

חידושים בגלולות למניעת הריון : הסנונית הראשונה של דור חדש של גלולות – קלייר

רק לא מזמן "חגגנו" 50 שנה לגלולה למניעת הריון. עד המצאת הגלולה גורל האשה היה תלוי ביחסי מין שקיימה: יחסי מיין לא מוגנים הביאו להריונות לא מתוכננים ונשים לא יכלו להוות גורם בשוק העבודה ולא יכלו לקיים יחסים למטרות הנאה. המצאת הגלולה שינתה זאת ולכן תכשיר זה שהוא אמצעי מניעה יעיל ביותר נבחר לאחת ההמצאות החשובות של המאה העשרים והיום למרות שיש גלולות רבות בבתי מרקחת כשאומרים "גלולה" כולם יודעים למה הכוונה.

במשך השנים שעברו מאז המצאת הגלולה טרחנו לנסות ולשפר אותה, פותחו פרוגסטגנים חדשים עם פחות תופעות לוואי ומינוני האסטרואגן בגלולה הלכו וירדו. הדבר היחיד שלא השתנה עם השנים הוא סוג האסטרואגן שהיה ונשאר אתיניל אסטרדיול בכל הגלולות שיש בארץ.

כידוע הפרוגסטרוגן הוא המרכיב שמונע הריון בגלולה והאסטרואגן נמצא שם בעיקר על מנת לייצב את רירית הרחם ולמנוע דימומי ביניים. אתיניל אסטרדיול הוא אסטרואגן עם השפעה חזקה של עד פי 500 על חלק מאנזימי הכבד לעומת האסטרדיול (E2) והוא מתפרק רק לאחר שהוא עובר בכבד כ-20-10 פעם. לעומת זאת, לאסטרדיול מספיק מעבר אחד בכבד כדי שיתפרק ולכן הוא נראה תמיד כאופציה אידיאלית בכך שהוא יעמיס פחות על אנזימי הכבד ואולי ישפיע פחות לרעה על פקטורי הקרישה ופרופיל הליפידים. במשך כ-20 שנים, ניסו לפתח גלולה שתכיל אסטרואגן טבעי זהה ביולוגית לאסטרדיול שמופק בגוף האשה תוך שמירה על יעילות ובטיחות, הבעיה הייתה בכך שאסטרדיול מתפרק תוך שעה בגוף לאסטרוגן (E1) שהוא אסטרואגן חלש יותר שלא מצליח לשמור על יציבות הרירית. לכן עד כה, כל גלולה שפותחה עם אסטרדיול טבעי, לא הצליחה לחדור לשוק עקב ריבוי דימומים תוך כדי נטילת הגלולות.

שתי גלולות מדור חדש שמבוססות על אסטרדיול יצאו לאחרונה לשוק. האחת שעדיין לא הגיעה לארץ ומיוצרת על ידי חברת טבע נקראת זולי, ומכילה אסטרדיול ופרוגסטרוגן חדש שלא היה עד כה בגלולות בארץ נומגסטרוגן אצטט (Nomac) הגלולות יגיעו באריזה של 24 גלולות פעילות ו-4 גלולות אינבו. הגלולה השניה שעליה נרחיב בכתבה זו, משום שהיא כבר משווקת בארץ, נקראת קלייר. קלייר מכילה אסטרדיול ולראט שלאחר מעבר ראשוני במעיים ובכבד מתפרק ונשאר בגוף כ-17 בטא אסטרדיול (אותו אסטרדיול שמוצר בשחלות). המינון הממוצע של האסטרדיול בקלייר מקביל למינון של כ-20 מק"ג אתיניל אסטרדיול כפי שקיים בגלולות מודרניות במינון נמוך ביותר.

מאחר והפעילות האנטי אסטרואגנית של הפרוגסטרוגן ברירית הרחם מהווה גורם חשוב בדימומי הביניים, נדרשה גישה שונה - שוני במתכונת הנטילה ושימוש בפרוגסטרוגן ייחודי. קלייר היא הגלולה הראשונה שמכילה אסטרדיול טבעי בשילוב עם פרוגסטרוגן ייחודי הדיאנוגסט שעונה על הצרכים הללו תוך שמירה על פרופיל דימומים חודשי אידיאלי.

