

Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. **Doustna złożona antykoncepcja hormonalna oparta na octanie nomegestrolu i 17 β -estradiolu**

Oral combined hormonal contraception containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol – the statement of Polish Gynecological Society Experts Group

Dębski Romuald, Kotarski Jan, Paszkowski Tomasz, Pawelczyk Leszek, Poręba Ryszard, Skrzypulec-Plinta Violetta, Tomaszewski Jacek

Streszczenie

Skuteczność i bezpieczeństwo doustnej złożonej antykoncepcji hormonalnej opartej na NOMAC/E₂ (Zoely[®]) potwierdzają badania kliniczne o wysokim współczynniku wiarygodności naukowej.

Zoely[®] charakteryzuje się wysoką efektywnością antykoncepcyjną, również u kobiet z nadwagą i otyłych, dobrą kontrolą cyklu, korzystnym profilem bezpieczeństwa, neutralnym lub minimalnym wpływem na masę ciała, gęstość mineralną kości, acne, brakiem lub nieznacznym wpływem na wartość ciśnienia tętniczego krwi, profil lipidowy, metabolizm węglowodanów, parametry układu krzepnięcia oraz czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego. Dobra tolerancja leczenia, działania niepożądane o minimalnym wpływie na jakość życia, wysoki poziom akceptacji metody ze strony młodych kobiet i starszych pacjentek, szybki i przewidywalny powrót do funkcji rozrodczych po zakończeniu leczenia, daje specjalistom zajmującym się problematyką regulacji poczęć nowoczesne narzędzie terapeutyczne.

Słowa kluczowe: **doustna antykoncepcja hormonalna / octan nomegestrolu / 17 β -estradiol /**

Abstract

Nomegestrol acetate (NOMAC) combined with E₂ (Zoely[®]) is a monophasic oral contraceptive (OC) which safety and efficacy was confirmed in a number of level I evidence clinical trials.

Zoely[®] is highly effective OC, especially in overweight and obese patients, with good cycle control, safe and well tolerated. NOMAC/E₂ combination causes no or minimal weight gain and is characterized by minimal influence on bone mineral density or blood pressure and presence of acne. Moreover lipids profile, carbohydrates metabolism, haemostasis and endocrine glands functioning were not affected. High tolerance and acceptance of NOMAC/E₂ combination by women, low adverse event profile, fast recovery of ovarian activity and ovulation is a reasonable treatment tool in everyday practice.

Key words: **oral hormonal contraception / nomegestrol acetate / 17 β -oestradiol /**

Stanowisko Ekspertów PTG. Doustna złożona antykoncepcja hormonalna oparta na octanie nomegestrolu i 17 β -estradiolu.

Zoely®

Zoely® jest innowacyjną opcją złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej zawierającą w swoim składzie 2,5mg octanu nomegestrolu (NOMAC), receptorowo selektywnego progestagenu z grupy SEEM, oraz 1,5mg E₂, strukturalnie identycznego z 17 β -estradiolem.

NOMAC hamuje owulację w dawce 1,5mg. Chabbert-Buffer i wsp. potwierdzili efektywność NOMAC (2,5 mg) oraz NOMAC/E₂ (0,625mg/1,5mg, 1,25mg/1,5mg, 2,5 mg/1,5mg) w supresji owulacji u kobiet. Najwyższe systemowe stężenie E₂ odnotowano u kobiet leczonych NOMAC 2,5mg/E₂ 1,5mg. To połączenie uznano za optymalne do celów doustnej antykoncepcji hormonalnej.

Christin-Maitre i wsp., u kobiet przyjmujących NOMAC/E₂ w schemacie 21/7 lub 24/4, wykazali przewagę tej ostatniej opcji terapeutycznej jako bardziej efektywnej w hamowaniu owulacji. U żadnej z badanych kobiet nie odnotowano jajczkowania. Wysokość endometrium w 3 cyklu terapii dla obu badanych grup oscylowała w zakresie 3,6-3,8mm. Krwawienia z odstawienia były krótsze i mniej obfite u leczonych w schemacie 24/4. Po odstawieniu NOMAC/E₂ czynność owulacyjna jajnika powróciła u 72% kobiet po około 20 dniach.

