.^{۱،۲} مطالعات متعدد اثربخشی این ترکیبات

هورمونی را بر سنتز و متابولیسم آندروژن‌ها در سطوح مختلف نشان داده‌اند.^{۳-۸} کنتراستپتوهای خوراکی ترکیبی از طریق سرکوب ترشح گنادوتروپین‌های هیپوفیزی و افزایش گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG) موجب کاهش آندروژن‌های آزاد می‌گردند.^{۹،۱۰} یکی از مسائل چالش برانگیز در درمان PCOS، انتخاب یک کنتراستپتو با مناسب‌ترین جزء پروژسترونی که دارای اثرات آنتی‌آندروژنیک است، می‌باشد.^{۱۱} کنتراستپتوهای خوراکی ترکیبی حاوی پروژستین‌های جدیدتر که دارای

اثرات ضعیف آندروژنیک یا اثرات آنتی‌آندروژنیک هستند، می‌توانند موجب بهبود پروفایل هورمونی و تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به PCOS با علایم هیپرآندروژنیسم گردند.^{۱۳-۱۴} سیپروترون استاتⁱ (CPA) و درسپرنونⁱⁱ (DRSP) از جمله اجزای پروژستینی هستند که دارای اثرات آنتی‌آندروژنیک می‌باشند.^{۱۳،۱۴} دزوسترلⁱⁱⁱ (DSG) و لوونورسترل (LNG^{iv}) پروژستین‌های تقریباً خنثی با اثرات بسیار ضعیف آندروژنیک بوده که در ترکیب با اتینیل استرادیول (EE) می‌تواند در درمان تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی بیماران مبتلا به PCOS موثر باشد.^{۶،۱۲،۱۵} کنتراسپتیوهای حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژنیک نظیر CPA و DRSP علاوه بر مکانسیم‌های اصلی (مهار گنادوتروپین‌ها، سرکوب فولیکولوژنز و افزایش SHBG)، می‌توانند از طریق مکانسیم‌های اختصاصی شامل افزایش کلیرانس کبدی تستوسترون، رقابت با آندروژن‌ها در سطوح گیرنده و مهار آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز (آنزیم مبدل تستوسترون به دی هیدروتستوسترون) موجب بهبود تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی PCOS گردند.^{۱۲،۱۵}

گرچه از نظر تئوریک COCs دارای اجزای پروژستینی آنتی‌آندروژنیک می‌توانند اثرات اختصاصی‌تری بر ویژگی‌های PCOS اعمال نمایند و در بهبود علایم آن مناسب‌تر از ترکیبات هورمونی دیگر به نظر می‌رسند، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ترکیبات هورمونی حاوی پروژستین‌های دارای اثرات اندک آندروژنیک نیز می‌توانند به اندازه کنتراسپتیوهای با اجزای آنتی‌آندروژن در بهبود علایم PCOS موثر باشند.^{۶،۱۶-۱۸}

امروزه در بسیاری از کشورها، کنتراسپتیوهای دارای ترکیبات آنتی‌آندروژنیک در دسترس بیماران قرار دارد، ولیکن ترکیبات فوق در مقایسه با ترکیبات نسل‌های قبلی هزینه بالاتری دارند. از سویی دیگر مطالعات برتری ترکیبات حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژنیک را نسبت به این کنتراسپتیوهای نسل قدیمی اثبات نکرده‌اند. علاوه بر این، برخی از محققان ادعا نموده‌اند که برخی از کنتراسپتیوهای دارای اثرات آنتی‌آندروژنیک با ریسک بیشتر ابتلا به

اختلالات متابولیک به ویژه حوادث ترمبوژنیک همراه می‌باشند.^{۱۳،۱۹}

علی‌رغم مطالعات متعدد در زمینه اثربخشی COCs بر یافته‌های بالینی، آندروژنیک و متابولیک در بیماران مبتلا به PCOS، اتفاق نظر در خصوص برتری ترکیبات حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژنیک در مقایسه با پروژستین‌های قدیمی با اثرات آندروژنیک در درمان این بیماران وجود ندارد.^{۶،۱۰،۱۲،۲۰،۲۱} هدف از مطالعه مروری حاضر، مقایسه اثرات کنتراسپتیوهای ترکیبی خوراکی بر اساس جزء پروژستین آن‌ها، بر یافته‌های بالینی، هورمونی، متابولیک در زنان مبتلا به PCOS می‌باشد.

اصول کلی در انتخاب یک کنتراسپتیو خوراکی ایده آل

به طور کلی، COCs به عنوان خط اول درمان دارویی در درمان علایم بالینی و بیوشیمیایی بیماران مبتلا به PCOS که تمایل به بارداری ندارند، توصیه می‌گردند. از آنجایی که بیماران مبتلا به PCOS، اغلب دارای یافته‌های بالینی و بیوشیمیایی هیپرآندروژنیسم، اختلالات قاعدگی و اختلالات متابولیکی می‌باشند، یک کنتراسپتیو ایده‌آل برای این بیماران باید دارای ویژگی‌های زیر باشد:

- تکامل فولیکول‌های آنترال را محدود نموده و میزان آندروژن‌ها را کاهش دهد؛
- اثر آندروژن‌ها را در واحد پایلوسباسه سطوح محیطی خنثی نماید و بنابراین آکنه، هیرسوتیسم و آلوپسی را کاهش دهد؛
- بین استروژن‌ها و پروژسترون در اندوتلیوم تعادل برقرار کند و سیکل‌های قاعدگی را تنظیم نماید؛
- اثرات مخرب کمتر بر پروفایل متابولیک (تری‌گلیسیرید، کلسترول و انسولین) اعمال نماید.^{۱۵،۲۰}

