

# Niskodawkowa, dwuskładnikowa doustna antykoncepcja u kobiet w okresie pre- i okołomenopauzalnym

## *Low-dose combined oral contraception in women in pre- and perimenopausal period*

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi,  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopauzalny 2006; 4: 257–264

### Streszczenie

Niskodawkowa, dwuskładnikowa tabletkowa antykoncepcyjna jest atrakcyjną formą antykoncepcji dla kobiet menopauzalnych. Będąc metodą o wysokiej skuteczności zapobiegania ciąży, wywiera jednocześnie wiele korzystnych efektów pozakoncepcyjnych, znosząc objawy wypadowe, zapobiegając osteoporozie czy redukując ryzyko raka jajnika i endometrium. Jak każdy rodzaj terapii ma również objawy uboczne, co przy stosowanych niskich dawkach hormonów i właściwej kwalifikacji pacjentek jest obserwowane wyjątkowo rzadko.

**Słowa kluczowe:** doustna antykoncepcja, niskie dawki, menopauza

### Summary

Low-dose combined contraceptive tablet is an attractive form of contraception for menopausal women. A method of high contraceptive efficacy, it produces some extra-contraceptive effects, alleviating vasomotor symptoms, preventing osteoporosis, and reducing risks of ovarian and endometrial cancers. Naturally it also has some side-effects, but with low hormone dose administration and proper patient qualification they appear to be extremely rare.

**Key words:** oral contraception, low doses, menopause

Choć po 40. roku życia płodność u kobiet zaczyna zmniejszać się, a postępujący (stale) spadek czynności hormonalnej jajników powoduje wystąpienie zaburzeń miesiączkowania, uderzeń gorąca czy zlewnych potów, ciągle istnieje *ryzyko ciąży*. Obliczono, że *szansa* dla kobiety 40–44-letniej zajścia w ciążę w ciągu roku wynosi 10% [1]. Ciąże takie (szczególnie u nieródek) cechują się wzrostem częstości powikłań położniczych i perinatalnych [2].

Z tych też powodów wszystkie aktywne seksualnie kobiety w okresie pre- i perimenopauzalnym (tj. do roku po menopauzie), chcące uniknąć nieoczekiwanych komplikacji związanych z zajściem w niechcianą ciążę, wymagają zastosowania skutecznej antykoncepcji.

Antykoncepcja u kobiet po czterdziestce, jeśli już jest stosowana, wygląda odmiennie w różnych krajach.

W Norwegii ok. 1/3 aktywnych seksualnie kobiet jest wysterylizowanych, a 40% stosuje wkładki wewnątrzmaciczne (ang. *intrauterine device* – IUD) [3].

Stosowanie w tym okresie dwuskładnikowej doustnej tabletki antykoncepcyjnej (ang. *combined oral contraceptive* – COC) jest mniej popularne niż w grupie młodszych kobiet. Wśród przyczyn takiego stanu rzeczy wymienia się m.in. lęk, zarówno wśród pacjentek, jak i ich lekarzy, przed objawami ubocznymi COC – głównie rakiem sutka i powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w układzie krążenia. Ważnym powodem jest również fakt zdecydowanie częstszego występowania przeciwskazań do COC (w tym wielu czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych) wśród kobiet ponadczterdziestoletnich, w stosunku do kobiet młodszych – z oczywi-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Tomasz Pertyński**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

stych względów wyklucza to znaczący odsetek kobiet z grona pacjentek stosujących tę formę antykoncepcji. Należy pamiętać, że okres menopauzy, powodujący wiele niekorzystnych zmian, m.in. w profilu lipidowym, hemostazie czy gospodarce węglowodanowej, przyczynia się do zwiększonej zachorowalności kobiet na schorzenia układu krążenia (choroba wieńcowa serca, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa), co jest jednym z ważnych czynników ograniczających dostęp kobiet menopauzalnych do COC [4–6].

W 1989 r. w Stanach Zjednoczonych *Fertility and Maternal Health Drugs Advisory Committee of the Food and Drug Administration* (FDA) przyznał, że korzyści płynące ze stosowania niskich dawek COC u zdrowych, niepalących kobiet >40. roku życia mogą przewyższać potencjalne ryzyko tej terapii. Tak więc od roku 1990 FDA nakłania już do wycofywania się ze stosowania COC jako metody antykoncepcyjnej u tych kobiet, chyba że występują (u nich) czynniki ryzyka choroby wieńcowej serca (ang. *coronary heart disease* – CHD).

Wybór właściwego rodzaju COC musi uwzględniać dwa zasadnicze elementy – z jednej strony skuteczność, z drugiej zaś bezpieczeństwo terapeutyczne. Stale postępująca redukcja zawartości etynyloestradiolu (ang. *ethinyl estradiol* – EE) w COC, połączona z wprowadzaniem nowych generacji progestagenów, miała za zadanie uczynić tę formę antykoncepcji bezpieczniejszą, lepiej dostosowaną do potrzeb pacjentek (niskie dawki COC to obecnie tabletki zawierające 20 µg EE). Starano się jednocześnie zachować wysoką skuteczność niskodawkowej COC – i to mając na uwadze zarówno jej działanie antykoncepcyjne, jak i tzw. pozakoncepcyjne efekty stosowanych tu hormonów.

Stosowanie niskodawkowej COC u kobiet menopauzalnych, również w naszym kraju, staje się z roku na rok coraz bardziej popularne, warto prześledzić różne aspekty skutków działania tego rodzaju antykoncepcji. A przedstawiają się one następująco:

#### (+) Działanie antykoncepcyjne

Należy podkreślić, że niskodawkowa COC jest metodą antykoncepcyjną o wysokiej skuteczności, nieustępującą w niczym COC z wyższymi dawkami hormonów – wskaźnik Raymonda-Pearla (czyli odsetek niepowodzeń w grupie kobiet stosujących metodę przez rok, będący ilorazem liczby niepożądanych ciąż razy 1200 i liczby miesięcy stosowania metody) jest niski, wynosząc dla kobiet po 35. roku życia 0,23 [7].

