Perorální hormonální antikoncepce: evoluce revoluce

PharmDr. Vladimír Végh
Edukafarm s.r.o, Praha

Teoretické základy hormonální antikoncepce (HAK) položil v roce 1921 Haberlandt, který pozoroval, že podkožní transplantace ovarií březích samic králíka vedla ke sterilitě samic. Roku 1929 Parker pozoroval, že progesteron podávaný pro dysmenorheu blokuje ovulaci. Extrémně drahé způsoby získávání pohlavních hormonů (na produkci 1 mg progesteronu bylo potřeba 2 500 březích morčat) a druhá světová válka však další postup mírně zbrzdily.

Vývoj první antikoncepční pilulky začal v roce 1951 a byl následován velkými klinickými zkouškami, které se uskutečnily roku 1956 v Portoriku a na Haiti. Na trh v USA byl první preparát uveden společností Searle pod názvem *Enovid* (150 µg mestranol + 10 mg norethyodrel), nejdřív pro léčbu menstruačních poruch. Antikoncepční indikace byla schválena až v roce 1960 a pro tuto indikaci byl Enovid na trh uveden počátkem roku 1961.

V Evropě bylo uvedení antikoncepční pilulky mírně opožděno – společnost Schering uvedla na trh v Německu přípravek *Anovlar* (50 µg ethinylestradiol [EE] + 4 mg norethisteron acetát), který byl ještě o něco dříve uveden na trh v Austrálii jako první dostupná p. o. HAK mimo USA. Z historického hlediska se ovšem použití EE ukázalo jako správný krok a EE je dodnes téměř jedinou používanou estrogenní složkou. Od počátku vyvolala p. o. HAK obrovskou vlnu nadšení, ale i odporu. Enormní zájem o novou metodu dokládá i skutečnost, že navzdory oficiálnímu úsilí o nárůst populace socialistické společnosti byla první antikoncepční pilulka v Československu uvedena už v roce 1965 (*Antigest*, 100 µg mestranol + 7,0 mg methenmandinon acetát).

Další vývoj byl poznamenán zejména dvěmi většími kauzami: negativními zprávami o vyšším výskytu infarktu myokardu a o možném vlivu na rozvoj nádorů (zvláště jater a prsu) na přelomu 70. a 80. let a zprávami o riziku tromboembolické nemoci v 90. letech. Negativní zprávy mají všeobecně mnohem větší dopad než racionální argumenty. Metodologická upřesnění přinesla mnohem více pozitivních zpráv. Kauzy se sice podepsaly na některých stále přetrvávajících mýtech a pověrách, avšak zároveň zabezpečily dostatečnou klinickou evidenci pro přesnou definici jak přínosů, tak rizik p. o. HAK.

Současná situace

Při dodržení stanovených kontraindikací je v současnosti p. o. HAK považována za velmi bezpečnou. Spolu s dalšími benefity, které přináší proto v současnosti HAK užívá v Evropě 30 % žen ve fertilním věku. Podíl žen, které perorální HAK aspoň vyzkoušely se však významně liší: zkušenosti má např. 89 % žen v Německu, 85 % ve Francii, 85 % ve Velké Británii, 55 % ve Španělsku a 50 % v Itálii.

V ČR se roku 2007 použilo téměř 3,5 milionu balení p. o. HAK, které odpovídaly téměř 260 milionům denních definovaných dávek (DDD) v celkové hodnotě 1,6 miliardy Kč. Pro porovnání: z nejpoužívanějších kardiovaskulárních léčiv ovlivňujících systém ACE (ACE inhibitory a sartany) se použilo 17,5 milionů balení, odpovídajících 685 milionům DDD v celkové hodnotě 3,3 miliardy Kč.

