

Trendy v hormonální antikoncepci

MUDr. Michael Fanta, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

I přes dostupné široké spektrum přípravků hormonální kontracepce (srovnatelně spolehlivých, bezpečných i tolerovaných) je stále snahou vyvíjet přípravky s dalšími příznivými vlastnostmi a nekontracepčními benefity. Po dosažení minimální dávky syntetické estrogenní složky (15 µg) etinylestradiolu, donedávna dominantní estrogenní složky, byla před nedávnem do kombinované hormonální antikoncepce (COC) uvedena alternativa v podobě přirozeného estradiolu, resp. estradiolvalerátu. Dosud limitující faktor, nedostatečná kontrola cyklu, byl překonán kombinací s novými gestageny. V gestagenní složce mají poslední gestageny již prakticky nulové negativní metabolické působení (nulový androgenní potenciál), některé gestageny vykazují další příznivé vlastnosti (antimineralokortikoidní – drospirenon). Dalšími gestageny ve fázi klinických studií jsou nestorone (podobný přirozenému progesteronu) a modulátor progesteron receptoru ulipristal. V depotních formách hormonální antikoncepce je v poslední době více preferována vaginální aplikační cesta ve srovnání s transdermální. Poslední studie znovu potvrdily protektivní vliv užívání COC na karcinom endometria, ovaria, kolorektální karcinom, nepotvrdily zvýšené riziko karcinomu prsu. Výběr optimální metody či přípravku je v rukách gynekologů, za pečlivého respektování kontraindikací a zvážení všech přínosů, tedy i využití nekontracepčních příznivých vlastností.

Klíčová slova: etinylestradiol, 17β-estradiol, gestageny.

Trends in hormonal contraception

Despite the availability of a wide range of formulations of hormonal contraception (similarly reliable, safe and tolerated), there are still efforts to develop formulations with additional favourable properties and noncontraceptive benefits. After achieving the minimum dose of the synthetic oestrogen component (15 µg) of ethinylestradiol, a predominant oestrogen component until recently, an alternative in the form of natural estradiol, or estradiol valerate, was introduced in combined oral contraception (COC) not long ago. Poor cycle control, the limiting factor thus far, has been overcome by the combination with new gestagens. In the gestagen component, recent gestagens have virtually no negative metabolic effects (zero androgenic potential) and some gestagens exhibit additional beneficial properties (e.g., antimineralocorticoid activity of drospirenone). Other gestagens in the phase of clinical trials include nestorone (similar to natural progesterone) and ulipristal, a progesterone receptor modulator. Among depot forms of hormonal contraception, the vaginal route of administration has been preferred to the transdermal one recently. The most recent trials have again confirmed a protective effect of the use of COC on endometrial, ovarian and colorectal cancer while not confirming an increased risk of breast cancer. The selection of an optimal method or formulation is in the hands of gynaecologists while carefully observing the contraindications and considering all possible benefits, including the utilization of noncontraceptive beneficial properties.

Key words: ethinylestradiol, 17β-estradiol, gestagens.

Interní Med. 2011; 13(4): 176–178

Letošní rok je rokem 50. výročí uvedení prvních perorálních antikoncepčních přípravků na trh. Od té doby zaznamenal vývoj v oblasti hormonální antikoncepce výrazný posun – v dávkách steroidních složek, v jejich složení a výzkumu nových molekul. Tyto změny jsou zodpovědné za významné rozšíření užívání antikoncepčních přípravků, které převážně souvisí s redukcí výskytu závažných i málo závažných nežádoucích účinků, zlepšení snášenlivosti a stále se zvyšující compliance.

Hlavní trendy vývoje v oblasti hormonální antikoncepce (HAK) lze rozdělit do 3 základních směrů, které se týkají estrogenní a gestagenní složky a vývoje nových aplikačních forem. K těmto významným vývojovým trendům se v poslední době přidávají i změny na první pohled méně výrazné, které však mohou přinášet další posun ve zlepšení compliance nebo nové

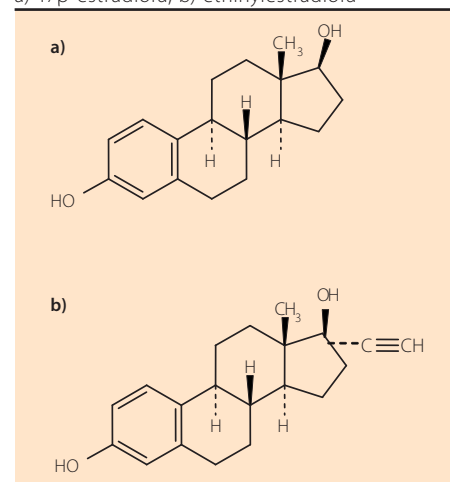
nekontracepční příznivé účinky (změny schématu dávkování, přidávání nových doplňků – např. folátu).

