

PRVÉ SKÚSENOSTI S DROSPIRENÓMOM NA SLOVENSKU

Smolko M.¹, Ondrušek V.¹, Frič D.², Dzurilla J.¹

¹Klinika gynekológie a pôrodnictva I,
FNsP J.A.Reimana Prešov

²I. súkromná nemocnica Košice - Šaca

Abstrakt

Estrogénna zložka antikoncepcie je už dlhý čas jediná - etinylestradiol, dnes prevažne v nízkej dávke 30 mg na deň. Naproti tomu gestagénna zložka orálnej antikoncepcie prekonala veľké zmeny. Ich rozdielna chemická štruktúra môže spôsobovať celé spektrum minoritných, priaznivých, alebo nepriaznivých účinkov. Cieľom tejto práce bolo zhodnotiť prínos monofázickej nízkodávkovanej perorálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol a drospirenón. Drospirenón vzhľadom na svoje unikátne antimineralokortikoidné a antiandrogénne účinky ponúka nové spektrum priaznivých efektov. Perorálna antikoncepcia s obsahom 3 mg drospirenónu a 30 mg etinylestradiolu má vynikajúcu účinnosť, korigovaný Pearl index 0,09, a tiež výbornú kontrolu cyklu. Bol pozorovaný významný a pretrvávajúci hmotnostný úbytok. Priaznivo ovplyvňuje akné, seboreu a premenštruačný syndróm. V práci prezentujeme aj naše vlastné skúsenosti s predpisovaním monofázickej perorálnej antikoncepcie s obsahom 3 mg drospirenónu a 30 mg etinylestradiolu v jednej tablete.

Kľúčové slová: perorálna antikoncepcia - drospirenón.

Abstract

For a long time there is only one estrogen component of oral contraceptives (OC), and namely ethinylestradiol, usually in the dose of 30 mg. On the other side, the progestogen component of oral contraceptives has un-

dergone many changes. Their chemical structure can cause a spectrum of minor adverse as well as beneficial effects. The objective of this review was to evaluate currently available low-dose OC containing ethinylestradiol and drospirenone. Due to its unique antimineralocorticoid and antiandrogenic characteristics, drospirenone offers new and unique benefits. The oral contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 mg of ethinylestradiol has an excellent efficacy, corrected Pearl index of 0,09, and a very good cycle control. A significant and consistent weight loss was seen. It has a positive effect on acne, seborrhea and premenstrual symptoms. Our experiences with using monophasic low-dose oral contraceptives containing 3 mg of drospirenone and 30 mg of ethinylestradiol are also presented.

Key words: oral contraceptive - drospirenone.

Úvod

V súčasnosti užíva prípravky hormonálnej antikoncepcie v Slovenskej republike asi 20% žien vo fertilnom veku, v absolútnych číslach asi 280 000 žien. Tieto hodnoty sú približne polovičné oproti číslam uvádzaným rozvinutými európskymi krajinami s tradične výbornými výsledkami v oblasti plánovania rodičovstva.

Súčasná ponuka antikoncepčných prípravkov je veľmi široká. Umožňuje výber vhodného, dobre tolerovaného prípravku takmer pre každú ženu vo fertilnom veku.

Jednotlivé prípravky sa líšia v troch parametroch. Konštrukcia môže byť monofázická, bifázická a trifázická. Dávka etinylestradiolu sa pohybuje od 15 do 50 mikrogramu v jednej tablete. Tretím parametrom je druh zvoleného gestagénu. Práve druh gestagénnej zložky najviac ovplyvňuje špecifické klinické účinky jednotlivých prípravkov. Na základe chemickej štruktúry a do istej miery aj historického vývoja je možné gestagény rozdeliť do niekoľkých základných skupín.

Prvá skupina je odvodená od 17alfa-hydroxypro-

Tab. 1 Užívanie antikoncepcie u žien vo fertilnom veku. *

*fertilný vek: ženy vo veku 15-49 rokov

*ukazovateľ vznikol prepočítaním na počet žien vo fertilnom veku k 1.7.2000.

