

## GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO

# Dwuskładnikowa tabletkowa antykoncepcyjna z $17\beta$ -estradiolem identycznym z endogennym hormonem u kobiet

– Dwuskładnikowa tabletkowa antykoncepcyjna niedawno obchodziła sześćdziesiąte urodziny. Dziś codziennie stosuje ją ok. 100 mln kobiet na świecie. To jedna z najlepszych metod antykoncepcji. Stale jednak dążymy do tego, by była jeszcze bezpieczniejsza, jeszcze skuteczniejsza i w pełni akceptowana przez kobiety, które będą ją stosować – mówi dr n. med. Małgorzata Bińkowska z Kliniki Ginekologii Onkologicznej i Położnictwa Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

W mechanizmie działania dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej (DTA) bardzo ważne jest połączenie dwóch składników: estrogeny i progestagenu.

– Progestagen blokuje owulację poprzez zahamowanie wydzielania LH, a jednocześnie ma korzystny wpływ na śluz szyjkowy. Rolą estrogeny jest natomiast stabilizacja endometrium poprzez blokowanie FSH, zmniejszanie wydzielania estrogenów i zahamowanie wzrostu pęcherzyków jajnikowych, co w efekcie powoduje, że uzyskujemy regularne krwawienia z odstawienia, czego nie udaje się osiągnąć przy tabletkach składających się z samych progestagenów – mówi dr Małgorzata Bińkowska.

Estrogen w DTA to najczęściej etynyloestradiol. – Rzadko mamy DTA z innym estrogenem, np.  $17\beta$ -estradiolem lub walerianianem estradiolu. W aspekcie działania antykoncepcyjnego najbardziej istotny jest progestagen, gdyż to on blokuje owulację – wyjaśnia dr Małgorzata Bińkowska.

## Co różni etynyloestradiol od $17\beta$ -estradiolu?

Różnice między etynyloestradiolem a  $17\beta$ -estradiolem są zasadnicze.

– Ważne jest to, że etynyloestradiol nie wiąże się z SHBG, natomiast  $17\beta$ -estradiol tak, i jego frakcja wolna jest bardzo mała. Najistotniejsze jednak w efekcie medycznym jest hamowanie FSH, które przy etynyloestradiolu jest o wiele większe, duży wpływ stymulujący endometrium, większy przy etynyloestradiolu, to z kolei korzystne działanie na nabłonek pochwy, które

wywołuje  $17\beta$ -estradiol, no i duża różnica na poziomie pobudzenia syntezy białek wątroby: SHBG, CBG, angiotensynogenu. Tu etynyloestradiol wywołuje bardzo silne działanie, które jak wiemy, może w efekcie dawać objawy niepożądane. Wreszcie, wpływ na hemostazę, który jest silniejszy przy użyciu etynyloestradiolu – wyjaśnia dr Małgorzata Bińkowska.

## Tabletki dwuskładnikowe z NOMAC/E2

– Dwuskładnikowa tabletkowa Zoely zawiera 2,5 mg octanu nomegestrolu i 1,5 mg  $17\beta$ -estradiolu. W opakowaniu są 24 białe aktywne tabletki i cztery żółte tabletki z placebo – mówi dr Małgorzata Bińkowska.

– Octan nomegestrolu jest bardzo ciekawym progestagenem. Samodzielnie można go wykorzystywać w ginekologii, a jego ważną cechą jest strukturalnie bardzo duże podobieństwo do ludzkiego progesteronu, w prze-

”