Vývoj v oblasti estrogenní složky byl donedávna zaměřen pouze na postupné snižování dávky etinylestradiolu (EE2), po mnoho let monopolního estrogenu v přípravcích kombinované hormonální perorální antikoncepce (COC). Z hlediska kardiovaskulárních rizik v souvislosti s užíváním kombinované hormonální antikoncepce měla zásadní význam redukce dávky z 50 na 30–35 µg etinylestradiolu. Další snižování obsahu EE2 v kategorii nízkodávkovaných přípravků již zásadní význam v této oblasti nepřineslo. V současnosti nejnižší hladina – 15 µg etinylestradiolu – je velmi pravděpodobně hranice, pod níž se již klesat nebude.

Po mnoha letech monopolního postavení EE2 je poslední rok na trhu alternativa k té-

to syntetické složce v podobě přirozeného 17β-estradiolu (E2). Pokusy o jeho zavedení se objevovaly již v minulosti, limitujícím faktorem

Obrázek 1. Molekulární struktura
a) 17β-estradiolu, b) ethinylestradiolu



byla vždy velmi neuspokojivá kontrola cyklu. Toto slabé místo se podařilo překonat využitím kombinace s některými novými gestageny.

Existují dvě hlavní motivace zavedení přirozeného E2 do přípravků COC: očekávané příznivější metabolické působení, které je dáno o něco nižším vlivem na jaterní proteosyntézu, a další zlepšení snášenlivosti. Silnější vliv etinylestadiolu na jaterní syntézu proteinů je způsoben přítomností etinylové skupiny, která je zodpovědná za jeho prolongovaný účinek a pomalejší metabolizaci, E2 je naopak metabolizován rychle. Menší vliv na jaterní proteosyntézu znamená nižší míru indukce syntézy koagulačních faktorů, angiotenzinogenu, méně výrazné změny v metabolismu lipidů.

Prvním globálně dostupným přípravkem COC obsahujícím E2 je kombinovaný přípravek s estradiolvalerátem (E2V) a dienogestem (DNG), který byl konstruován v tzv. dynamickém režimu dávkování. Hledání optimálního režimu a schématu dávek bylo poměrně komplikované, nejprve byl zkoušen v monofázické a trifázické konstrukci, konečný dynamický režim byl spojen s nejlepší kontrolou cyklu. Tento režim zajišťuje převahu estrogenů v časných fázích cyklu a gestagenů ve středních až pozdních fázích cyklu (na počátku cyklu je užíván samotný E2V, jehož obsah klesá postupně ze 3 na 2 a 1 mg; 2 mg tak skládá z 26denního užívání hormonálně aktivních tablet a pouze 2denního „hormone-free“ intervalu. Dávka E2V odpovídá biologickému působení 4–20 µg EE2 – v závislosti na cílovém orgánu (např. 2 mg E2V působí obdobně jako 20 µg EE2 na FSH a endometrium jako nižší dávka než 20 µg EE2 na jaterní proteosyntézu).

Ve srovnání s přípravkem obsahujícím EE2 s levonorgestrem (gestagenem 2. generace

s vyšší reziduální androgenní aktivitou) byl u kombinace E2V/DNG potvrzen příznivější účinek na lipidové spektrum (zvýšení HDL-cholesterolu o $7,9\% \pm 22\%$ a pokles LDL-cholesterolu o $6,5\% \pm 15,9\%$ ve skupině užívající přípravek s E2V/DNG vs. pokles o $2,3\% \pm 14\%$ HDL-cholesterolu a o $3,0\% \pm 17,4\%$ u LDL-cholesterolu ve skupině s EE2/LNG).

Na druhou stranu stimulační vliv EE2 na jaterní proteosyntézu má i příznivý dopad – terapeuticky je využíván pozitivní vliv na hladiny SHBG, který znamená nižší biologickou dostupnost volných androgenů, a tedy efekt v léčbě kožních androgenních obtíží a hyperandrogenního syndromu.