Územie	Počet žien, ktoré užívali antikoncepciu k 31.12.2002			% žien vo fertilnom veku, ktoré užívajú antikoncepciu**		Počet novozavedených antikoncepcií		
	Z toho					Z toho		
	Spolu	Vnútromaternicová	Hormonálna	Vnútromaternicová	Hormonálnu	Spolu	Vnútromaternicová	Hormonálna
Slovenská republika	358 584	69 060	282 595	4,76	19,49	106 955	13 892	90 041
Bratislavský kraj	59 203	6 711	51 571	3,83	29,43	17 092	1 256	15 374
Trnavský kraj	41 438	7 661	33 411	5,12	22,33	14 889	1 925	12 766
Trenčiansky kraj	37 560	7 921	28 845	4,87	17,73	9 756	1 623	7 905
Nitriansky kraj	48 086	10 342	37 324	5,45	19,67	16 608	2 117	14 094
Žilinský kraj	37 279	6 546	29 638	3,56	16,11	9 736	1 119	8 270
Banskobystrický kraj	55 078	13 023	39 918	7,36	22,56	14 215	2 337	11 342
Prešovský kraj	36 604	8 260	27 799	4	13,45	11 305	1 860	9 111
Košický kraj	43 336	8 596	34 089	4,19	16,61	13 354	1 655	11 179

gesterónu. Patrí sem najmä medroxyprogesterónacetát a cyproterónacetát.

Základom druhej skupiny je 19-nortestosterón. Odstránenie metylovej skupiny v molekule testosterónu výrazne zmenilo biologické vlastnosti nových syntetických gestagénov. Tieto 19-norsteroidy majú omnoho výraznejší gestagénny účinok pri potlačení účinku androgénneho. Miera pretrvávajúcej androgénnej aktivity je jednou z najvýznamnejších vlastností, ktorými sa jednotlivé progestíny odlišujú. Deriváty 19-nortestosterónu sú ďalej delené na estrany: norethisteron, lyne-strenol a dienogest a na gonany: levonorgestrel, gesto-den, desogestrel a norgestimát.

Samostatnú skupinu tvorí nový gestagén - drospirenón, ktorý je derivátom 17alfa-spironolaktónu (3).

Drospirenón je gestagénou súčasťou na slovenský trh uvedeného monofázického prípravku Yadine, ktorý okrem 3mg drospirenónu obsahuje aj 30 mikrogramov etinylestradiolu v jednej tablete (DRSP/EE).

Tab. 2 Farmakologické účinky gestagénov (Cibula et al., 2002)

GESTAGÉN	ES	AE	AN	AA	GL	AM
Progesterón	-	+	-		(+)	++
Norethisterón	+	+	++	-	-	-
Dienogest	-	+	-	+	-	-
Levonorgestrel	-	+	++	-	-	(+)
Gestoden	-	+	+	-	(+)	+
Desogestrel	-	+	(+)	-	(+)	-
Norgestimát	-	+	(+)	-	-	-
Cyproteron-acetát	-	+	-	++	(+)	-
Drospirenón	-	+	-	+	-	++

ES - estrogénny, AE - antiestrogénny, AN - androgénny, AA - antiandrogénny,

GL - glukokortikoidný, AM - antimineralokortikoidný

Charakteristika drospirenónu

Drospirenón je derivátom 17alfa-spironolaktónu. Od ostatných gestagénov sa líši predovšetkým svojou afinitou k mineralokortikoidnému receptoru. Po väzbe na receptor vyvoláva antimineralokortikoidný efekt, ktorého dôsledkom je zvýšené vylučovanie sodíka. Reakciou organizmu na natriuretický účinok je zvýšená aktivita renín-angiotenzínového systému, zvýšenie plazmatickej reninovej aktivity a koncentrácie aldosterónu. V dôsledku natriuretického efektu bola dokumentovaná tendencia k miernemu zníženiu krvného tlaku. Počas užívania dochádza len k malým zmenám hmotnosti. Okrem gestagénneho účinku má drospirenón aj účinok antiandrogénny, ktorý zodpovedá asi 30-50% efektu cyproterónacetátu. Drospirenón v kombinovaných prípravkoch neznižuje estrogénmi indukovanú koncentráciu SHBG (sex hormon binding globulin) a CBG (cortisol binding globulin). Prípravky s drospirenónom zvyšujú koncentráciu HDL-cholesterolu, znižujú koncentráciu LDL-cholesterolu a významne zvyšujú hladinu triglyceridov. Počas perorálneho užívania dochádza k jeho kumulácii v plazme. V sére je DRSP viazaný prevažne na albumín, len 3-5% cirkuluje v plazme vo voľnej forme. Biologická dos-

tupnosť drospirenónu je asi 76-85%.