Choć skuteczność tłumienia czynności folikularnej jajników (i hamowania owulacji) przez COC z 20 µg EE jest ze wszech miar satysfakcjonująca, warto przypomnieć, że (tak jak i w przypadku COC z większą dawką hormonów) dzień cyklu, w którym rozpoczyna się terapię ma zasadnicze znaczenie dla skuteczności antykoncepcji – w przypadku, gdy niskodawkową COC rozpoczyna w 1. dniu cyklu owulacja nie wystąpiła u żadnej

z 77 pacjentek (=100% skuteczności), natomiast gdy COC rozpoczęto w 7. dniu cyklu owulacja pojawiła się u 8 z 78 kobiet ( $p=0,006$ ) [8].

Należy dodać, że skuteczność antykoncepcyjna niskodawkowej COC zależy również od masy ciała pacjentek – stwierdzono, że w przypadku, gdy masa ciała kobiet przekracza 70,5 kg, skuteczność antykoncepcyjna niskodawkowej COC spada, a RR (ang. *relative risk*) zajścia w ciążę wzrasta, wahając się w granicach 2,6–4,5 [9].

#### (+) Objawy wypadowe uderzenia gorąca, zlewne poty

Uderzenia gorąca i zlewne poty to jedne z najczęstszych dolegliwości okresu menopauzy – ocenia się, że ponad 60% kobiet doświadcza w tym czasie dokuczliwych uderzeń gorąca, a zaburzenia emocjonalne występują u 1/3 z nich [10]. COC, w tym również niskodawkowa, jest skuteczną metodą zapobiegania i likwidowania wielu objawów zespołu klimakterycznego, w tym (niezwykle uciążliwych) uderzeń gorąca i zlewnych potów. Stosowanie COC zawierającej 20 µg EE i 0,150 mg dezogestrelu spowodowało w grupie kobiet powyżej 40. roku życia znamieny statystycznie spadek nasilenia licznych dolegliwości klimakterycznych (ocenianych przy użyciu skali Greena), w tym objawów wazomotorycznych o 48%, objawów somatycznych o 32,1%, objawów depresyjnych o 23,9%. W przypadku, gdy w 7-dniowej przerwie podawano kobietom niskie dawki EE (10 µg EE przez 5 dni), osiągnęto lepsze wyniki terapeutyczne w stosunku do klasycznego dawkowania COC (tu: 7 dni *placebo*): redukcję objawów wazomotorycznych o 76,7%, objawów somatycznych o 58,8%, a objawów depresyjnych o 61,6% [11].

#### (+) Osteopenia i osteoporoza

Skutkiem spadku endogennej produkcji estrogenów w okresie menopauzy jest zmniejszenie masy kostnej i upośledzenie mikroarchitektury kości kobiet, co może prowadzić do wystąpienia osteoporozy.

Estrogeny w wieloraki sposób wpływają na metabolizm tkanki kostnej. Przede wszystkim zwiększają syntezę kalcytriolu, co w nerkach powoduje zmniejszenie wydalania wapnia (oraz zwiększenie jego resorpcji zwrotnej), a w jelitach nasila wchłanianie  $Ca^{++}$ . Są hormonami chroniącymi przed kościogubnym działaniem PTH. Działają zarówno na osteoblasty, jak i osteoklasty: 1) aktywacja receptora estrogenowego powoduje inhibicję apoptozy osteoblastów, co wydłuża ich życie; 2) w przypadku osteoklastów jest odwrotnie – estrogeny przyśpieszają ich apoptozę, hamując również dojrzewanie i aktywność ich dojrzałych postaci. Estrogeny obniżają ekspresję cytokin stymulujących osteoklastogenezę – mechanizm transmisji sygnału jest związany z RANKL oraz dwoma jego receptorami, będącymi kluczowymi regulatorami osteoklastycznej resorpcji kości. RANKL (białko membranowe typu II) jest głównym czynnikiem kształtowania i różnicowania osteoklastów, podwyższa aktywność resorpcyjną ich dojrzałych postaci oraz wydłuża im życie. Estrogeny obniżają oste-

oblastyczną syntezę RANKL oraz nasilają produkcję OPG (OPG jest jego rozpuszczalnym receptorem), co blokuje wszystkie etapy osteoklastogenezy. Rezultatem działania estrogenów jest wzrost masy kostnej [12].

Osteoporoza menopauzalna to poważny problem społeczny i ekonomiczny. W krajach wysoko rozwiniętych (zaliczyć do nich należy również Polskę) jest odpowiedzialna za miliony złamań kości rocznie. Stosowanie COC powoduje stabilizację (lub) wzrost masy kostnej kobiet, co jest szczególnie widoczne przy terapii trwającej powyżej 10 lat [13].

W jednym z nielicznych badań dotyczących wpływu stosowania COC na gęstość mineralną kości (ang. *bone mineral density* – BMD) kobiet po menopauzie stwierdzono, że 6 (lub więcej) lat COC powoduje znaczący wzrost BMD w kręgach L1-L4 oraz w szyjce kości udowej (wzrost niezależny od BMI, wieku, rodności, palenia papierosów, czasu od ostatniej miesiączki oraz stosowania leków tiazydowych) [14].

Należy stwierdzić, że: 1) dostępne dane epidemiologiczne dotyczące wpływu COC na prewencję złamań kostnych u kobiet menopauzalnych są nadal limitowane oraz 2) nie określono ciągle optymalnej (=minimalnej) dawki EE odpowiedzialnej za stabilizację masy kostnej. Według Horsmana i wsp. (badania z lat 80.) masa kostna przyrasta przy dawkach EE powyżej 25 µg, a spada, gdy zawartość EE w tabletkach jest mniejsza od 15 µg [15].