Z dosud dostupných dat byly nejčastějšími nežádoucími účinky nepravidelné krvácení a napětí prsů (u $4,9\%$ uživatelék), cefalea (u $3,1\%$) a akné (u $2,8\%$). Z kombinovaných dat ze třech studií na celkem 2266 uživatelkách nebyl zaznamenán výskyt tromboembolických příhod, jedná se ovšem zatím o krátké sledování a v současnosti nelze kombinované přípravky s estradiolem považovat za bezpečnější – platí pro ně stejné kontraindikace jako pro COC s EE2.

V blízké době bude uveden na trh druhý přípravek s estradiolem – monofázická kombinace 1,5 mg E2 a 2,5 mg norgestrolacetátu v režimu užívání 24 dní hormonálně aktivních tablet a 4 dnů placeba. Z dosud známých údajů je i u této kombinace velmi uspokojivá kontrola cyklu.

Další v současnosti testovanou novou estrogenní složkou je estetrol (E4), estrogen tvořící se pouze intrauterinně ve fetální jaterní tkáni. Chová se v podstatě jako přirozený selektivní modulator estrogenních receptorů (SERM) – jako estrogen působí na pochvu, dělohu, kostní tkáň a mozek a v přítomnosti estradiolu se v několika

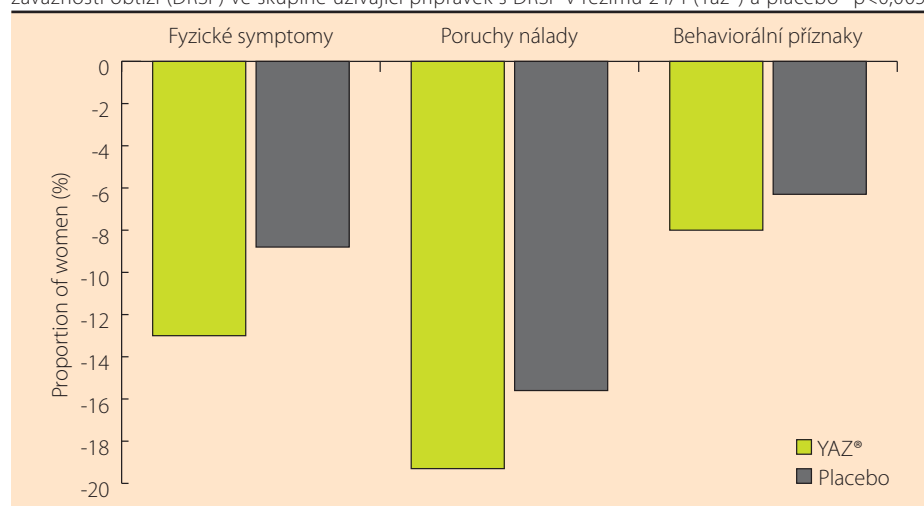
in vitro a in vivo modelech choval jako estrogenní antagonist a se srovnatelným efektem jako tamoxifen. Schopnost estetrolu blokovat ovulaci byla prokázána na animálních modelech. Ve studii sledující schopnost blokovat ovulaci u žen v reprodukčním věku byla její spolehlivá suprese zjištěna u kombinace 20 mg estetrolu a 150 µg desogestrelu. Estetrol je 18x méně biologicky potentní než EE2.

Za hlavní nositele specifických vlastností jednotlivých přípravků COC byla vždy považována gestagenní složka. Při jejím vývoji bylo v minulosti hlavním cílem minimalizovat její nepříznivé metabolické působení, tedy hlavně vliv na lipidové spektrum a sacharidový metabolismus, které bylo způsobeno reziduální androgenní aktivitou gestagenu. Prakticky všechny gestageny zavedené do přípravků COC v poslední době již vykazují nulovou reziduální androgenní aktivitu, a tak je snahou farmaceutických firem přidat další příznivou vlastnost. Dienogest (DNG) se tak profiluje jako gestagen s antiandrogenním a výrazným gestagenním účinkem, nestorone a norgestrolacetát (NOMac) s výrazným antiovulačním efektem, trimegeston (TMG) rovněž se silným gestagenním efektem. Drospirenon vykazuje kromě antiandrogenních účinků i antimineralkortikoidní efekt – působí antagonisticky na aldosteronové receptory, a tedy mírně natriuretický. Tato vlastnost má význam u žen stěžujících si na symptomy spojené se sklonem k retenci tekutiny, jako je pocit nadýmání, otoků, napětí prsů, ať již jsou tyto příznaky součástí premenstruačního syndromu (PMS) či nikoliv.