مکانسیم‌های کنتراسپتیوهای خوراکی ترکیبی در بهبود یافته‌های PCOS

امروزه COCs متشکل از یک جزء استروژنی (به طور رایج ۲۰ تا ۳۵ میکروگرم اتینیل استرادیول) و جزء دیگر پروژستینی (اغلب پروژستین‌های خنثی، دارای اثرات ضعیف آندروژنیک و یا دارای اثرات آنتی‌آندروژنیک) می‌باشند.^{۱۱} این ترکیبات در سطوح مختلف سنتز و متابولیسم آندروژن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند.^{۲۲} مکانسیم کلیدی COC مهار

i -Cypoterone acetate

ii- Drospirenone

iii -Desogestrel

iv -Levonorgestrel

کنتراسپتیوهای خوراکی ترکیبی حاوی ۰/۱۵ میلی گرم LNG و ۳۰ میکرو گرم اتینیل استرادیول که در ایران تحت عنوان قرص‌های پیشگیری از بارداری کم دوز (LD) یا اوواستاپ ال شناخته می‌شود، رایج‌ترین کنتراسپتیو هورمونی در درمان بیمارانی با شکایت اختلالات قاعدگی می‌باشد. LNG یک پروژستین نسل دوم، از مشتقات ۱۹ نورتستوسترون^{vi} و دارای اثرات ضعیف آندروژنیک می‌باشد که اولین بار در سال ۱۹۶۸ به عنوان یک کنتراسپتیو خوراکی در ترکیب با اتینیل استرادیول استفاده شد.^{۱۷} LNG یک پروژستین دارای اثرات ضعیف آندروژنیک است که می‌تواند سطوح SHBG را کاهش دهد. با این وجود این پروژستین در ترکیب با استروژن قادر است علایم بالینی منتسب به هیپرآندروژنیسم نظیر هیرسوتیسم و آکنه را در بیماران مبتلا به PCOS را بهبود دهد. ترکیب LNG/EE می‌تواند گونادوتروپین‌های هیپوفیزی و فولیکولوژن‌ها را مهار کرده و سیکل‌های قاعدگی را تنظیم کند. استروژن موجود در کنتراسپتیوهای LD به طور قابل ملاحظه‌ای سطوح سرمی SHBG را افزایش داده که نهایتاً موجب کاهش غلظت‌های تستوسترون آزاد و در دسترس می‌گردد. بنابراین ترکیب LNG/EE همانند سایر کنتراسپتیوهای ترکیبی خوراکی می‌تواند اثرات آنتی‌آندروژنیک اعمال نماید.^{۱۸-۱۶}

کنتراسپتیو جدیدتری که حاوی ۱۵۰ میکروگرم DSG و ۳۰ میکروگرم اتینیل استرادیول است، با نام تجاری مارولون یا دزوسپتیو در ایران در دسترس می‌باشد. دزوسترون، با پروژستین نسل سوم و از مشتقات ۱۹ نورتستوسترون، با ویژگی‌های آندروژنیک اندک می‌باشد که در ترکیب با اتینیل استرادیول به عنوان یکی از گزینه‌های درمانی در بیماران مبتلا به PCOS توصیه می‌گردد.^{۲۸، ۲۰} کنتراسپتیوهای محتوی DSG/EE استروژن را مهار کرده و موجب افزایش سطح SHBG می‌گردند. بنابراین می‌توانند سطوح سرمی آندروژن‌های آزاد را در بیماران مبتلا به هیپرآندروژنیسم کاهش دهند.^{۲۹، ۱۲} دزوسترون می‌تواند تولید LH را مهار کند و موجب کاهش آندروژن‌های سرم در بیماران گردد.^{۳۱، ۳۰}

کنتراسپتیوهای حاوی ۲ میلی گرم CPA و ۳۵ میکرو گرم اتینیل استرادیول که اغلب تحت عناوین تجاری سیپروترون کامپاند، دیان یا اتی استرون به بازار عرضه می‌شوند، در درمان علایم هیپرآندروژنیسم و اختلالات قاعدگی بیماران

فولیکولوژنⁱ می‌باشد که از طریق مهار ترشح گنادوتروپین-های هیپوفیزی (FSHⁱⁱⁱ و LHⁱⁱⁱ) یا اثر مستقیم بر فولیکولوژن‌ها تخمدانی اعمال می‌گردد. COCs با مهار آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز^{iv} (توسط کنتراسپتیوهای آنتی‌آندروژن)، کاهش آندروژن‌های آزاد، افزایش SHBG (در نتیجه کاهش آندروژن آزاد و افزایش اتصال آندروژن) و افزایش اتصال گیرنده آندروژن، می‌توانند موجب بهبود هیپرآندروژنی شوند.^{۲۵-۲۳} هم‌چنین کنتراسپتیوهای هورمونی می‌توانند از طریق تاثیر روی استروئیدوژن آدرنال، غلظت استروئیدها به ویژه دی هیدرو اپی آندروسترون سولفات^v (DHEAS) را کاهش دهند.^{۲۶} علاوه بر این کنتراسپتیوهای خوراکی ترکیبی می‌توانند آلبومین را کاهش داده و موجب کاهش سطوح سرمی DHEAS (که قویا با آلبومین اتصال برقرار می‌کند) گردند.^{۱۱} مکانیسم‌های فوق هم در زنان سالم و هم زنان مبتلا به PCOS به اثبات رسیده است.^{۱۰}

در واقع جزء استروژنی کنتراسپتیوهای ترکیبی سطوح در گردش SHBG را افزایش داده که موجب کاهش سطوح سرمی تستوسترون آزاد می‌گردد. جزء پروژستین ترکیبات فوق، آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز را مهار نموده و به عنوان آنتاگونیست در سطح گیرنده آندروژن عمل می‌نماید.^{۱۲، ۷} فعالیت همزمان استروژن و پروژسترون موجب سرکوب موثر ترشح گنادوتروپین‌ها و پیک LH در میانه سیکل قاعدگی می‌شود.^۹