Wiadomym jest, że estrogeny zmieniają metabolizm kości m.in. poprzez wpływ na proces syntezy kolagenu I, będącego głównym białkiem macierzy kostnej. Stwierdzono, że po 3 mies. stosowania niskodawkowej COC dochodzi do przejściowego zahamowania syntezy kolagenu I (spadek stężenia P1PC – ang. *carboxy-terminal propeptide of type I procollagen*), czego nie obserwuje się w przypadku COC zawierającej standardową dawkę estrogenu – 30 µg EE [16]. W innym badaniu stwierdzono również, że przez 5 lat niskodawkowej COC stosowanej w grupie młodych, zdrowych kobiet w wieku 19–22 lat, nie spowodowało wzrostu BMD (L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub>), obserwowanego w grupie kontrolnej – ten typ niskodawkowej antykoncepcji wpłynął na niewystąpienie, tak charakterystycznego dla młodych kobiet, fizjologicznego piku masy kostnej [17].

W tym kontekście szczególnie korzystnie prezentują się rezultaty badania dotyczącego wpływu różnych typów niskodawkowej COC na BMD kobiet będących w okresie perimenopauzy. W grupie kobiet perimenopauzalnych z *oligomenorrhoea* w trakcie 2 lat stosowania COC doszło bowiem do znamienego wzrostu BMD ( $p < 0,05$ ), podczas gdy grupa kontrolna (*oligomenorrhoea*, bez COC) odnotowała w tym czasie wyraźny ( $p < 0,05$ ) spadek BMD. Nie było różnic we wpływie różnych typów COC (oprócz 20 µg EE tabletki zawierały 3 różne progestageny: 0,75 mg gestodenu, 0,100 lewonergestrelu lub 0,15 mg dezogestrelu) na ww. parametr – zastosowanie ww. progestagenów nie modyfikowało korzystnego wpływu niskodawkowej COC na BMD kobiet menopauzalnych, pozwoliło także uniknąć spadku masy kostnej [18].

W innym badaniu stwierdzono, że niskodawkowa COC (20 µg + 0,15 mg gestodenu) u kobiet w perimenopauzie powoduje spadek surowiczych poziomów osteokalcyny oraz zmniejsza wydzielanie hydroksyproliny z moczem, co świadczy o tym, że może ona zapobiegać wzrostowi *turnover* kości [19].

W badaniu WHI (populacja 93 725 kobiet po menopauzie, och to WHI!) stwierdzono jednak, że wskaźnik HR (ang. *hazard ratio*) dla osób, które stosowały w przeszłości COC wynosi 1,07 (95% CI: 1,01–1,15), co nie wspiera, niestety, poglądu o protekcyjnym działaniu COC w stosunku do (późniejszych) złamań kostnych [20].

#### (+) Rak endometrium

Jest wiadomym nie od dziś, że COC ma działanie protekcyjne w stosunku do tego nowotworu [21].

Metaanaliza 10 badań epidemiologicznych z lat 1980–1994 wykazała, że ryzyko raka endometrium po 4 latach stosowania COC ulega zmniejszeniu o 50%, a po kolejnych 8 latach o dalsze 22%. Obliczono również, że na 100 tys. kobiet amerykańskich w wieku 20–54 lat, które nigdy nie stosowały COC, u 438 rozwinie się rak endometrium, natomiast w przypadku stosowania COC przez 8 lat liczba ta zmniejszy o 197 nowych przypadków raka [22].

Ten efekt działania COC utrzymuje się przez ok. 20 lat (!) po odstawieniu hormonów, przypadając na okres największej zachorowalności na *Ca endometrii* [23].

Powyższe dane dotyczą COC zawierającej 35 (lub więcej) µg EE, choć sądzić można, że to korzystne działanie COC utrzymuje się również w przypadku stosowania niskodawkowej tabletki antykoncepcyjnej.

#### (+) Rak jajnika

W Stanach Zjednoczonych rak jajnika jest najczęstszą ginekologiczną przyczyną zgonów, a mniej niż 45% pacjentek z diagnozą *Ca ovarii* przeżywa 5 lat od momentu wstępnego rozpoznania [24].

W Polsce rak jajnika zajmuje wysokie, 5. miejsce zarówno pod względem zachorowalności, jak i umieralności z powodu nowotworów złośliwych. Dostępne badania dowodzą, że stosowanie COC ma działanie protekcyjne w stosunku do raka jajnika, zmniejszając ryzyko wystąpienia nowotworu [25, 26].

Działanie ochronne w stosunku do jajników jest związane z supresją owulacji, choć i inne mechanizmy są możliwe [21].

Ryzyko raka zmniejsza się wraz z długością terapii: po 4 latach stosowania COC redukcja ta wynosi ok. 40%, po 10–12 latach 60–80% (!), a efekt ten utrzymuje się przez co najmniej 20 lat po zaprzestaniu antykoncepcji [22, 26].

Szacuje się, że wśród 100 tys. amerykańskich kobiet w wieku 20–54 lat, które nigdy nie stosowały COC, u 369 rozwinie się rak jajnika, natomiast w analogicznej grupie stosującej COC przez 8 lat, zachorują o 193 osoby mniej [22].

Choć powyższe dane dotyczą antykoncepcji zawierającej 30 lub więcej  $\mu\text{g}$  EE, należy sądzić, że podobnie (lub identycznie) działa również COC z 20  $\mu\text{g}$  EE.