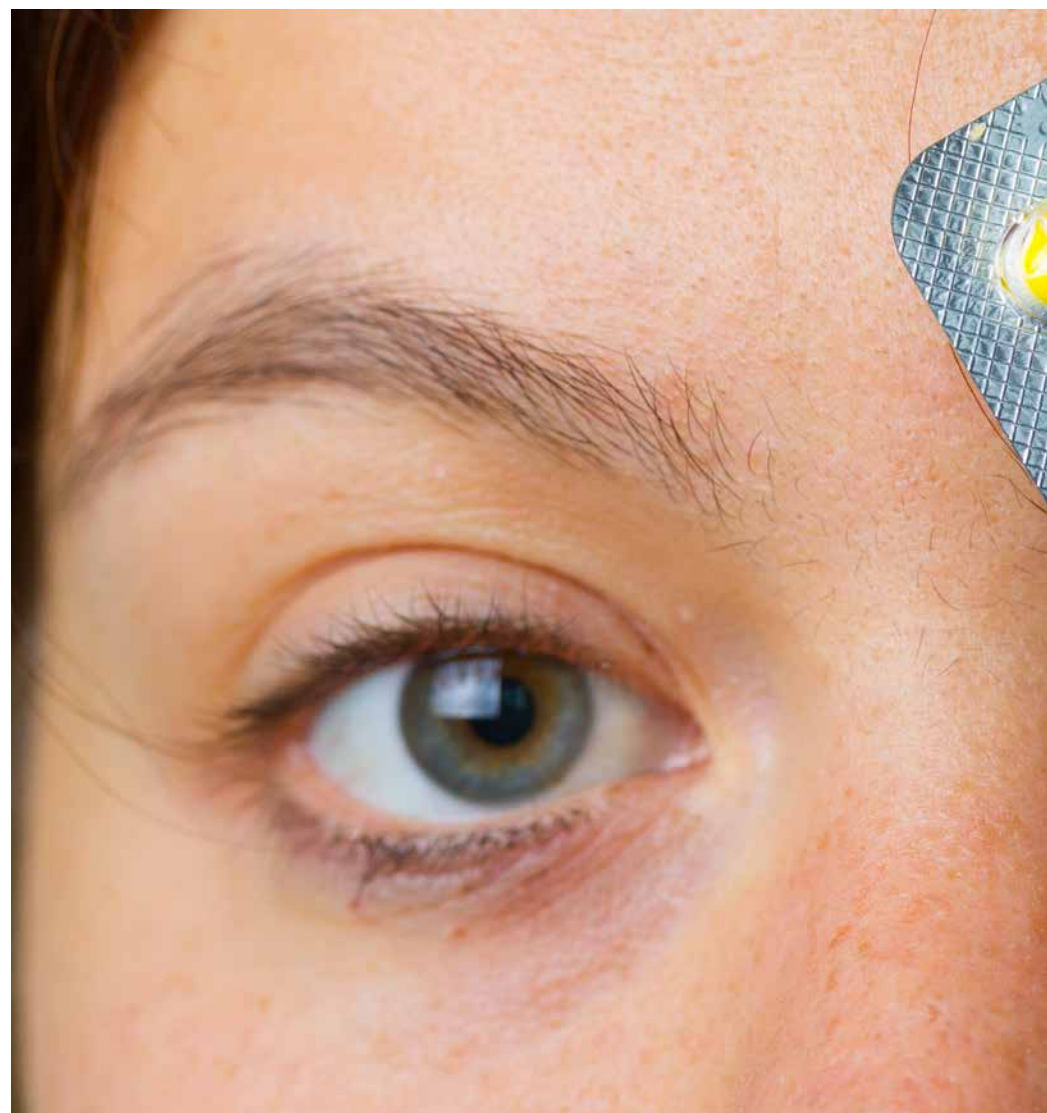
dr Małgorzata Bińkowska: Znamienne statystycznie okazały się mniejsze zatrzymanie wody podczas stosowania preparatu zawierającego NOMAC/E2 i korzystny wpływ na pożądanie. Nie ma więc niekorzystnego oddziaływania na zdrowie seksualne i potrzeby kobiety

ciwieniu do większości progestagenów w DTA, które są pochodnymi 19-nortestosteronu i działają androgenicznie – dodaje.

W składzie preparatu jest również naturalny estrogen, taki sam jak endogeny ludzki  $17\beta$ -estradiol.