برخی از مطالعات نشان داده‌اند که اثرات بالقوه‌ی آندروژنیک ترکیبات کنتراسپتیو تا حدودی به نوع پروژستین و مدت درمان بستگی دارد. اکثر مطالعات نشان داده‌اند که به منظور بهبود علایم PCOS به ویژه یافته‌های بالینی هیپرآندروژنیسم (آکنه و هیرسوتیسم)، در نظر گرفتن یک دوره ۶ ماهه درمان ضروری است.^{۱۴، ۱۱، ۲۰، ۵} هم‌چنین رایج ترین پروژستین‌های مورد استفاده در کنتراسپتیوهای هورمونی در ایران و بسیاری از کشورها، شامل LNG، DSG، CPA و DRSP می‌باشد. پروژستین‌های LNG و DSG دارای اثرات ضعیف آندروژنیک و پروژستین‌های CPA و DRSP دارای اثرات آنتی‌آندروژنیک می‌باشند.^{۲۷}

i -Folliculogenesis

ii -Follicle Stimulating Hormone

iii- Luteinizing Hormone

iv- 5 Alpha-reductase

v- Dehydroepiandrosterone Sulphate

vi- 19-nortestosterone

مقایسه اثرات قرص‌های کنتراسپتیو خوراکی ترکیبی بر علائم بالینی

گرچه مطالعات متعدد اثرات کنتراسپتیوهای خوراکی ترکیبی را بر تظاهرات بالینی PCOS نشان داده‌اند، نتایج این مطالعات در تناقض بوده و تاکنون ثابت نشده است که آیا COCs حاوی پروژستین‌های ضد آندروژنیک در مقایسه با ترکیبات حاوی پروژستین‌های آندروژنیک در بهبود علائم بالینی نظیر اختلالات قاعدگی، هیرسوتیسم، آکنه و آلوپسی موثرتر می‌باشند یا خیر.^{۱۲،۱۳،۲۰} مطالعات موجود اغلب دارای محدودیت‌های متعدد شامل حجم نمونه اندک، فقدان گروه کنترل، فقدان تصادفی‌سازی مناسب، عدم سنجش علائم مختلف PCOS، به ویژه آکنه و آلوپسی بودند.

فالستیⁱⁱⁱ و همکاران (۲۰۰۱)، طی یک کارآزمایی بالینی به منظور بررسی اثربخشی درمان طولانی‌مدت (۶۰ سیکل) با کنتراسپتیوهای خوراکی ترکیبی حاوی CPA بر روی ۱۴۰ بیمار مبتلا به PCOS با تظاهرات آکنه متوسط یا شدید (با یا بدون هیرسوتیسم) دریافتند که آکنه در همه بیماران بین سیکل‌های ۲۴ - ۱۲ ناپدید شده بود، در حالی که هیرسوتیسم در ۳۰/۶ درصد از زنان پس از ۶۰ سیکل درمان همچنان پابرجا بود. همچنین نتایج مطالعه فوق نشان داد که هیرسوتیسم خفیف تا متوسط در خلال سیکل‌های ۶۰-۳۰ ناپدید شده بود، در حالی که هیرسوتیسم شدید علی‌رغم کاهش مداوم همچنان پابرجا مانده بود. نتایج مطالعه فوق اثربخشی کنتراسپتیوهای هورمونی حاوی پروژستین دارای فعالیت آنتی آندروژنیک (CPA) را بر روی علائم بالینی هیپرآندروژنیسم بویژه آکنه تایید نمود، در حالی که هیرسوتیسم نسبت به درمان مقاوم‌تر بود.^{۲۰} کارآزمایی بالینی دیگری بر روی جمعیت زنان استرالیایی مبتلا به PCOS نشان داد که مصرف COC حاوی پروژستین آندروژنیک LNG قادر است همانند کنتراسپتیوهای حاوی CPA علائم هیرسوتیسم و طول مدت سیکل‌های قاعدگی را بهبود دهد.^۱ مطالعه دیگری که توسط ماستوراکوس^{iv} و همکاران (۲۰۰۳) انجام گردیده است، نشان داد که درمان دختران نوجوان مبتلا به PCOS با ترکیبات هورمونی حاوی DSG و CPA به مدت حداقل ۶ ماه در کاهش هیرسوتیسم موثر می‌باشد.^{۳۶} یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به PCOS نشان داد که مصرف قرص‌های

مبتلا به PCOS موثر می‌باشند. کنتراسپتیوهای حاوی CPA/EE در مهار نمودن ترشح آندروژن‌های تخمدانی می‌توانند به خوبی عملکرد آندروژن‌ها را متوقف نمایند که این مکانیسم برای درمان هیپرآندروژنیسم مزمن در بیماران مبتلا به PCOS ایده آل می‌باشد.^{۲۲} CPA موجود در این ترکیب دارای ویژگی‌های پروژستینی و آنتی آندروژنیک می‌باشد. این جزء پروژستینی LH را مهار می‌کند و متعاقباً تولید آندروژن‌ها توسط سلول‌های تکا را مهار می‌نماید و کلیرانس کبدی تستوسترون را افزایش می‌دهد. همچنین CPA در سطوح گیرنده با آندروژن‌ها رقابت کرده و بنابراین اثرات آنتی آندروژنیک اعمال می‌نماید. CPA اثرات گلوکوکورتیکوئید خفیف نیز اعمال می‌کند که با افزایش دوز آشکارتر می‌گردد.^{۱۱}