W niemieckim badaniu z roku 2001 stwierdzono, że ryzyko raka jajnika dla stosujących kiedykolwiek COC spada o 52%, w tym o 7% na każdy rok stosowania antykoncepcji i jest bardziej widoczne u kobiet rozpoczynających COC przed 25. rokiem życia. Spadek ryzyka był znaczący również dla niskich dawek COC, przy OR (ang. *odds ratio*) wynoszącym 0,86 (95% CI: 0,77–0,94), i (co ważne) wyraźniej zaznaczony niż w przypadku COC z wyższymi dawkami hormonów [27].

#### (+) Łagodne schorzenia sutka

W badaniach z lat 70. i początku lat 80. zaobserwowano, że COC zawierająca 50  $\mu\text{g}$  EE (lub więcej) redukuje ryzyko wystąpienia łagodnych chorób sutka (np. *fibroadenoma*, przewlekłe zmiany torbielowate). Zjawisko to zanikało po odstawieniu terapii, było więc charakterystyczne tylko dla kobiet aktualnie stosujących COC [28, 29].

W bardziej współczesnym francuskim badaniu z początku lat 90. zmniejszenie ryzyka łagodnych chorób sutka obserwowano także w przypadku niższych dawek EE [30].

Z kolei w badaniu włoskim z tego samego okresu stwierdzono, że niskodawkowa COC (20  $\mu\text{g}$  EE + 0,150 mg DSG) zdecydowanie korzystnie wpływa na mastalgię kobiet (poprawa u 53% pacjentek), a w mniejszym stopniu (8% pacjentek) na guzkową strukturę sutków, powodując (podobnie jak COC z 30  $\mu\text{g}$  EE) inwolucyjne i wydzielnicze zmiany w materiale biopsyjnym [31].

#### (+) Łagodne torbiele jajników

Czynnościowe torbiele jajników (np. przetrwały pęcherzyk Graafa, czy torbiel prosta jajnika; średnica >30 mm) są stosunkowo często obserwowane u kobiet w okresie menopauzy. Jest to 4. co do częstości ginekologiczna przyczyna hospitalizacji oraz najczęstszy powód interwencji chirurgicznych w szpitalach ginekologicznych [32].

COC hamując folikulogenezę w jajniku, redukuje częstość występowania czynnościowych torbieli, choć w przypadku tabletki zawierającej poniżej 50  $\mu\text{g}$  EE efekt ten ulega nieco osłabieniu [33].

Stwierdzono m.in., że częstość występowania torbieli była niższa w grupie kobiet stosujących COC w stosunku do kobiet bez antykoncepcji lub stosujących IUD – wskaźnik RR (ang. *relative ratio*) wynosił w tym przypadku (tylko!) 0,22, przy CI: 0,13–0,39. Uważa się, że COC z niskimi dawkami hormonów (20–35  $\mu\text{g}$  EE w tabletkie) wywiera protekcyjny efekt w stosunku do ww. zmian, niezależnie od rodzaju zastosowanego progestagenu czy dawki EE [34].

#### (+) Inne

Stosowanie COC u kobiet menopauzalnych ma również wiele innych (nie mniej ważnych!) korzystnych aspektów zdrowotnych. Należą do nich [36, 37]:

- dobra kontrola cyklu miesięczkowego: przywrócenie regularności krwawień miesięczkowych, zmniejszenie obfitości krwawień i występowania zaburzeń o typie *menometrorrhagia* (i tym samym niedokrwistości z niedoboru żelaza), skuteczność w eliminowaniu dolegliwości zespołu napięcia przedmiesiączkowego (ang. *premenstrual tension syndrome* – PTS) i bolesnego miesiączkowania (= *dysmenorrhoea*);
- zmniejszenie częstości występowania infekcji w obrębie narządów miednicy mniejszej (ang. *pelvic inflammatory disease* – PID);
- mniejsza częstość ciąż pozamacicznych;
- korzystny wpływ na stan skóry, w tym na lepsze jej uwodnienie i zmniejszenie *zmarszczek* oraz *hirsutyzm* i *acne*.

#### Masa ciała, tkanka tłuszczowa

Niskodawkowa COC (np. 20  $\mu\text{g}$  EE + 0,075 mg gestodenu) nie ma wpływu na masę ciała BMI, procentową zawartość tłuszczu i wody w organizmie (odpowiednio %FAT i %TBW), jak również na rozkład tkanki tłuszczowej. Ten typ COC jest wskazany dla kobiet (niepotrzebnie) obawiających się wzrostu masy ciała w trakcie antykoncepcji, co jest szczególnie ważne w okresie menopauzy, gdzie większość (tj. 2/3) kobiet ma nadwagę lub otyłość [37, 38].

#### (-/+ Metabolizm – lipidy, węglowodany

W okresie menopauzy jednymi ze zmian będących odpowiedzialnymi za pogorszenie stanu zdrowia kobiet są zaburzenia w gospodarce lipidowej. Menopauzalny niedobór estrogenów oddziałuje niekorzystnie na profil lipidowy: zwiększa stężenie cholesterolu całkowitego, czemu towarzyszy wzrost LDL (szczególnie cząsteczek o małej gęstości), VLDL i trójglicerydów oraz spadek HDL. Wszystkie te zmiany mają oczywisty charakter aterogenny i wynikają z braku regulującego wpływu estrogenów (i progestagenów) na syntezę białkowej składowej lipoprotein, gęstość i aktywność receptorów lipidowych oraz enzymatyczny rozkład lipoprotein [39, 40].