Duijikers i wsp. porównała działanie dwóch preparatów antykoncepcyjnych (NOMAC/E₂, n=32, 24/4 vs DRSP/EE₂, n=16, 21/7) na hamowanie funkcji jajnika. W żadnej z badanych grup nie wykazano czynności owulacyjnej jajnika. Stężenie progesteronu obniżyło się z wyjściowej wartości 16-69,3 nmol/l do <2nmol/l. Udokumentowano całkowitą supresję piku LH przy progowych wartościach FSH. U kobiet przyjmujących NOMAC/E₂ przeciętna średnica pęcherzyka jajnikowego mieściła się w granicach 6,9-8,2mm. U żadnej pacjentki stosującej NOMAC/E₂ wielkość pęcherzyka nie przekroczyła umownej, bezpiecznej pod względem ryzyka owulacji, średnicy 15mm. Fenomen ten odnotowano u 12,5% pacjentek przyjmujących DRSP/EE₂. Wysokość błony śluzowej macicy zmniejszyła się w obu badanych grupach, odpowiednio o -51% (NOMAC/E₂) oraz -46% (DRSP/EE₂). Średni czas powrotu do czynności owulacyjnej gonady żeńskiej po przyjęciu ostatniej aktywnej tabletki DTA wynosił 21 dni i był identyczny dla obu badanych leków. W tym czasie jajczkowanie odnotowano u 70-80% badanych.

Dla kobiet w przedziale wieku 36-50 lat stosujących DTA z NOMAC/E₂ współczynnik Pearl'a był dwukrotnie niższy (0,31 vs 0,66) w porównaniu do odnotowanego dla DRSP/EE₂ (4 ciąży/1295,5 kobieto-lat vs 3 ciąży/452,8 kobieto-lat). Wśród pacjentek pomiędzy 36 a 50 rokiem życia przyjmujących NOMAC/E₂ nie odnotowano żadnej ciąży. W grupie kobiet młodszych (18-35 lat), o zwiększonym ryzyku zajścia w nieplanowaną ciążę, zaobserwowano podobną zależność, przy minimalnym wzroście indeksu Pearl'a dla NOMAC/E₂ i DRSP/EE₂, odpowiednio o 0,07 i 0,15 (0,38 vs 0,81). Analiza przyczyn niepowodzenia antykoncepcyjnego u pacjentek stosujących NOMAC/E₂ wykazała związek z wymiotami, biegunką, stosowaniem leku wchodzącego w interakcję z NOMAC/E₂, oraz, w jednym przypadku – brak zdyscyplinowania badanej

w stosowaniu metody. Wysoką efektywność antykoncepcyjną NOMAC/E₂ pośrednio potwierdza fakt, że aż 3,1% badanych kobiet pominęło więcej niż 4 tabletki aktywne w cyklu, i/lub 2 tabletki aktywne w tygodniowym rzędzie blistra, lub stosowała niedozwolone przez protokół badania leki.

Kontrola cyklu u pacjentek stosujących NOMAC/E₂ w schemacie 24/4 jest dobra. U 69-78% kobiet krwawienie z odstawienia występuje po 2-3 dniach od przyjęcia ostatniej aktywnej tabletki. Dzięki skróceniu okresu stosowania tabletek bez aktywnych substancji do 4 dni, krwawienia z odstawienia u kobiet leczonych NOMAC/E₂ są krótsze i mniej nasilone, w porównaniu do zaobserwowanych u pacjentek z DRSP/EE₂. W 91 dniowym okresie referencyjnym liczba dni z krwawieniami/plamieniami w grupie kobiet przyjmujących NOMAC/E₂ zmniejszyła się z 14,9 do 10,6 dni. U co 5 pacjentki z NOMAC/E₂ krwawienie w przerwie pomiędzy opakowaniami nie wystąpiło. Objaw ten, świadczący o wysokiej efektywności antykoncepcyjnej NOMAC/E₂, akceptowany był przez większość badanych kobiet, którym lekarz wytłumaczył jego przyczynę: skrócenie przerwy między aktywnymi tabletkami do 4 dni, oraz długi, średnio 46 godzinny okres półtrwania NOMAC. Krwawienia przełomowe, charakterystyczne dla wszystkich DTA z estradiolem, u kobiet stosujących NOMAC/E₂ występują rzadziej (11-23% kobiet), przeważnie w początkowym okresie terapii. Najczęściej mają charakter plamienia i nie wymagają użycia więcej niż 1-2 wkładek higienicznych na dobę.