یکی از اشکال جدیدتر پروژستین‌ها DRSP بوده که از مشتقات ۱۷ آلفا اسپیرونولاکتون می‌باشد و در ترکیب با استرادیول برای درمان علائم هیپرآندروژنیسم در بیماران مبتلا به PCOS تجویز می‌گردد.^{۳۳} کنتراسپتیو خوراکی ترکیبی فوق با نام تجاری یاسمینⁱ و کنتراسمینⁱⁱ به بازار عرضه می‌شود. این COC حاوی ۳ میلی‌گرم DRSP و ۳۰ میکروگرم EE می‌باشد. ترکیب DRSP/EE قادر است گونادوتروپین‌ها را مهار نموده و مانع از تخمک‌گذاری گردد. کنتراسپتیوهای ترکیبی حاوی DRSP در کاهش هیرسوتیسم و سطوح سرمی تستوسترون و افزایش SHBG در زنان مبتلا به PCOS موثر می‌باشند. DRSP دارای ۷۶ درصد فراهمی زیستی می‌باشد که حدود ۲۰ درصد از طریق مدفوع و ۴۵ درصد از طریق سیستم کلیوی دفع می‌گردد. نیمه عمر DRSP ۳۰ ساعت می‌باشد که مختصری از نیمه عمر اتینیل استرادیول طولانی‌تر است. این نوع پروژستین تفاوت قابل توجهی با سایر پروژستین‌هایی که در ترکیب کنتراسپتیوهای هورمونی بکار رفته است، دارد. از آنجایی که ساختار و عملکرد DRSP مشابه اسپیرونولاکتون می‌باشد، DRSP نیز همانند اسپیرونولاکتون علاوه بر اثرات ضد آندروژنیک قادر است اثرات آنتی مینرالوکورتیکوئید اعمال نماید.^{۱۱،۱۲} در سطح تخمدان، ترکیب DRSP/EE تولید تستوسترون و پیش‌سازهای آن را از طریق مهار فعالیت‌های آنزیمی استروژنیک کاهش می‌دهد.^{۲۴}

iii -Falsetti

iv- Mastorakos

i- Yasmin

ii -Contrasmine

کنتراسپتیو حاوی DRSP به مدت ۶ ماه، با کاهش میزان سرمی تستوسترون، افزایش SHBG و بهبود چشمگیری هیرسوتیسم همراه می باشد. پژوهشگران چنین نتیجه گیری نمودند که فعالیت آنتی آندروژنیک کنتراسپتیوهای خوراکی حاوی پروژستین DRSP در بهبود تظاهرات هیپراندرونیسم در بیماران مبتلا به PCOS موثر می باشد.^۹ کریپلانی^۱ و همکاران (۲۰۱۰)، طی یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده چنین گزارش نمودند که شش ماه درمان با ترکیبات حاوی DSG و DRSP موجب تنظیم سیکل های قاعدگی گردید. تاثیر درمان بر تنظیم سیکل های قاعدگی در گروه دریافت کننده ترکیبات حاوی DRSP، ۴۴/۸۳ درصد (با محدوده سیکل های ۱۳ تا ۳۰ روز) در مقابل ۱۷/۲۴ درصد در گروه دریافت کننده ترکیبات حاوی DSG (با محدوده سیکل های ۵ تا ۳۰ روز) بود. نتایج مطالعه فوق حاکی از آن بود که کنتراسپتیوهای حاوی پروژستین DRSP در مقایسه با کنتراسپتیوهای حاوی DSG در بهبود سیکل های قاعدگی بیماران PCOS موثر می باشند. پس از شش ماه درمان، در گروه مداخله با DRSP/EE، ۳۳/۳ درصد کاهش علایم هیرسوتیسم گزارش شد، در حالی که در گروه مداخله با DSG/EE هیچ تغییری در امتیاز هیرسوتیسم مشاهده نگردید.^{۱۲} یک کارآزمایی بالینی در ایران چنین گزارش نمود که پس از مصرف کوتاه مدت کنتراسپتیوهای ترکیبی حاوی CPA و ترکیبات حاوی LNG تفاوت قابل ملاحظه ای در پارامترهای بالینی و بیوشیمیایی دو گروه مشاهده نگردید. آن ها چنین نتیجه گیری نمودند که کنتراسپتیوهای حاوی پروژستین هایی با اثرات ضعیف آندروژنیک نیز می توانند همانند پروژستین های آنتی آندروژنیک در درمان تظاهرات هیپراندرونیسم در مبتلایان به PCOS موثر واقع شوند.^۶ یک کارآزمایی بالینی تصادفی، اثربخشی کنتراسپتیوهای حاوی پروژستین های DRSP، CPA و DSG را بر بیماران مبتلا به PCOS بررسی نمود. یافته های مطالعه فوق نشان داد که درمان با انواع کنتراسپتیوهای خوراکی ترکیبی به مدت مصرف ۶ تا ۱۲ ماه موجب بهبود معنی دار هیرسوتیسم، آکنه و پروفایل هورمونی گردید. گرچه مصرف کنتراسپتیوهای هورمونی به مدت ۶ ماه تفاوتی را در پیامدهای مورد بررسی میان گروه ها ایجاد نکرد، ولیکن ادامه درمان به مدت ۱۲ ماه با ترکیبات حاوی CPA بهبود بیشتری