Tabletki dwuskładnikowe z NOMAC/E2 stosuje się w schemacie jednofazowym. Jakiego są jego zalety? – Schemat jednofazowy jest łatwiejszy do stosowania. NOMAC ma długi okres półtrwania, który zapewnia 24-go-

dzinną ochronę. W razie zapomnienia i pominięcia tabletki kobieta powinna przyjąć tabletkę jak najszybciej, nawet jeśli oznacza to zażycie 2 tabletek w tym samym czasie. Nie występują więc trudności, jakie mogą wynikać w przypadku różnokolorowych tabletek w schematach wielofazowych. Ponadto krótki okres wolny od hormonów (HFI) prowadzi do większej supresji aktywności jajników, co daje większą pewność, że nie dojdzie do wzrastania pęcherzyków i do wystąpienia





Fot. iTermedia



dr Małgorzata Bińkowska: *Jeśli chodzi o pobudzenie układu krzepnięcia, w przypadku NOMAC/E2 jest ono znamienne słabsze niż w przypadku preparatu z lewonorgestrellem i etynyloestradiolem, a przypomnę, że jest to preparat najłagodniej działający na układ homeostazy*

owulacji – dopowiada dr Małgorzata Bińkowska.

#### Skuteczność DTA z NOMAC/E2

– Dowodem na to są badania, które przeprowadzono w grupie ponad 1500 kobiet stosujących preparat Zoely i trzy razy mniejszej grupie kobiet stosujących preparat z drospironem (DRSP) i etynyloestra-

diolem. Porównano wskaźnik Pearla, czyli wskaźnik skuteczności tych preparatów. Ich wartości dla preparatu Zoely to 0,38 w grupie poniżej 35 lat, a w całej badanej grupie 0,31. Wskaźniki dla preparatu, z którym porównywano Zoely, to odpowiednio 0,81 i 0,66. Istotnym elementem tego badania było też porównanie krwawień z odstawienia w okresach trzymiesięcznych. W grupie stosującej Zoely były one wyraźnie krótsze i mniej obfite – dodaje.

Oceniano też wpływ tabletki na parametry antropometryczne, w tym BMI, WHR, skład ciała (TBW, ICW, ECW, FM, FFM), czyli całkowitą zawartość wody, wodę wewnątrzkomórkową, tkankę tłuszczową i beztłuszczową masę ciała oraz stan psychiczny w trakcie stosowania leku.

– Obserwacji poddano 40 zdrowych kobiet w wieku 18–40 lat. W ciągu 12 miesięcy stosowania preparatu nastąpiła wyraźna poprawa samooceny stanu psychicznego, a w badaniach nie stwierdzono niekorzystnego działania, jeśli chodzi o zmianę wskaźnika masy ciała. Nie dochodziło do zatrzymywania wody, którego obawiamy się przy części tabletek antykoncepcyjnych – mówi dr Małgorzata Bińkowska.

Przeprowadzono także analizę porównawczą wpływu na objawy zespołu przedmiesiączkowego – 3522 kobiety oceniały nasilenie dolegliwości wg MDQ-C (Moos Menstrual Distress Q-Form C) w zerowym, 1., 3., 6. i 13. cyklu stosowania DTA z NOMAC/E2 lub DRSP/EE.

– Znamienne statystycznie okazały się mniejsze zatrzymanie wody podczas stosowania preparatu zawierającego NOMAC/E2 i korzystny wpływ na pożądanie. Nie ma więc niekorzystnego oddziaływania na zdrowie seksualne i potrzeby kobiety – podkreśla dr Małgorzata Bińkowska.

#### Porównawcza analiza wpływu na dysmenorrhea

Grupa 1779 kobiet z umiarkowaną oraz silną dysmenorrhea oceniała nasilenie dolegliwości bólowych po włączeniu DTA z NOMAC/E2 lub z DRSP/EE.

– Włączenie Zoely prowadziło do statystycznie znamiennego zmniejszenia dolegliwości bólowych, zwłaszcza w porównaniu z preparatem z DRSP. Jak wiemy, większość środków antykoncepcyjnych zmniejsza te dolegliwości bólowe, jednak skala tego działania jest wyraźnie większa przy zastosowaniu preparatu Zoely – mówi dr Małgorzata Bińkowska.

#### Analiza wpływu na hemostazę, lipidy i metabolizm glukozy

Badano także wpływ preparatów zawierających estradiol – NOMAC/E2 i DNG/E2V oraz DRSP/EE na hemostazę, lipidy i metabolizm glukozy. Do porównania zastosowano DTA z LNG/EE.