I když v posledních letech nebyl zaregistrován žádný nový princip antikoncepce, úsilí věnované zpracování získaného množství informací vedlo k významnému vyladění vlastností jednotlivých látek a následně i vlastností jednotlivých přípravků podle specifických potřeb uživatelek. Revoluční nadšení se proměnilo ve vytrvalý evoluční přístup. Z širokého spektra přípravků kombinované nebo čistě gestagenní antikoncepce lze ženám vybírat podle individuálních potřeb.

Kromě primárního antikoncepčního působení se do středu pozornosti dostává i tzv. „přidaná hodnota“. Podle použitých látek dokážou antikoncepční přípravky mírnit příznaky premenstruačního syndromu, zlepšovat kvalitu pleti, významně mohou být též potlačeny nežádoucí účinky.

Estrogeny

Základní estrogen je v moderních antikoncepčních přípravcích stejný – ethinylestradiol (EE). Přípravky se liší zejména jeho množstvím. Vývoj se zaměřuje na snižování množství estrogenů: 150 µg mestranolu v prvním přípravku *Anovlar* je biologicky ekvivalentní 120 µg EE. Snížení obsahu EE z 50 na 30–35 µg vedlo k poklesu počtu úmrtí na kardiovaskulární příhody o 60 %. Zároveň se výrazně snížila incidence méně závažných nežádoucích účinků závislých na estrogenu, např. nevolnosti, bolestí hlavy, napětí v prsou, změn nálady atd.

Při dalším snížení obsahu EE na 20 µg klesá dále i výskyt těchto subjektivních obtíží. Výskyt závažných nežádoucích účinků ovšem není ovlivněn, a u žen s nepravidelným menstruačním cyklem už tyto nízké dávky nemusí dostatečně zabezpečovat pravidelný cyklus – dochází častěji ke krvácení z průniku.

Nejnižší používanou hladinu hormonů představuje v současné době 15 µg EE. Nízký obsah hormonů je umožněn změnou režimu užívání z 21denního na 24denní. Tím se zkrátila sedmidenní pauza, během níž obvykle dochází k pseudomenstruačnímu krvácení ze spádu. Kratší pauza umožňuje delší ovariální supresi a nižší fluktuaci plazmatických hladin hormonů, a zajišťuje tak vysokou spolehlivost a uspokojivou kontrolu cyklu, která je pro dlouhodobé užívání limitující. Zároveň se minimalizují průvodní příznaky z vysazení.

Cílovou skupinou pro tyto přípravky jsou ženy s výskytem nežádoucích účinků závislých na dávce estrogenů, s projevem obtíží v období sedmidenní pauzy a s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Specifickým případem jsou ženy, které mají obavy z hormonů (racionální nebo iracionální) a trvají na jejich „co nejnižším“ množství.

Gestageny

Ve skupině gestagenů lze pozorovat mnohem více odlišností. Hlavní snahou je použít gestageny s minimálním nepříznivým metabolickým působením. To je definováno jejich androgenním a mineralokortikoidním působením.

Vliv gestagenů na metabolismus lipidů a sacharidů závisí na jejich androgenní aktivitě. Nejnižší androgenní potenciál mají norgestimát, gestogen a desogestrel. Mají menší vliv na glycidový metabolismus a zvyšují koncentraci HDL-cholesterolu. Měly by být předepisovány ženám s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění.

Antiandrogenní aktivita je pozorována u cyproteron acetátu, dienogestu a chlormadinon acetátu. Tyto gestageny jsou indikovány zejména při potřebě zlepšení pleti (akné) a odstranění hirsutismu.

Retenci sodíku způsobovanou estrogeny pomáhá odstraňovat drospirenon, látka s částečnými antiandrogenními a antimineralokortikoidními vlastnostmi. Je částečným agonistou aldosteronových receptorů a má mírný natriuretický účinek. Přípravky obsahující drospirenon jsou tak vhodné pro ženy s tendencí k přibývání na váze při užívání OC, k elevaci krevního tlaku a bolesti prsou v důsledku hromadění vody.