را در هیرسوتیسم در مقایسه با کنتراسپتیوهای حاوی DSG و DRSP ایجاد نمود. مطالعه فوق چنین نتیجه گیری نمود که اگرچه مصرف طولانی مدت کنتراسپتیوهای حاوی CPA با پیامدهای بهتری در مقایسه با سایر کنتراسپتیوهای هورمونی همراه است، ولی ترکیباتی با پروژستین های دارای اثرات ضعیف آندروژنیک مانند DSG نیز می توانند به خوبی ترکیبات حاوی پروژستین های آنتی آندروژنیک از جمله DRSP در درمان بیماران PCOS مفید باشند.^۹ یک مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع اخیر در ایران، اثبات نمود که پس از ۶ ماه درمان، کنتراسپتیوهای خوراکی ترکیبی حاوی پروژستین های آنتی آندروژنیک به مدت ۶ ماه و فراورده های حاوی پروژستین های دارای فعالیت ضعیف آندروژنیک اثرات مشابهی بر یافته های بالینی هیپراندرونیسم داشتند.^{۲۷} بنابراین می توان چنین نتیجه گیری نمود که گرچه COCs حاوی پروژستین های ضد آندروژنیک در اغلب بیماران مبتلا به PCOS با علایم هیپراندرونیسم، به عنوان درمان انتخابی در نظر گرفته می شود، ولیکن در مواردی که دسترسی به این ترکیبات جدیدتر وجود ندارد، ترکیبات دارای پروژستین های قدیمی نیز می تواند به عنوان یک درمان مقرون به صرفه و هزینه اثربخش در بیماران مبتلا به PCOS مورد استفاده قرار داده شود.

مقایسه اثرات قرص های کنتراسپتیو خوراکی ترکیبی بر هیپراندرونیسم بیوشیمیایی

گرچه شواهد محکمی وجود دارد که نشان می دهد کنتراسپتیوهای هورمونی، صرف نظر از جزء پروژستینشان، می توانند از طریق سرکوب گونادوتروپین ها و افزایش میزان سرمی SHBG، تولید آندروژن در بیماران مبتلا به PCOS را کاهش دهند،^{۱۶-۱۸} بسیاری از مطالعات پیشنهاد کرده اند که ترکیباتی با اجزاء آنتی آندروژنیک در مقایسه با ترکیبات دارای اثرات آندروژنیک اثربخشی بیشتری دارند.^{۲۷}

پژوهشگران طی یک کارآزمایی بدنال مصرف COCs حاوی پروژستین نوراتیندرون (پروژستینی با ویژگی های ضعیف آندروژنیک) افزایش غلظت SHBG و کاهش سطح تستوسترون آزاد را گزارش نمودند.^{۲۷} فالستی و همکاران (۲۰۰۱)، چنین گزارش نمودند که مصرف کنتراسپتیوهای حاوی CPA به مدت ۶ ماه، با بهبود پروفایل هورمونی همراه بود. ادامه درمان به مدت ۱۲ ماه و بیشتر موجب کاهش بیشتری در میزان گونادوتروپین ها، استروژن و آندروژن ها و یک افزایش بعدی SHBG گردید.^{۳۰} مطالعه دیگری که

بیوشیمیایی هیپراندرونیسم گزینه درمانی مناسب‌تری به نظر می‌رسند.

مقایسه اثرات قرص‌های کنتراستپتو خوراکی ترکیبی بر پروفایل متابولیک

علی‌رغم اثرات درمانی کنتراستپتوهای ترکیبی در تخفیف علائم بالینی و بیوشیمیایی PCOS، این ترکیبات ممکن است با افزایش ریسک ابتلا به اختلالات متابولیک، نظیر مقاومت به انسولین، اختلال تحمل گلوکز و دیس‌لیپیدمی، به ویژه به دنبال مصرف طولانی‌مدت، همراه باشند و بایستی با احتیاط تجویز گردند.^{۴۰} همچنین مطالعات اخیر نگرانی‌هایی را در خصوص افزایش خطر بروز ترومبوز عروقی، دیس‌لیپیدمی، اختلالات قلبی عروقی، فشارخون بالا و دیابت بدنال مصرف کنتراستپتوهای هورمونی ذکر نموده‌اند که این عوارض در میان ترکیبات مختلف هورمونی متفاوت می‌باشد. بنابراین ضروری است که پزشکان در انتخاب نوع کنتراستپتو هورمونی علاوه بر اثرات درمانی مطلوب بر PCOS، اثرات جانبی ترکیبات فوق را نیز مدنظر قرار دهند.^{۳۸،۴۱،۴۲،۴۳،۴۴}

ماستوراکوس و همکاران (۲۰۰۳) دریافتند که سه ماه پس از درمان با کنتراستپتوهای حاوی DSG و CPA، سطوح کلسترول توتال و کلسترول LDL کاهش و کلسترول HDL افزایش یافته بود، در حالی که تری‌گلیسیرید تنها به دنبال مصرف کنتراستپتوهای حاوی CPA افزایش یافته بود و ترکیبات حاوی DSG با تغییر معنی‌داری در این پارامتر همراه نبودند.^{۳۶} مطالعه دیگری که توسط کاکاناسی^{۴۵} و همکاران (۲۰۰۳) انجام شد چنین گزارش نمود که در بیماران دریافت‌کننده ترکیبات حاوی DSG به طور معنی‌داری متابولیسم گلوکز مختل گردیده بود. به گونه‌ای که پاسخ پپتید C نسبت به OGTT، نسبت پپتید C به انسولین و مقاومت به انسولین افزایش یافت، در حالی که در بیماران دریافت‌کننده ترکیباتی با محتوای پروژستینی CPA متابولیسم گلوکز تغییری معنی‌داری را نشان نداد؛ نتایج مطالعه فوق نشان داد که ترکیبات حاوی CPA با بهبود حساسیت به انسولین همراه می‌باشند.^{۳۸} کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده دیگری بر روی ۳۵ بیمار مبتلا به PCOS (۱۸ زن چاق و ۱۷ زن غیر چاق) نشانگر آن بود که به دنبال ۳ تا ۶ ماه درمان با کنتراستپتوهای حاوی CPA، سطوح سرمی کلسترول تام و کلسترول HDL افزایش و نسبت کلسترول توتال به کلسترول