– Jeśli chodzi o pobudzenie układu krzepnięcia, w przypadku NOMAC/E2 jest ono znamienne słabsze niż w przypadku preparatu z lewonorgestrellem i etynyloestradiolem, a przypomnę, że jest to preparat najłagodniej działający na układ hemo-



Fot. iStockphoto



dr Małgorzata Bińkowska: *W ocenie lekarzy, którzy przepisywali te tabletki, po 12 miesiącach 84 proc. kobiet było zadowolone i bardzo zadowolone. Prawdopodobieństwo kontynuacji stosowania NOMAC/E2 sięga 73,7 proc. Zmniejszyły się też objawy bólowe związane z cyklem, i to statystycznie znamienne: z 6,04 ± 4,32 w chwili włączenia do badania do 3,25 ± 3,05 po 3 miesiącach i 2,62 ± 2,74 po 12 miesiącach*

stazy – zauważa Małgorzata Bińkowska. – Po stosowaniu NOMAC/E2 notowano również obniżenie stężenia LDL-cholesterolu i triglicerydów – w przeciwieństwie do wzrostu, który następuje po stosowaniu preparatu z etynyloestradiolem i DRSP. Stwierdzono również korzystne oddziaływanie na poziom glukozy i odpowiedź insulinową – dodaje ekspertka.

#### Wpływ NOMAC/E2 na zdrowie seksualne kobiet

Przeprowadzono również bardzo ciekawe badanie dotyczące wpływu preparatu Zoely na zdrowie seksualne kobiet cierpiących z powodu obniżenia pożądania pod wpływem DTA z EE i progestagenem antyandrogenowym. Było to prospektywne badanie obserwacyjne oparte na rejestracji indeksów zdrowia seksualnego. Pacjentki rezygnowały z preparatów Drospirenone 3 mg, Chlormadinone Ac 2 mg, Dienogest 2 mg i przechodziły na preparat Zoely. Po 3 i po 6 cyklach obserwowano statystycznie znamienne wzrost stężenia testosteronu całkowitego i statystycznie znamienne spadki stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Wartości wyjściowe były różne w zależności od wcześniej stosowanego preparatu. W konsekwencji po 3 i 6 cyklach obserwowano statystycznie znamienne wzrost indeksu wolnych androgenów w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Dla kobiet, u których pod wpływem tabletek antykoncepcyjnych dochodziło do spadku pożądania i pogorszenia zadowolenia z życia seksualnego, może to być aspekt niezwykle istotny.

#### NOMAC/E2 w praktyce klinicznej

Wiadomo, że realne życie nieco odbiega od badań klinicznych, w których uczestniczą wybrane grupy kobiet, a samo badanie prowadzone jest w określonych warunkach. Jak zatem wygląda stosowanie NOMAC/E2 z punktu widzenia lekarza? – W ocenie lekarzy, którzy przepisywali te tabletki, po 12 miesiącach 84 proc. kobiet było zadowolone i bardzo zadowolone. Prawdopodobieństwo kontynuacji stosowania NOMAC/E2 sięga 73,7 proc. Zmniejszyły się też objawy bólowe związane z cyklem, i to statystycznie znamienne: z 6,04 ± 4,32 w chwili włączenia do badania do 3,25 ± 3,05 po 3 miesiącach i 2,62 ± 2,74 po 12 miesiącach – mówi dr Małgorzata Bińkowska.

#### Podsumowanie

NOMAC/E2 to pierwsza jednofazowa DTA zawierająca 17β-estradiol. Jej skuteczność antykoncepcyjna jest bardzo wysoka, co najmniej taka jak typowej DTA – DRSP/EE. Wskaźnik Pearla wśród kobiet w wieku 18–35 lat w badaniach z Europy, Azji i Australii wynosi 0,38, a w badaniach z USA 1,13. Nie obserwuje się zmian stężeń cholesterolu całkowitego, HDL, LDL i triglicerydów w czasie 6 miesięcy jej stosowania. Wpływ na metabolizm węglowodanów jest mniejszy niż LNG/EE, a więc DTA najłagodniej działającej na metabolizm węglowodanów. NOMAC/E2 ma mniejsze oddziaływanie na układ krzepnięcia niż LNG/EE. Jest dobrze tolerowana i zmniejsza nasilenie krwawień. Rzadko daje objawy niepożądane. Nie obserwowano zmian ciśnienia tętniczego krwi. ■



Fot. iStockphoto