הדיאנוגסט נגזר ממשפחת ה-19 נורטסטוסטרון. והוא בעל השפעה פרוגסטטיבית חזקה על רירית הרחם וזמינות ביולוגית גבוהה. יחד עם זאת יש לו גם תכונות של פרוגסטרוגן אנדוגני כלומר הוא אנטיאנדרוגני – אינו נקשר ל-SHBG ולא מהווה מעכב תחרותי לטסטוסטרון החופשי שנשאר קשור ל-SHBG ולכן יש פחות פעילות אנדרוגנית. בנוסף האסטרואגן הטבעי מעלה פחות את ה-SHBG ולכן אין ירידה בליבידו כפי שנצפה לעיתים עם גלולות אחרות. לדיאנוגסט אין השפעה גלוקוקורטיקואידית ולכן יש לו השפעה פחותה על פקטורי קרישה

שמושפעים מפעילות זו.

שמירה על רמות קבועות של אסטרוידול חשובה במניעת דימומי ביניים. קלייר ניטלת במתכונת דינאמית שמטרתה לחקות את המחזור הטבעי של האשה ככל שניתן. כמו במחזור הטבעי גם פה כדי ליצור דומיננטיות אסטרוגנית ולבנות את רירת הרחם כהכנה לפעילות הפרוגסטרוגן, נותנים בתחילת החפיסה שתי גלולות שמכילות אסטרוגן בלבד, לאחר מכן מתחילים להוסיף פרוגסטרוגן במינון עולה בדיוק כמו במחזור הטבעי. על מנת לשמור על רמות יציבות של אסטרוגן ולמנוע דימומי ביניים, מסתיימת החפיסה בשתי גלולות של אסטרוגן במינון נמוך בלבד. בימים בהם נשים עושות הפסקה בין החפיסות מופיעות תופעות לוואי בלתי רצויות כמו כאבי ראש ואגן, הרגשת תפיחות וגודש בשדיים. בקלייר יש רק הפסקה בת יומיים בין חפיסה לחפיסה דבר שמקטין תופעות אלה. כנראה שמרווח קצר זה מקטין גם את הסיכוי לכניסה להריון בלתי רצוי במקרי שכחה של גלולות.

כולנו משתמשים בגלולות על מנת להקטין דמם ווסתי כבד אך גלולות רגילות מקטינות את הדמם ב 40% בלבד. במחקרים נמצא שקלייר הפחיתה את הדימום הווסתי בכ- 72% מה שהופך אותה לגלולה הראשונה עם השפעה דומה לזו של מירנה על הדימומים. בזכות מתכונת הנטילה הייחודית והשילוב של דיאנוגסט שהוא פרוגסטרוגן ממוקד לרירת הרחם קלייר היא הגלולה הראשונה שקיבלה אינדיקציה נוספת כתכשיר לטיפול בדימומים כבדים וממושכים. האינדיקציה הזו אושרה ונרשמה ע"י רשויות הבריאות באירופה ארה"ב וגם בישראל. השפעת הדיאנוגסט כה משמעותית שבחלק מהמחזורים יכולה להופיע אמנוריאה וחשוב לידע את הנשים על אפשרות זו.

כמו שצינתי גלולות משפיעות על מדדים המוסטטיים ומטבוליים והתקווה היא שגלולה מבוססת על אסטרוידול תשפיע פחות על מדדים אלה. שני מחקרים קליניים נערכו על מנת להעריך את ההשפעה של קלייר על פרמטרים המוסטטיים ומטבוליים. נמצא שרמות הפרוטרומבין ורמות ה-D-Dimer הושפעו פחות מקלייר לעומת מיקרוגינון (שהיא גלולה המכילה לבונורגסטורל שאיתו סיכון נמוך יותר לפתח VTE לעומת גלולות מדור שלישי או רביעי). כאשר נבדקה ההשפעה על פרופיל השומנים נמצא שיפור מסוים ברמות ה-HDL וירידה ברמות ה-LDL עם קלייר לעומת מיקרוגינון. חשוב להדגיש שמדובר במחקרים ראשוניים ולנתונים הללו עדיין אין שום משמעות קלינית ואין הוכחה לכך שגלולה זו עדיפה על אחרות בכל מה שקשור לסיכון לפתח VTE.

לסיכום, ברוח החזרה לטבע והטרנד הירוק ששוטף אותנו יש לנו פה נציגה ראשונית של דור חדש של גלולות. גלולה מיוחדת במינה שמכילה אסטרוידול הדומה ביאולוגית לזה הטבעי ופרוגסטרוגן בעל פעילות ממוקדת על רירת הרחם שהוא המשלים הטוב ביותר לאסטרוגן זה, היא בעלת מינון דינאמי המחקה את המחזור הפיזיולוגי של האשה ובנוסף יעילה ביותר בהפחתת דימומים כבדים וממושכים.