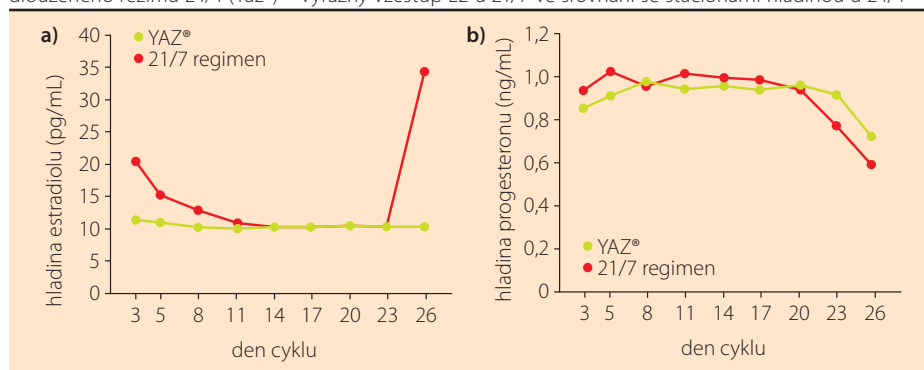
Efekt přípravku obsahujícího 20 µg EE2 a 3 mg DRSP v režimu 24/4 na nejtěžší formu PMS, premenstruační dysforickou poruchu (PMDD), byl prokázán dvěma placebem kontrolovanými studiemi (z nichž jedna byla na dosud největším souboru zabývajícím se PMS). Výsledky těchto studií umožnily FDA udělit tomuto přípravku COC indikaci k léčbě PMS a PMDD.

Na nedávném kongresu European Society of Contraception byly prezentovány předběžné výsledky fáze III studie vaginálního kroužku s novou gestagenní složkou nestoronem (16-methylen-17a-acetoxy-19-nor-progesteron). Jedná se o syntetický gestagen podobný přirozenému progesteronu, který je biologicky neaktivní po perorálním podání, účinný je v jiných aplikačních formách. Další novou gestagenní složkou je modulator progesteronových receptorů ulipristal, který má již pevné místo jako postkoitální antikoncepce do 120 hod. po nechráněném

Obrázek 2. Pokles fyzických symptomů, poruchy nálady a behaviorálních příznaků z denních záznamů závažnosti obtíží (DRSP) ve skupině užívající přípravek s DRSP v režimu 24/4 (Yaz®) a placebo * $p < 0,005$



Obrázek 3. Srovnání hladin endogenního estradiolu (a) a progesteronu (b) u klasického režimu 21/7 a prodlouženého režimu 24/4 (Yaz®) – výrazný vzestup E2 u 21/7 ve srovnání se stacionární hladinou u 24/4



pohlavním styku. Oba uvedené gestageny jsou zkoušeny v různých kombinacích (s E2 i EE2) a aplikačních formách.

U posledních přípravků COC uvedených na trh je patrný další trend – zkracování „hormone-free“ intervalu, které znamená nejen výraznější supresi folikulární aktivity (a tedy vyšší spolehlivost, hlavně v případě opomenutí užití tablet v prvních dnech), ale i vliv na manifestaci některých nežádoucích účinků v období pauzy. Byla zjištěna vyšší prevalence pánevní bolesti, bolestí hlavy, paradoxně napětí prsů atd. v období sedmidenní pauzy ve srovnání s 21denní periodou užívání hormonálně aktivních tablet. Etiopatogeneticky je za tyto projevy zodpovědný vzestup FSH následovaný vzestupem endogenního estradiolu (obr. 3a).