Od dawna wiadomo, że doustna droga podawania EE w standardowych dawkach nie wpływa pozytywnie na lipidy, gdyż powoduje wzrost surowiczych stężeń trójglicerydów i cholesterolu całkowitego, co z oczywistych względów nie jest pożądanym efektem działania COC, szczególnie u kobiet menopauzalnych, z rozchwianym już profilem lipidowym. Na tym tle korzystnie wypada niskodawkowa COC. Porównując roczny efekt działania tabletek antykoncepcyjnych złożonych z 20  $\mu\text{g}$  EE i 0,150 mg gestodenu (150/20) oraz z 30  $\mu\text{g}$  EE i 0,150 mg gestodenu (150/30) zaobserwowano, że wzrost stężenia cholesterolu całkowitego wystąpił tylko pod wpływem 150/30, natomiast wzrost stężenia trójglicerydów, był zdecydowanie większy w grupie kobiet stosującej 150/30. Tabletki

ki 150/20 spowodowały ponadto spadek LDL, czego nie stwierdzono w grupie stosującej 150/30 [41].

Inny typ niskodawkowej COC (20 µg EE + 0,150 mg dezogestrelu) spowodował podobne zmiany w profilu lipidowym – wzrost trójglicerydów, brak wpływu na poziom cholesterolu całkowitego i LDL, wzrost HDL i współczynnika HDL-C/LDL-C. Niskodawkowa COC nie wpłynęła niekorzystnie na poziomy glukozy i insuliny na czczo oraz nie spowodowała patologicznych wyników OGTT [42].

Reasumując, można powiedzieć, że niskodawkowa COC minimalizuje niekorzystne efekty metaboliczne związane ze stosowaniem tabletek antykoncepcyjnych o większej zawartości EE.

### (-) Nieprawidłowe krwawienia maciczne

Występowanie nieregularnych krwawień, takich jak plamienia, czy krwawienia przełomowe (ang. *breakthrough bleedings* – BTB) w trakcie COC jest jedną z głównych przyczyn niestosowania się pacjentek do zaleceń lekarskich (ang. *low compliance*). Nieregularne krwawienia w trakcie COC są również w głównej mierze odpowiedzialne za zmianę rodzaju/dawki COC aż u ok. 1/4 pacjentek. Skutkuje to zaprzestaniem stosowania COC, często brakiem jakiegokolwiek antykoncepcji, a co za tym idzie – zwiększonym ryzykiem niechcianych ciąży [43].

Choć za występowanie BTB/plameń w dużej mierze odpowiedzialna jest estrogenowa komponenta (czytaj – dawka EE) tabletki antykoncepcyjnej, ważnym jest także, jaki progestagen zawiera niskodawkowa COC. Gdy zawartość EE w tabletkach spada, spada też stopień kontroli krwawień podczas COC. Przytoczmy kilka przykładów:

- porównując występowanie objawów ubocznych podczas COC złożonej z octanu noretyndronu i różną dawką EE stwierdzono, że BTB/plamienia są najczęstsze w przypadku COC z 20 µg EE, gdzie występują u 44% pacjentek. Dla tabletek z 30 i 50 µg EE częstość ta była mniejsza i wynosiła odpowiednio – 27 % i 23% [44];
- w podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu porównującym objawy uboczne COC zawierającej dezogestrel i 30 lub 20 µg EE obliczono, że tzw. kontrola cyklu (% kobiet z BTB lub plamieniami/12 cykli) była słabsza w przypadku tabletek 20-mikrogramowych: nieregularne krwawienia występowały u 15% kobiet w przypadku 20 µg EE i u 8% kobiet w przypadku 30 µg EE [45];
- COC złożoną z 20 µg EE i 0,100 mg lewonorgestrelu cechuje względnie duża częstość BTB i plameń: te nieprawidłowe krwawienia maciczne występują u 25,3% kobiet w pierwszym półroczu terapii i utrzymują się u 18,2% po roku stosowania hormonów [46];
- porównując dwa typy niskodawkowej COC – 20 µg EE + 0,75 mg gestodenu (EE/GSD) i 20 µg EE + 0,150 mg dezogestrelu (EE/DSG) – stwierdzono, że plamienia wynoszące w pierwszym cyklu odpowiednio 35,1% i 37,5% spadły do ok. 10% w 4. cyklu podczas stosowania

ww. typów COC. Częstość plameń w trakcie 12 cykli terapii wynosiła 12,7% dla EE/GSD i 14,3% dla EE/DSG, natomiast częstość BTB – 5,2% dla EE/GSD i 6,0% dla EE/DSG. Amenorrhoea wystąpiła w 2,7% cykli w przypadku EE/GSD i 2,9% cykli w przypadku EE/DSG. Ogólnie – nieco mniej ww. zaburzeń cyklu miesięczkowego obserwowano w grupie z gestodenum, choć różnice między grupami nie były istotne statystycznie [47].

Wniosek: kobiety z grupy zwiększonego ryzyka występowania BTB/plameń podczas COC (w tym kobiety w wieku okołomenopauzalnym, palaczki tytoniu), będą (niestety!) wymagały częściej zastosowania tabletek o większej zawartości EE (≥30 µg). W przypadku palaczek za większą częstość BTB podczas COC odpowiedzialny jest (wywołany tytoniem) nasilony metabolizm estrogenów w wątrobie.

### (-) Rak sutka

Rak sutka jest najczęstszym nowotworem złośliwym kobiet, zajmującym pierwsze (niechlubne!) miejsce w kategoriach zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów złośliwych. Ryzyko raka związane ze stosowaniem COC jest małe i przypada na okres niższej zachorowalności na ten nowotwór: jest 5-10-krotnie niższe niż po menopauzie, a wiek pacjentki jest tu najsilniejszym, pojedynczym czynnikiem ryzyka [48].

Dane *The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* mówią o tym, że u kobiet aktualnie stosujących COC względne ryzyko (ang. *relative risk* – RR) wystąpienia raka sutka to 1,24. Po odstawieniu COC ryzyko to stopniowo spada, by po 10 latach od zakończenia terapii być takie, jak dla kobiet, które nigdy nie stosowały COC. Rak sutka diagnozowany u kobiet stosujących COC (podobnie jak w przypadku kobiet na HT) jest mniej zaawansowany klinicznie. Analiza dotychczasowych danych na temat raka sutka prowadzi do wniosku, że w starszej grupie wiekowej kobiet menopauzalnych, gdzie rak sutka jest najczęstszy, wcześniejsze stosowanie COC nie wpływa na wzrost ryzyka nowotworu [49].