توسط ماستوراکوس و همکاران (۲۰۰۳) انجام گردید، ثابت نمود که استفاده از کنتراستپتوهای حاوی DSG و CPA حداقل به مدت ۶ ماه با کاهش معنی‌داری در آندروژن‌های سرمی از جمله تستوسترون تام و آزاد و آندروستندیون و افزایش SHBG همراه بود.^{۳۶} کریپلانی و همکاران (۲۰۱۰)، طی یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده شش ماه درمان با کنتراستپتوهای حاوی DRSP، کاهش معنی‌داری را در سطوح تستوسترون آزاد نشان دادند، در حالی که در گروه دریافت‌کننده ترکیبات حاوی DSG، تغییر معنی‌داری در این پارامترها مشاهده نگردید. پژوهشگران چنین نتیجه‌گیری نمودند که ترکیبات حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژن از جمله DRSP در مقایسه با ترکیباتی با اثرات آندروژنیک ضعیف، در بهبود یافته‌های آندروژنیک PCOS موثرتر هستند.^{۴۲} یک کارآزمایی بالینی که توسط هاتاچاریا و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام شد، اثربخشی ۶ ماه مصرف کنتراستپتوهای حاوی DSG بر علائم هیپراندرونیسم را قابل مقایسه با کنتراستپتوهای آنتی‌آندروژن ذکر نموده است. آن‌ها چنین پیشنهاد نمودند که اثر تحریکی کنتراستپتو-های حاوی DSG بر SHBG ممکن است به واسطه‌ی جزء استروژنی قرص‌ها باشد.^{۴۰} کاکاناسی و همکاران نیز طی یک کارآزمایی بالینی دریافتند که کنتراستپتوهای حاوی DSG همانند ترکیبات حاوی CPA می‌توانند آندروژن‌های سرمی را در بیماران مبتلا به PCOS کاهش دهند.^{۳۸} DSG می‌تواند تولید LH را مهار کند و موجب کاهش آندروژن‌های سرم در بیماران گردد.^{۳۰،۳۱} کین و همکاران (۲۰۱۲)، طی یک کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۶۲ بیمار مبتلا به PCOS دریافتند که هر دو رژیم دارویی حاوی CPA و DRSP می‌توانند به طور موثری محیط اندوکرین هیپراندرونیسم را بهبود دهند.^{۳۹} یک کارآزمایی بالینی متقاطع اخیر نشان داد که گرچه کنتراستپتوهای ترکیبی خوراکی اثرات مشابهی بر بهبود تظاهرات بالینی PCOS داشتند، ترکیبات حاوی LNG (یک پروژستین دارای خواص آندروژنیک ضعیف) در کاهش آندروژن‌های سرم اثربخشی کمتری داشتند.^{۳۷} بر اساس شواهد موجود، می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که علی‌رغم اثربخشی انواع کنتراستپتوهای هورمونی، صرف‌نظر از نوع ترکیب آن‌ها، در کاهش هیپراندرونیسمی، در صورت دسترسی به COCs دارای پروژستین ضد آندروژنیک، این ترکیبات به ویژه در بیماران PCOS با علائم بالینی و

HDL کاهش یافته بودند. هم‌چنین میزان تری‌گلسیرید بدنبال درمان با کنتراسپتیوها افزایش معنی‌داری یافت. سطوح کلسترول LDL طی هر دو نوع درمان بدون تغییر باقی ماند. فشارخون سیستول و دیاستول بدنبال درمان با کنتراسپتیوهای حاوی CPA تغییر معنی‌داری نیافته بود.^{۴۲} یک مطالعه پایلوت چنین گزارش نمود که درمان با COCs حاوی DRSP اثرات معنی‌داری بر متابولیسم کربوهیدرات‌ها و انسولین نداشت. اگرچه پارامترهای لیپیدی از قبیل (کلسترول توتال، کلسترول HDL، کلسترول LDL و تری-گلسیرید) بدنبال درمان افزایش یافتند، ولیکن در محدوده طبیعی قرار داشتند. پژوهش‌گران چنین بیان نمودند که با توجه به اثرات مشاهده شده کنتراسپتیوهای هورمونی دارای پروژستین DRSP بر پارامترهای بالینی، متابولیکی و هورمونی می‌توان این ترکیبات را برای بیماران مبتلا به PCOS به عنوان یکی از گزینه‌های درمانی در نظر گرفت. با توجه به اینکه این مطالعه پایلوت و فاقد گروه کنترل می‌باشد، پژوهش‌گران مطالعه فوق اظهار نظر قطعی در ارتباط با اثربخشی مداخله را منوط به انجام مطالعات بزرگتر با حجم نمونه کافی و با طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی همراه با گروه کنترل دانستند.^{۴۳} کریپلانی و همکاران (۲۰۱۰)، طی یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده نشان دادند که شش ماه درمان با کنتراسپتیوهای حاوی DRSP، کاهش معنی‌داری را در سطوح گلوکز ناشتا و انسولین ایجاد نمود، در حالی که در گروه دریافت‌کننده ترکیبات حاوی DSG، تغییر معنی‌داری در این پارامترها مشاهده نگردید. پژوهش‌گران چنین نتیجه‌گیری نمودند که ترکیبات حاوی DRSP اثرات مطلوب‌تری بر پروفایل متابولیک بیماران PCOS دارند.^{۴۴} کین و همکاران (۲۰۱۲)، دریافتند که ترکیبات حاوی DRSP در مقایسه با ترکیبات حاوی CPA، اثرات مخرب کمتری روی متابولیسم چربی‌ها داشت.^{۴۵} یک متآنالیز بر روی ۲۶ مطالعه کارآزمایی بالینی (۲۰۱۷)، نشان داد که مصرف کنتراسپتیوهای هورمونی، به ویژه به صورت طولانی‌مدت با دیس‌لیپیدمی همراه می‌باشد،^{۴۶} در حالی که این ترکیبات هورمونی بر روی BMI، قند خون ناشتا، مقاومت به انسولین و فشار خون اثر معنی‌داری نداشتند. گرچه مطالعه فوق نشانگر آن بود که همه کنتراسپتیوهای هورمونی می‌توانند با اختلالات لیپیدی همراه باشند، به نظر می‌رسد که ترکیبات حاوی CPA حتی با مصرف کوتاه‌مدت (۶ ماه) نیز قادر به ایجاد این اختلالات متابولیک می‌باشد.