Výhody depotních aplikačních forem jsou zřejmé: obchází „first-pass“ efekt v enterohepatickém oběhu, není snížena spolehlivost u gastrointestinálních obtíží, lze je použít u uživatelky s manifestací gastrointestinálních nežádoucích účinků u perorálních přípravků, lepší compliance a s tím spojená spolehlivost (prakticky nulový rozdíl mezi ideální a typickou uživatelkou). V dosud etablovaných depotních aplikačních formách kombinované hormonální antikoncepce je patrný vzestup popularity vaginální cesty (vaginální kroužek). V nedávno publikované multicentrické studii srovnávající akceptabilitu transdermální formy a vaginálního kroužku si po skončení studie přálo pokračovat ve sledované metodě 71 % uživatelky vaginálního kroužku a jen 26,5 % uživatelky náplasti. Podobné výsledky přináší i první data rozsáhlé multicentrické studie CHOICE (Contraception Health Research of Informed Choice Experience) zaměřené na volbu metody uživatelkou po objektivním infor-

mování a poučení o kontracepčních možnostech a aplikačních cestách. O postupném rozmachu vaginální aplikační cesty svědčí i nové testované kombinace. Na posledním kongresu European Society of Contraception and Reproductive Health byly prezentovány předběžné výsledky III. fáze studie s vaginálním kroužkem obsahujícím etinylestradiol a nestoron, který působí po dobu jednoho roku. Na souboru 2277 uživatelek byla zjištěna vysoká spolehlivost, bezpečnost srovnatelná s perorálními přípravky, výborná kontrola cyklu i rychlý návrat fertility.

Dále je testován vaginální kroužek s progesteronem, který je zaměřen na cílovou skupinu kojících žen.

Zajímavé bude sledovat, zda se uplatní na trhu další zkoušené aplikační cesty, jako jsou transdermální gely či spreje (kombinace estradiolu a nestoronu), nebo vaginální gel obsahující levonorgestrel, který působí až 5 dní po styku (využití i jako postkoitální kontracepce).

Žádná z nově zavedených látek, kombinací či metod hormonální antikoncepce zatím neznamená posun v oblasti kontraindikací. Zda bude možné některé z novinek považovat za bezpečnější, hlavně v problematice tromboembolických komplikací, ukáží až několikaleté epidemiologické studie na velkých souborech uživatelky.

Naopak protektivní vliv kombinované hormonální antikoncepce na některé nádory byl znovu potvrzen v několika nových studiích. Metaanalýza publikovaná v Lancetu potvrdila nižší riziko rozvoje ovariálního karcinomu, který přetrvává až 30 let po vysazení a platí i pro nositelky hereditárního rizika (mutace BRCA). Ojedinelá britská studie na kohortě 744 000 uživatelky COC a 339 000 žen v kontrolní skupi-

ně zjistila z hlediska onkologické problematiky celkově protektivní vliv, nezjistila vyšší riziko karcinomu prsu (RR 0,98).

Závěr

V současné době je k dispozici široké spektrum antikoncepčních metod a přípravků, které umožňují maximálně individuální přístup při jejich volbě pro konkrétní ženu. Moderní přípravky jsou spolehlivé, bezpečné a dobře tolerované a kromě kontracepčního účinku přinášejí i řadu prospěšných nekontracepčních vlastností. Přesto je důležitý další výzkum a vývoj v této oblasti, který může v budoucnosti znamenat další posun v bezpečnostním profilu i zlepšení compliance.

Literatura

1. Meade TW, Greenberg G, Thompson SG. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30-microgram oestrogen preparations. *Br. Med. J.* 1980; 280: 1157–1161.
2. Fanta M. Kombinovaná hormonální antikoncepce. *Postgraduální medicína* 2009; 11(4): 247–250.
3. Fanta M. Novinky v hormonální antikoncepci. *Lékařské listy* 2009; 9: 26–28.
4. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet* 2008; 371(9609): 303–314.
5. Hannaford PC. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651.
6. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72(6): 414–421.
7. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106(3): 492–501.
8. Parke S. Bleeding patterns and cycle control with a novel four-phasic COC containing estradiol valerate and dienogest + Efficacy and tolerability of an innovative four-phasic COC containing estradiol valerate and dienogest, 10th Congress of ESC, 2008.
9. Eu J Contraception Reprod HealthCare, Book of Abstracts, 2010; 15(Suppl 1). 11th Congress of ESC.

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 17. 2. 2011

MUDr. Michael Fanta, Ph.D.

Gynekologicko – porodnická klinika

1. LF UK a VFN

Apolinářská 18, 128 51 Praha 2

michael.fanta@volny.cz