Z nielicznych (dostępnych obecnie) danych na temat związku pomiędzy ryzykiem raka sutka a dawką hormonów w tabletkach antykoncepcyjnych wynika, że COC z 20–35 µg EE cechuje niższe ryzyko wystąpienia tego nowotworu niż to ma miejsce w przypadku COC z wyższymi dawkami hormonalnymi [50].

### (-) Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Pierwszy przypadek zakrzepicy żyłnej (powikłany zatorowością płucną) podczas stosowania COC został opisany 45 lat temu – tabletki antykoncepcyjna składała się ze 100 µg mestranolu (który jest szybko metabolizowany do EE) i noretynodrelu, a pacjentka była nim leczona z powodu endometriozy [51]. Z historycznego już badania *Royal College of General Practitioners* z 1967 r., dokumentującego związek pomiędzy COC a zakrzepicą żylną (ang. *venous thromboembolism* – VTE) wynika, że ryzyko powikłań za-

krzepowo-zatorowych wzrasta 3–11-krotnie podczas tej terapii [52]. Jest ono największe w 1. roku COC (i nie wzrasta, lecz maleje wraz z długością stosowania terapii) oraz szybko zanika po odstawieniu hormonów [53, 54].

Stopniowe zmniejszanie dawki EE z początkowych 150–100 µg do 50 µg, a następnie 30 µg miało na przestrzeni lat wpływ na spadek częstości powikłań krzepowo-zatorowych u kobiet. Wiadomo, że częstość VTE wzrasta ponad 10-krotnie przy stosowaniu tabletek zawierających powyżej 50 µg EE, a 4-krotnie przy OC z mniej niż 50 µg EE [55]. Porównanie 30- i 50-mikrogramowych tabletek w ramach *Leiden Thrombophilia Study* wykazało natomiast podobny (3–4-krotny) wzrost ryzyka krzepowo-zatorowego [56].

Niekorzystny wpływ COC na krzepnięcie i fibrynolizę utrzymuje się przy stosowaniu niskodawkowych tabletek z 20 µg EE. Niskodawkowa COC wywiera podobny wpływ na krzepnięcie, jak tabletki antykoncepcyjne z 30 µg EE, powodując m.in. wzrost stężenia fibrynogenu, wzrost aktywności czynnika VII oraz spadek aktywności białka S [57].

Brak jest dostatecznych danych na temat mniejszego ryzyka krzepowo-zatorowego w przypadku terapii niskodawkowej zawierającej 20 µg EE [58].

Z punktu widzenia bezpieczeństwa krzepowego COC, właściwie każda tabletki zawierająca 30–35 µg EE (lub mniej), bez względu na to czy mamy do czynienia z palaczką tytoniu, czy nie, wydawać by się mogła odpowiednią. Nie wolno jednak zapominać o progestagenach – bardzo ważnym składniku COC.

W połowie lat 90. pojawiły się bowiem doniesienia o wzroście częstości powikłań krzepowo-zatorowych podczas COC zawierającej progestagenu III generacji, takie jak gestoden czy dezogestrel [59].

W badaniu nad wpływem COC zawierającej progestagen II i III generacji (odpowiednio lewonorgestrel i dezogestrel) na delikatną równowagę krzepnięcia/fibrynoliza stwierdzono, że jest ona bardziej rozchwiana w przypadku antykoncepcji z progestagenem III niż II generacji [60]. Daje to rezultat w postaci wzrostu ryzyka krzepowego, porównywalnego do tego u osób będących nosicielami czynnika V Leiden [61].

Natomiast wiele późniejszych doniesień nie potwierdziło ww. spostrzeżeń – badając np. wpływ niskodawkowej COC z lewonorgestrem i gestodenum oraz dezogestrem na hemostazę, nie znaleziono różnic we wpływie powyższych typów COC na czynniki ryzyka VTE [62]. Różnice w częstości powikłań krzepowo-zatorowych pomiędzy tabletkami antykoncepcyjnymi zawierającymi różne progestagenu mogą wynikać m.in. z różnej aktywności glukokortykoidowej poszczególnych progestagenów [63].

Stosowanie COC zwiększa częstość powikłań krzepowo-zatorowych także w układzie tętniczym. Z raportów WHO pochodzących z II połowy lat 90. wynika, że COC zwiększa 3-krotnie ryzyko udaru niedokrwiennego serca, 1,5–2-krotnie ryzyko udaru krwotocznego, a ryzyko sercowo-naczyniowe podczas tej terapii jest wysokie w przypadku istnienia dodatkowych czynników, takich

jak palenie tytoniu czy nadciśnienie tętnicze [64–66]. By zminimalizować ryzyko powikłań krzepowo-zatorowych, kobietom w okresie menopauzy należałoby podawać COC z możliwie małą dawką EE i progestagenem o niskiej aktywności glukokortykoidowej.

## Kiedy zaprzestać COC, a rozpocząć HT?

Stosowanie COC z oczywistych względów *maskuje* wystąpienie objawów menopauzalnych (np. *amenorrhoea*, *oligomenorrhoea*, uderzenia gorąca, zlewne poty czy suchość pochwy), a także – poprzez podawanie syntetycznych estrogenów i progestagenów – wpływa znacząco na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-jajnik i stan hormonalny organizmu. W związku z tym nie jest łatwo określić czy dana kobieta (najczęściej będąca w wieku 49–51 lat) i stosująca COC, wymaga nadal antykoncepcji, i czy może tym samym bezpiecznie (tj. bez ryzyka niechcianej ciąży) rozpocząć suplementację niskich dawek hormonów w ramach HT.