Účinnosť drospirenónu

Antikoncepcná účinnosť perorálneho kontraceptíva s obsahom drospirenónu bola testovaná v rozsiahlych multicentrických štúdiách najmä v Nemecku. Korigovaný Pearl index pri užívaní 3mg drospirenónu a 30 mikrogramov etinylestradiolu v jednej tablete bol 0,09 (11) otehotnení na 100 žien za rok. Hodnota indexu bola nižšia ako je u väčšiny perorálnych kontraceptív.

Kontrola cyklu

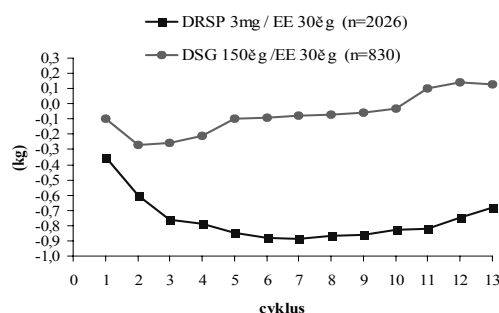
Jedným z hlavných problémov užívania nízкодávkovanej OC je vyššia incidencia nepravidelnosti krvácania. Štúdie uvádzajú výskyt intermenštruačného krvácania počas prvých dvoch cyklov až na úrovni 64%. Po šiestich cykloch užívania DRSP/EE bol výskyt intermenštruačného krvácania 9,3%. 3% žien má amenoreu. Doterajšie údaje potvrdzujú výbornú kontrolu cyklu a nízky výskyt intermenštruačného krvácania (9).

Bezpečnosť antikoncepcie s drospirenónom

Každá nová molekula pred vstupom na trh prechádza rozsiahlymi bezpečnostnými testami. To platí aj o perorálnych kontraceptívach (OC), ktoré sú užívané predovšetkým úplne zdravými ženami. V pozornosti lekárov, ale aj užívateľiek, je výskyt hlbokkej venózne trombózy (VT) a následnej pľúcnej embólie spojenej s užívaním OC. Predbežné správy z používania drospirenónu proklamovali incidencia 5,1/100 000 rokov užívania DRSP/EE. Naproti tomu, výsledky z trojročnej rozsiahlej kontrolovanej, prospektívnej, postmarketingovej štúdie uvádzajú incidencia VT 61/100 000 pri užívaní kombinácie DRSP/EE, ktorá je porovnateľná s inými OC (60-73/100 000 rokov).

Je potrebné uviesť, že riziko VT spojené s tehotenstvom a pôrodom je okolo 800/100 000 žien a rokov.

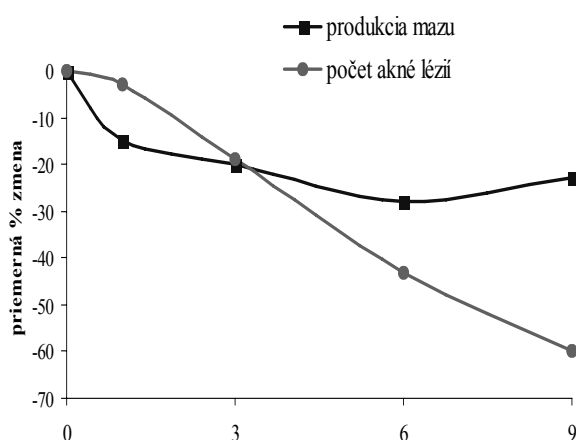
Dostupné dáta potvrdzujú, že užívanie kombinácie DRSP/EE nie je spojené ani s ďalšími potenciálne nebezpečnými rizikami ako je hyperkalémia, arytmie a poškodenie plodu v prípade nežiadúceho otehotnenia (7).