ترموآمبولی وریدی یک عارضه نادر با میزان بروز ۱ تا ۲ در ۱۰۰۰۰ زن واقع در سنین باروری می‌باشد.^{۴۷} علی‌رغم بروز اندک این اختلال در زنان سالم بدون داشتن عوامل خطر، زنان مصرف‌کننده کنتراسپتیوهای هورمونی به طور قابل توجهی در ریسک ترمبوآمبولی و حوادث مرتبط با ترمبوز نظیر سکته قلبی و مغزی قرار دارند.^{۴۸،۴۹} یک متآنالیز بر روی ۱۷ مطالعه بررسی‌کننده زنان سالم چنین گزارش نموده است که ارتباط بین مصرف کنتراسپتیو و بروز ترمبوآمبولی به نوع پروژسترون و دوز استروژن بستگی دارد. مطالعه فوق نشان داده است که در مقایسه با ترکیبات کنتراسپتیو حاوی LNG، ترکیبات حاوی DSG و DRSP با افزایش خطر ترمبوآمبولی عروقی همراه بودند. در میان ترکیبات مختلف، فراورده‌های حاوی DSG با بیشترین میزان و ترکیبات حاوی CPA و ژستودن (GSD) با کمترین میزان خطر ترمبوز عروقی همراه بودند. دوزهای ۵۰ میکروگرم اتینیل استرادیول بیشترین خطر بروز ترمبوآمبولی را به همراه دارد.^{۴۹} از آنجایی که ریسک ترمبوآمبولی اغلب وابسته به دوز استروژن می‌باشد، لذا تجویز کنتراسپتیوهای هورمونی با کمترین دوز استروژن از بروز ترمبوآمبولی وریدی در زنان سالم جلوگیری می‌نماید.^{۴۷،۴۹}

از آنجایی که هم PCOS و هم مصرف COCs ممکن است با اختلالات متابولیک به ویژه دیس‌لیپیدمی همراه باشند، ضروری است در بیماران مصرف‌کننده کنتراسپتیوهای هورمونی به صورت دوره‌ای علاوه بر بررسی‌های بالینی و هورمونی، پارامترهای متابولیک نظیر کلسترول، تری‌گلسیرید، انسولین ناشتا، مقاومت به انسولین و فشارخون اندازه‌گیری شود.^{۵۰}

نتیجه‌گیری

مرور حاضر نشان می‌دهد که COCs موجب بهبود قابل توجه تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی بیماران مبتلا به PCOS می‌گردند. علی‌رغم اثرات اختصاصی ترکیبات ضد آندروژنیک نسبت به کنتراسپتیوهای با پروژستین‌های آندروژنیک بر کاهش آندروژن‌ها، شواهد موجود از برتری این پروژستین‌های جدید در بهبود چشمگیر علایم بالینی هیپراندروژنیسم حمایت نمی‌کند. از آنجایی که COCs ممکن است با اختلالات متابولیک به ویژه دیس‌لیپیدمی همراه باشند، ضروری است در بیماران مصرف‌کننده کنتراسپتیوهای هورمونی به صورت دوره‌ای علاوه بر بررسی‌های بالینی و

تعارض منافع: در پژوهش حاضر هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

هورمونی، پارامترهای متابولیک، به ویژه لیپیدهای سرمی نیز ارزیابی کردند.