Obecnie nie ma żadnego testu biochemicznego, który definitywnie stwierdziłby nieptodność u danej kobiety. Podwyższone poziomy FSH, powyżej 15 mIU/ml w 3. dniu cyklu, świadczą tylko o zmniejszonej rezerwie reprodukcyjnej jajnika, a przy poziomach powyżej 25 mIU/ml ciąży, która – choć występuje rzadko, nie można całkowicie wykluczyć. Ważne jest także, by być świadomym faktu znacznych fluktuacji poziomów FSH w tym okresie, co wymaga zwykle kilkakrotnych oznaczeń hormonalnych [67].

Najbardziej do oceny stanu hormonalnego kobiety stosującej COC nadaje się 7. (=ostatni) *beztabletkowy* dzień pomiędzy kolejnymi opakowaniami. W tym dniu w surowicy krwi należałoby dokonać oznaczeń trzech parametrów – FSH, E<sub>2</sub> i LH (!). Oznaczenie stężenia samego FSH nie jest bowiem uważane za czuły test do określenia menopauzy hormonalnej, a za (lepsze) wykładniki tego stanu uważa się: 1) współczynnik FSH/LH >1 oraz 2) poziom E<sub>2</sub><20 pg/ml [68].

Zaleca się, by kontynuować przyjmowanie COC przez rok po menopauzie (jeśli kobieta ma 50 lat) lub przez 2 lata od menopauzy (jeśli ma mniej niż 50 lat), a następnie przejść (bez żadnej przerwy) na HT. W przypadku, gdy trudno ocenić jest status menopauzalny danej kobiety, COC należy odstawić w wieku 51 lat na 4–6 tyg., by następnie oznaczyć poziom ww. parametrów hormonalnych w surowicy krwi (jak wspomniano wcześniej pomiarów można dokonać również w 7-dniowej przerwie w trakcie brania COC).

## Inne opcje antykoncepcji dla kobiet menopauzalnych

W przypadku, gdy wymagająca antykoncepcji kobieta w okresie menopauzy ma przeciwwskazania do COC, możliwym jest zastosowanie innych skutecznych metod antykoncepcyjnych. Należą do nich:

- ▶ *minitabletka* progestagenna (codzienna dawka 75 µg dezogestrelu);
- ▶ domięśniowe iniekcje z progestagenu (150 mg octanu medroksyprogesteronu co 12 tyg.);
- ▶ IUD;
- ▶ IUD z progestagenem (5-letnia wkładka uwalniająca lewonorgestrel w dobowej dawce 20 µg);
- ▶ plaster antykoncepcyjny (zmieniany raz w tygodniu – 3 plastry + tygodniowa przerwa; dobowe uwalnianie 20 µg EE i 150 µg norelgestrominu) oraz
- ▶ antykoncepcyjny pierścień pochwowy (np. uwalniająca dobową dawkę 15 µg EE i 120 µg etonogestrelu, zakładany do pochwy na 3 tyg., z następową tygodniową przerwą, tak jak w przypadku COC).

## Podsumowanie

Niskodawkowa COC jest atrakcyjną (skuteczną, bezpieczną i taną) formą antykoncepcji dla kobiet w okresie menopauzalnym, o szerokim, pozakoncepcyjnym spektrum działania.

Wybór tabletki antykoncepcyjnej z określoną (tu: niską) dawką etynyloestradolu oraz odpowiednim progestagenem powinien być zawsze rozważany indywidualnie, uwzględniając profil hormonalny i współwystępowanie określonych schorzeń lub ich czynników ryzyka u danej kobiety.

Nie należy NIGDY zapominać o objawach ubocznych ww. terapii i – co za tym idzie – o właściwym doborze pacjentek (lista przeciwwskazań do COC jest, niestety, dłuższa niż ma to miejsce w przypadku HT).

## Piśmiennictwo

1. Gray RH. Biological and social interactions in determination of late fertility. *J Biosoc Sci* 1979; 6 Suppl.: 97-115.
2. Bobrowski RA, Bottoms SF. Underappreciated risks of the elderly multipara. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1764-7.
3. Skjeldestad FE. Choice of contraceptive modality by women in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 48-52.
4. Dembińska-Kieć A. Gospodarka lipidowa po menopauzie. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 100: 211-9.
5. Jensen M. Health consequences of fat distribution. *Horm Res* 1997; 48: 88-92.
6. Stachowiak G. Hemostaza w okresie menopauzalnym. W: Pertyński T. (red.). *Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego*. Urban & Partner, Wrocław 2004; 159-74.
7. Guillebaud J. Antykoncepcja – pytania i odpowiedzi. *Med Prakt, Kraków* 2005; 1-18.
8. Sitavarin S, Jaisamrarn U, Taneepanichskul S. A randomized trial on the impact of starting day on ovarian follicular activity in very low dose oral contraceptive pills users. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 442-8.
9. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 820-7.
10. Blümel JE, Roncagliolo ME, Gramegna G, et al. Prevalence of psychiatric and vasomotor symptoms in different periods of Climacterium [Prevalencia de síntomas psíquicos y vasomotores en diferentes períodos del Climaterio]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997; 62: 412-9.
11. Blümel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. A scheme of combined oral contraceptives for women more than 40 years old. *Menopause* 2001; 8: 286-9.