Graf 1 Zmena telesnej hmotnosti počas užívania Yadine - 30 mikrogramov EE/3mg Drospirenón a prípravku s obsahom 30 mikrogramov EE/150 mikrogramov Desogestrel (Foidart et al., 2000), $p < 0,0001$

Antimineralokortikoidný účinok

Progesterón je viac ako progestín. Mimo pohlavných orgánov je typický najmä väzbou na mineralokortikoidný receptor kde pôsobí ako antagonist. Takto ovplyvňuje elektrolytovú rovnováhu a cirkuláciu v organizme. Nedostatok antimineralokortikoidnej aktivity u bežne používaných progestínov má za následok retenciu tekutín a sodíka, mierny vzostup krvného tlaku. Etinylestradiol prispieva k tomuto problému svojím nezávislými pôsobením na systém renin-angiotenzín. Drospirenon je prvým gestagénom s významným antimineralokortikoidným účinkom. Nespôsobuje zvyšovanie telesnej hmotnosti pozorovné pri užívaní iných OC, dokonca bol pozorovaný úbytok na hmotnosti (4). V experimentálnych podmienkach aj v klinických štúdiách bolo dokázané mierne zníženie krvného tlaku.



Graf 2 Efekt Yadine (30 mikrogramov EE/3mg Drospirenon) na akné a seboreu počas 9 cyklov (Boschitsch et al., 2000), $p=0,0001$

Antiandrogénny účinok

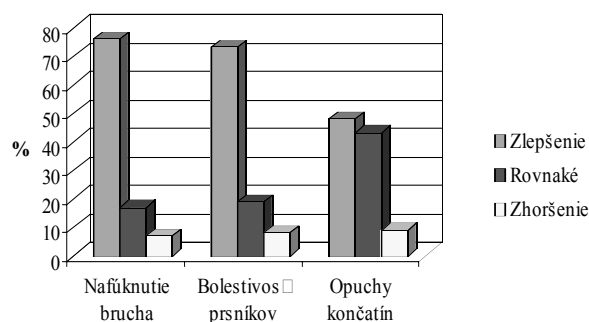
Antiandrogénny účinok drospirenonu vyplýva z jeho pôsobenia na viacerých úrovniach. V prvom rade je schopný priamo sa viazať na androgénny receptor, a to bez jeho stimulácie, čím blokuje pôsobenie prirodzených androgénov napr. testosterónu. Participuje na priamej inhibícii produkcie androgénov vo vaječníku. Ako jeden z mála gestagénov neznižuje estrogénmi indukované zvýšenie hladiny SHBG, čím znižuje množstvo voľných androgénov cirkulujúcich v plazme (10). Antiandrogénny účinok je vyšší ako u spironolaktónu, ale zodpovedá iba asi 30-50% efektu cyproterón-acetátu, ktorý je najviac používaným antiandrogénom najmä ako súčasť liečby akné. Pri použití DRSP/EE u pacientiek so stredným stupňom akné bolo po 9 mesiacoch zaznamenaný pokles počtu lézií akné až o 62%, a až 25% zlepšenie seborei (8). U pacientiek so syndrómom polycystických ovárií (PCOs) došlo už po 6 mesiacoch užívania DRSP/EE k poklesu indexu voľných androgénov, k poklesu hladiny dehydroepiandrosterónu a 17-hydro-xyprogesterónu, tiež došlo k úprave cyklu, zlepšeniu hirsutizmu, a to pri stabilnej telesnej hmotnosti, krvnom tlaku, glykémii a normálnych hodnotách cholesterolu, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu (6).

Pôsobenie drospirenonu na premenštruačný syndróm

Premenštruačný syndróm predstavuje pravidelnú prítomnosť somatických alebo psychických ťažkostí iným spôsobom nevysvetliteľných, vyskytujúcich sa výhradne v luteálnej fáze cyklu. Patrí sem zmena libida, nálady, anxióza, tenzia, pokles psychickej i telesnej výkonnosti, poruchy koncentrácie, poruchy spánku, unavenosť, bolesti hlavy, zmeny chuti do jedla, redukcia tekutín, zvýšená senzitivita, palpitácie, nauzea, napätie prsníkov, opuchy končatín, pocit nafúknutia brucha. Patogenéza je z väčšej časti neznáma. Drospirenon ako súčasť perorálnej antikoncepcie má účinok najmä na symptómy spojené s retenciou tekutín - napätie prsníkov, opuchy dolných končatín, pocit nafúknutého brucha.