References

- Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Effects of medical therapy on insulin resistance and the cardiovascular system in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 471-8.
- Palep-Singh M, Mook K, Barth J, Balen A. An observational study of Yasmin® in the management of women with polycystic ovary syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30: 163-5.
- Helvaci N, Yildiz B. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Minerva endocrinol* 2014; 39: 175-87.
- Vrbikova J, Cifkova R, Jirkovska A, Lánská V, Platilová H, Zamrazil V, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 980-4.
- Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil and steril* 2012; 98: 1053-9.
- Taheripannah R, Sepahvandi M, Entezari A, Amiri Z, Samani EN. Evaluation of serum PSA after cyproterone compound treatment compared with oral contraceptive pill in hirsute polycystic ovary syndrome patients. *Middle East Fertility Society Journal* 2010; 15: 159-62.
- Kahraman K, Şükür YE, Atabekoğlu CS, Ateş C, Taşkın S, Cetinkaya SE, et al. Comparison of two oral contraceptive forms containing cyproterone acetate and drospirenone in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 321-8.
- Gul OB, Somunkiran A, Yucel O, Demirci F, Ozdemir I. The effect of ethinyl estradiol-cyproterone acetate treatment on homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome. *Archof Gynecol Obstet* 2008; 277: 25-30.
- Pehlivanov B, Mitkov M. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12: 30-5.
- Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 277-91.
- Mathur R, Levin O, Azziz R. Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 487.
- Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, Kumar A, Ammini AC. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010; 82: 139-46.
- Bhattacharya SM, Ghosh M, Basu R. Effects of ethinyl estradiol and desogestrel on clinical and metabolic parameters in Indian patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 285-90.
- Özdemir S, Gökemli H, Gezginç K, Özdemir M, Kiyici A. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 103: 44-9.
- De Leo V, Di Sabatino A, Musacchio MC, Morgante G, Scolaro V, Cianci A, Felice P, et al. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010; 82: 276-80.
- Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med* 1995; 98: S104-S10.
- Archer DF, Maheux R, DelConte A, O'Brien FB. Efficacy and safety of a low-dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 µg levonorgestrel and 20 µg ethinyl estradiol (Alesse). North american Levonorgestrel Study Group (NALSG). *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 Pt 2): 39-44.
- Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8 Suppl 1: 3-63.
- Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res* 2018; 165: 68-78.
- Amiri M, Tehrani FR, Nahidi F, Kabir A, Azizi F, Carmina E. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism* 2017; 73: 22-35.
- Yildiz BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 794-802.
- Rosen MP, Breitkopf DM, Nagamani M. A randomized controlled trial of second-versus third-generation oral contraceptives in the treatment of acne vulgaris. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1158-60.
- Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29-38.
- Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003; 63: 463-92.
- Burkman RT. The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders. *Am J Med* 1995; 98: S130-S6.
- Wiegratz I, Jung-Hoffmann C, Kuhl H. Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and gestodene or norgestimate upon androgen parameters and serum binding proteins. *Contraception* 1995; 51: 341-6.
- Amiri M, Nahidi F, Bidhendi-Yarandi R, Khalili D, Tohidi M, Ramezani Tehrani F. A comparison of the effects of oral contraceptives on the clinical and biochemical manifestations of polycystic ovary syndrome: a crossover randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2020; 35: 175-86.
- Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health* 2011; 3: 25-35.
- Escobar-Morreale HF, Lasunción MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinyl estradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2000; 74: 816-9.
- Murphy AA, Cropp CS, Smith BS, Burkman RT, Zacur HA. Effect of low-dose oral contraceptive on gona

- dotropins, androgens, and sex hormone binding globulin in nonhirsute women. *Fertil Steril* 1990; 53: 35-9.
31. Dewis P, Petsos P, Newman M, Anderson D. The treatment of hirsutism with a combination of desogestrel and ethinyl oestradiol. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 29-36.
 32. Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Hum Reprod* 2008; 23: 231-2.
 33. Colonna L, Pacifico V, Lello S, Sorge R, Raskovic D, Primavera G. Skin improvement with two different oestrogenprogestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: clinical and instrumental evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1364-71.
 34. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzscheier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and anti-androgenic potential. *Contraception* 1996; 54: 243-51.
 35. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 36-42.
 36. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002; 77: 919-27.
 37. Talbert LM, Sloan C. The Effect of a Low-Dose Oral Contraceptive on Serum Testosterone Levels in Polycystic Ovary Disease. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 694-7.
 38. Cagnacci A, Paoletti A, Renzi A, Orrù M, Pilloni M, Melis G B, et al. Glucose metabolism and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome during therapy with oral contraceptives containing cyproterone acetate or desogestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3621-5.
 39. Qin Y-Q, Jiang F-Y, Huang K-L. Comparison of clinical efficacies of Yasmin and Diane-35 in treatment of polycystic ovary syndrome. *Maternal Child Health Care China* 2012; 27: 1944-7.
 40. Bozdag G, Yildiz BO. Combined oral contraceptives in polycystic ovary syndrome—indications and cautions. *Front Horm Res* 2013; 115-27.
 41. Macut D, Antić I, Bjekić-Macut J. Cardiovascular risk factors and events in women with androgen excess. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 295-301.
 42. Rautio K, Tapanainen J, Ruokonen A, Morin-Papunen L. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on lipid levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 269-75.
 43. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2817-23.
 44. Næss IA, Christiansen S, Romundstad P, Cannegieter S, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692-9.
 45. McNicoll G. United Nations, Department of Economic and Social Affairs: world economic and social survey 2004: international migration. *Population and Development Review* 2005; 31: 183-5.
 46. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 8: CD011054.
 47. Stewart M, Black K. Choosing a combined oral contraceptive pill. *Aust Prescr* 2015; 38: 6-11.

Review Article

Comparison of the Effects of Combined Oral Contraceptives Containing Progestins with Low Androgenic and Anti-androgenic Activities on the Clinical, Androgenic, and Metabolic Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome

Amiri M, Ramezani Tehrani F

Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

Received: 12/04/2020, Accepted: 29/07/2020

Abstract

Introduction: Combined oral contraceptives (COCs) are commonly considered as the first-line treatment for polycystic ovary syndrome (PCOS). This study aimed to compare the effects of COCs with respect to their progestin component on the clinical, hormonal, and metabolic outcomes of women with PCOS. Data were extracted by searching PubMed, Scopus, EMBASE, and Google Scholar, without any time limitations (until 2020). All studies assessing the effects of COCs on PCOS patients of childbearing age were reviewed and discussed. Based on the findings, different types of COCs can improve hyperandrogenism and regulate the menstrual cycle by suppressing gonadotropins and increasing sex hormone-binding globulin. Compared to COCs containing androgenic progestins (e.g., desogestrel and levonorgestrel), COCs containing anti-androgenic progestins (e.g., cyproterone acetate and drospirenone) could reduce androgen deprivation through specific mechanisms. However, the available evidence does not support the superiority of these anti-androgenic compounds in improving the clinical manifestations of hyperandrogenism. While all COCs may be associated with lipid disorders, drospirenone-containing compounds seem to be associated with the fewest disorders. Also, as COCs may result in metabolic disorders, especially dyslipidemia, it is necessary to periodically measure metabolic parameters in COC-consuming patients.

Keywords: Combined oral contraceptives (COCs), Progestin, Polycystic ovary syndrome (PCOS)