12. Lorenc RS, Kruk M. Osteoporoza okołomenopauzalna. W: Pertyński T. (red.). *Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego*. Urban & Partner, Wrocław 2004; 65-74.
13. DeCherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 15-20.
14. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J Public Health* 1993; 83: 100-2.
15. Horsman A, Jones M, Francis R, et al. The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1983; 309: 1405-7.
16. Rechberger T, Baranowski W, Bogusiewicz M, et al. Serum concentrations of type I collagen metabolism in women taking monophasic oral contraceptives. *Gin Pol* 2002; 73: 81-6.
17. Polatti F, Perotti F, Filipa N, et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995; 51: 221-4.
18. Gambacciani M, Cappagli B, Lazzarini V, et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of different dose oral contraceptive preparations on bone mineral density. *Maturitas* 2006; 54: 176-80.
19. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, et al. Hormone replacement therapy in perimenopause: effect of a low dose oral contraceptive preparation on bone quantitative ultrasound characteristics. *Menopause* 1999; 6: 43-8.
20. Barad D, Kooperberg C, Wactawski-Wende J, et al. Prior oral contraception and postmenopausal fracture: a Women's Health Initiative observational cohort study. *Fertil Steril* 2005; 84: 374-83.
21. Schlesselman JJ. Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives. *Contraception* 1989; 40: 1-38.
22. Schlesselman JJ, Stadel BV, Korper M, et al. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 793-801.
23. Jick SS, Walker AM, Jick H. Oral contraceptives and endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 931-5.
24. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures – 1996*.
25. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 1987; 316: 650-5.
26. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, et al. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 654-61.
27. Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 95: 370-4.
28. Royal College of General Practitioners. *Oral contraceptives and health*. New York; Pitman, 1974.
29. Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, et al. Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 203-14.
30. Charreau I, Plu-Bureau G, Bachelot A, et al. Oral contraceptive use and risk of benign breast disease in French case-control study of young women. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2: 147-54.
31. Di Lieto A, De Rosa G, Albano G, et al. Desogestrel versus gestodene in oral contraceptives: influence on the clinical and histomorphological features of benign breast disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 71-83.
32. Westhoff C, Clark CJG. Benign ovarian cysts in England and Wales and in the United States. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 329-32.
33. Lanes SF, Birman B, Walker AM, et al. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 956-61.
34. Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JG. Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecologically healthy women. *Contraception* 2002; 66: 153-7.
35. Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S343-48.
36. Burkman R, Schlesselman JJ, Yieman M. Safety and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 Suppl. 4: S5-22.
37. de Melo NR, Aldrighi JM, Faggion D Jr, et al. A prospective open-label study to evaluate the effects of the oral contraceptive Harmonet (gestodene75/EE20) on body fat. *Contraception* 2004; 70: 65-71.
38. Pertyński T. Kobieta w wieku okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym. *Med Dopl* 1997; 6: 13-9.

39. Dembińska-Kieć A. Gospodarka lipidowa po menopauzie. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 100: 211-9.
40. Tikkanen MJ. Mechanisms of cardiovascular protection by post-menopausal hormone replacement therapy. *Cardiovasc Risk Fact* 1993; 3: 138-43.
41. Akerlund M. Clinical experience of a combined oral contraceptive with very low dose of ethinyl estradiol. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997; 164: 64-5.
42. Fioretti P, Fruzzetti F, Navalesi R, et al. Clinical and metabolic study of a new pill containing 20 mcg ethinylestradiol plus 0.150 mg desogestrel. *Contraception* 1987; 35: 229-43.
43. 1997 Annual Birth Control Study. Raritan, NJ: Ortho Pharmaceutical Corp., 1997.
44. Appel TB, Arman KA, Birdsall C, et al. A comparison of a new graduated estrogen formulation with three constant-dosed oral contraceptives. *Contraception* 1987; 35: 523-32.
45. Akerlund M, Rode A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150? g desogestrel and either 30? g or 20? g ethinyl oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 832-3.
46. Archer DF, Maheux R, DelConte A, et al. A new low-dose monophasic combination oral contraceptive (Alesse™) with levonorgestrel 100 µg and ethinyl estradiol 20 µg. *Contraception* 1997; 55: 139-44.
47. Endrikat J, Dusterberg B, Ruebig A, et al. Comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of two low-dose oral contraceptives in multicenter clinical study. *Contraception* 1999; 60: 269-74.
48. Crosignani PG. Hormones and breast cancer. Fourth Amsterdam Menopause Symposium. October 2-4, 2004. Women's health after WHL 2004, 72.
49. The Collaborative Group in Hormonal Factors on Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 13-27.
50. Johnson KH, Miliard PS. Oral contraceptives and breast cancer. *J Fam Pract* 1996; 43: 340-1.
51. Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961; 2: 1146-7.
52. Records Unit and Research Advisory Service of the Royal College of General Practitioners. Oral contraception and thrombo-embolic disease. *JR Coll Gen Pract* 1967; 13: 267-79.
53. Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG, et al. Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiological case-control study. *Am J Epidemiol* 1969; 90: 365-80.
54. Herings RMC, Urquhart J, Leufkens HGM. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. *Lancet* 1999; 59: 79-83.
55. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 32-7.
56. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593-6.
57. Petersen KR, Sidelmann J, Skouby SO, et al. Effects of monophasic low-dose oral contraceptives on fibrin formation and resolution in young women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 32-8.
58. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbrouke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 112-23.
59. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-8.
60. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 2000; 84: 15-21.
61. Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; 97: 233-8.
62. Winkler UH. Hemostatic effects of third- and second-generation oral contraceptives: absence of a causal mechanism for a difference in risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2000; 62 Suppl. 2: S11-20.
63. Herckert O, Kuhl H, Sandow J, et al. Sex steroids in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826-31.
64. World Health Organization. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348: 498-505.
65. World Health Organization. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348: 505-10.
66. World Health Organization. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of WHO Scientific group. WHO Technical Report Series, no. 877. World Health Organization. 1998, Geneva.
67. Gutierrez P. Contraception advice in the late reproductive years. When to switch from hormonal contraception to HRT. *Climacteric* 2005; 8 Suppl 2: 16.
68. Creinin MD. Laboratory criteria for menopause in women using oral contraceptives. *Fertil Steril* 1996; 1: 101-4.