Yadine - vlastné skúsenosti

Sledovali sme súbor 25 pacientiek vo veku 19 až 36 rokov počas troch cyklov užívania monofázického antikoncepcného prípravku Yadine s obsahom etinylestradiolu 30 mikrogramov a drospirenonu 3 mg v jednej tablete. V 8 prípadoch išlo o predpis prvej antikoncepcie, 17 žien zmenilo svoju doterajšiu antikoncepciu. U všetkých sme pred nasadením Yadine, ako aj po troch cykloch zaznamenali telesnú hmotnosť a krvný tlak a vyšetrili hepatálne testy, LDL-, HDL-cholesterol, glykémiu nalačno a základné hemokoagulačné parametre. Dotazníkovou metódou sme zisťovali tieto subjektívne ukazovatele: pocit napätia v prsníkoch, podráždenosť, zvýšená chuť do jedla, pôsobenie na pleť, zmenu libida.



Graf 3 Yadine u žien s premenštruačnými ťažkosťami (po 6 cykloch) (Apter et al., 2003)

N=25	Ďalšie mierne stredné vyššie			
Napätie v prsníkoch	24	1	0	0
Podráždenosť	23	2	0	0
Zvýšená chuť do jedla	24	1	0	0
Pôsobenie na pleť	22	3	0	0
Zmeny libida	24	1	0	0

Tab. 3. Yadine - dotazník subjektívnych ukazovateľov

Výsledky

Hodnoty krvného tlaku pred a po troch mesiacoch užívania Yadine boli bez meny. V 8 prípadoch sme zaznamenali stabilnú hmotnosť, pričom až u 17 žien došlo po troch mesiacoch k zníženiu hmotnosti o 1 kg. Výsledky laboratórnych vyšetrení boli bez významných rozdielov, všetky v rámci referenčných hodnôt. Hodnotenie subjektívnych ukazovateľov je v tab. 3.

Záver

Kombinovaný antikoncepčný prípravok s obsahom drospirenonu 3mg/etinylestradiol 30 mikrogramov je čo sa týka antikoncepcnej účinnosti, úpravy cyklu a bezpečnosti porovnateľný s ostatnými nízkodávkovanými prostriedkami. Pozitívne pôsobenie nového gestagénu sa prejavuje v zmysle nezvyšovania telesnej hmotnosti, dobrého vplyvu na premenštruačný syndróm a antiandrogénneho pôsobenia s pozitívnym účinkom na pleť. Je vhodná pre všetky vekové kategórie. Je prínosom pre gynekológa, ktorý teraz môže poskytnúť pacientkám skutočne novú, modernú a veľmi kvalitnú antikoncepciu.

Literatúra

1. APTER, D. et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. In *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2003, 8(1): 37-51.
2. BOSCHITSCH, E., SKARABIS, H., WUTTKE, W., HEITHECKER, R. The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being. In *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2000, 5 Suppl 3: 34-40.
3. CIBULA, D., HENZL, M.R., ŽIVNÝ, J. ET AL. *Základy gynekologické endokrinologie*. Praha : Grada Publishing, 2002.
4. ELGER, W., BEIER, S., POLLOW, K., GARFIELD, R., SHI, S.Q., HILLISCH, A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. In *Steroids*, 2003, 68(10-13): 891-905.
5. FOIDART, J.M., WUTTKE, W., BOUW, G.M., GERLINGER, C., HEITHECKER, R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. In *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2000, 5(2): 124-34.
6. GUIDO, M., ROMUALDI, D., GIULIANI, M., SURIANO, R., SELVAGGI, L., APA, R., LANZONE, A. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. In *J Clin Endocrinol Metab.*, 2004, 89(6): 2817-23.
7. HEINEMANN, L.A., DINGER, J. Safety of a new oral contraceptive containing Drospirenone. In *Drug Saf.*, 2004, 27(13): 1001-1018.
8. MANSOUR, D. Experiences with Yasmin: the acceptability of a novel oral contraceptive and its effect on well-being. In *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2002, Suppl 3: 35-41; discussion 42-3.
9. PARSEY, K.S., PONG, A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. In *Contraception*, 2000, 61(2): 105-11.
10. THORNEYCROFT, H., GOLLNICK, H., SCHELLSCHMIDT, I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. In *Cutis*, 2004, 74(2): 123-30.
11. THORNEYCROFT, I.H. Yasmin: the reason why. In *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2002, 7 Suppl 3:13-8; discussion 42-3.