Doustna złożona antykoncepcja hormonalna oparta na NOMAC/E₂ charakteryzuje się neutralnym lub wywiera jedynie znikomy wpływ na organizm kobiety. W grupie pacjentek stosujących NOMAC/E₂, w porównaniu do kobiet przyjmujących DTA z gestagenem II generacji – lewonorgestrel, nie wykazano negatywnego lub odnotowano jedynie minimalny wpływ NOMAC/E₂ na hemostazę, gospodarkę lipidową, węglowodanową oraz funkcję gruczołów wydzielania dokrewnego. Zmiany parametrów kaogulologicznych były zazwyczaj mniej nasilone niż w przypadku kobiet stosujących LNG/EE₂.

NOMAC/E₂ nie modyfikował aktywności surowiczych markerów krzepnięcia, fibrynolizy oraz funkcji płytek krwi. W porównaniu do Zoely®, u pacjentek stosujących LNG/EE₂ zaobserwowano zmiany koagulologiczne wskazujące na dyskretne zaburzenia układu krzepnięcia i fibrynolizy. Z tego względu NOMAC/E₂ należy traktować jako referencyjną formę terapii antykoncepcyjnej pod kątem zagrożenia zakrzepicą.

Fracje lipidowe (HDL-C, LDL-C, TG, lipoproteiny) u kobiet długotrwale leczonych NOMAC/E₂ oscylowały w granicach wartości odnotowanych przed rozpoczęciem przyjmowania DTA. Stosowanie LNG/EE₂ związane było ze zmniejszeniem koncentracji HDL-C oraz wzrostem frakcji LDL-C/TG. DTA z LNG/EE₂ wyraźnie stymulowała biosyntezę apolipoproteiny B, przy niższym, w porównaniu do NOMAC/E₂, wzroście aktywności apolipoproteiny A1. W porównaniu do LNG/EE₂, wpływ NOMAC/E₂ na metabolizm węglowodanów, mierzony AUC₃ dla glukozy/insuliny oraz stężeniem HbA_{1c}, był mniejszy. Odnotowany wzrost koncentracji białka C-reaktywnego był mniej nasilony w grupie kobiet stosującej

Stanowisko Ekspertów PTG. Doustna złożona antykoncepcja hormonalna oparta na octanie nomegestrolu i 17 β -estradiolu.

NOMAC/EE₂ (+67% vs +258%). NOMAC/EE₂ silniej, w porównaniu do LNG/EE₂, indukował biosyntezę SHBG (44% vs 22%), co wskazuje na korzystny efekt kosmetyczny terapii Zoely® przy neutralnym/minimalnym działaniu prokoagulacyjnym NOMAC/EE₂.

Terapia NOMAC/E₂ nie prowadziła do istotnych zaburzeń funkcji innych niż jajniki gruczołów wydzielania dokrewnego (trzustka, tarczyca, nadnercza). Przyjmowanie LNG/EE₂ było związane z istotnym, w porównaniu do obserwowanego po przyjęciu NOMAC/E₂, wzrostem stężenia kortyzolu, globuliny wiążącej kortykosterydy (CBG) oraz globuliny wiążącej tyroksynę (TBG). Nie wykazano wpływu obu form DTA na koncentrację TSH oraz stężenie wolnej tyroksyny. Wzrost natomiast stężenie całkowitej trójiodotyronii i tyroksyny we krwi. Zarówno dla NOMAC/EE₂ jak i LNG/EE₂ odnotowano korzystny efekt dotyczący obniżenia koncentracji androgenów oraz ich prekursorów we krwi (całkowity testosteron, DHEA-SO₄, androstendion, dihydrotestosteron), za wyjątkiem wolnego testosteronu. Hypoandrogenizacja była silniej zaznaczona w grupie kobiet przyjmującej LNG/EE₂. Jednak u kobiet stosujących NOMAC/EE₂ pula wolnego testosteronu była niższa, co autorzy, tłumaczą wyższym stężeniem SHBG, w porównaniu do wartości odnotowanych dla grupy LNG/EE₂ (44% vs 22%). To zjawisko może odpowiadać za korzystny efekt kosmetyczny u kobiet z łagodnie nasilonymi objawami androgenizacji (trądzik), ale też modyfikować *libido* u pacjentek stosujących NOMAC/E₂.

Na wizycie inicjującej wypryski skórne o charakterze trądzika stwierdzono u 32,7% kobiet zrandomizowanych do NOMAC/E₂ oraz 32,5% przyjmujących DRSP/EE₂. W obu badanych grupach u kobiet z trądzikiem odnotowano korzystny efekt kosmetyczny terapii. Poprawę stanu miejscowego obserwowano u 15,9% kobiet przyjmujących NOMAC/E₂ oraz 20,1% leczonych DRSP/EE₂. W grupie kobiet z trądzikiem przed rozpoczęciem leczenia, poprawę stanu miejscowego zgłosiło 48,4% przyjmujących NOMAC/E₂ oraz 61,4% stosujących DRSP/EE₂. Odsetek pacjentek bez ognisk trądzika na wizycie inicjującej, a zgłaszających pojawienie się jego ognisk w przebiegu terapii NOMAC/E₂ i DRSP/EE₂ wynosił odpowiednio 11,1% i 5,1%.

Wpływ NOMAC/E₂ na masę ciała jest neutralny lub znikomy, i zbliżony do odnotowanego u kobiet, które stosowały inne DTA. Po rocznej terapii NOMAC/E₂, zaobserwowano nieznaczny przybór masy ciała (średnio: +1,0 kg) w stosunku do wartości odnotowanych w grupie kobiet przyjmujących komparator – DRSP/EE₂ (zmiana: +0,2/+0,3kg). U kobiet nie stosujących żadnych hormonalnych metod regulacji poczęć przybór masy ciała obserwowany w okresie 6-9 m-cy miesiąca się zazwyczaj w granicach 600-800g.

Analiza najczęściej raportowanych przez pacjentki dolegliwości w przebiegu rocznej terapii NOMAC/E₂ (3434 kobiet, 33 828 cykli leczenia) wskazuje, że większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem Zoely® obserwowana jest rzadko ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) lub bardzo rzadko ($\geq 1/1000$ do $< 1/10000$), a ich profil jest typowy jak dla innych DTA.

Zoely® charakteryzuje się:

- wysoką efektywnością antykoncepcyjną (indeks Pearl $> 99\%$) u kobiet pomiędzy 18-50 rokiem życia, również z nadwagą i otyłych (porównywalna efektywność antykoncepcyjna u kobiet z BMI pomiędzy 17-35kg/m²),
- dobrą kontrolą cyklu – tylko 4% kobiet zrezygnowało z terapii Zoely® ze względu na profil krwawienia z dróg rodnych,
- dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji terapii,
- neutralnym lub minimalnym wpływem na masę ciała, gęstość mineralną kości, oraz *acne*,
- brakiem lub nieznacznym wpływem na wartość ciśnienia tętniczego krwi, profil lipidowy, metabolizm węglowodanów, parametry układu krzepnięcia oraz czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego

Zespół Ekspertów PTG dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych.

*Celem działań Ekspertów PTG które doprowadziły do powstania niniejszej monografii **nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególnie sposób** produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w artykule.*