

Profil bezpieczeństwa antykoncepcji hormonalnej w okresie przedmenopauzalnym

Safety profile of hormonal contraception in premenopause

Błażej Męćzekalski, Adam Czyżyk, Krzysztof Katulski, Marzena Maciejewska-Jeske

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Błażej Męćzekalski

Przeгляд Menopauzalny 2013; 1: 15–22

Streszczenie

U kobiet przed menopauzą stwierdza się obniżenie zdolności rozrodczych, trudno jednak wskazać dokładny moment, w którym można wykluczyć zajście w ciążę. W związku z tym w tej grupie często stosuje się antykoncepcję hormonalną. Przyjmowanie dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej wiąże się z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zawału serca, udaru mózgu), raka piersi oraz nieznacznie zwiększonym ryzykiem raka szyjki macicy. Dodatkowo wiek jest czynnikiem ryzyka rozwoju tych chorób. Jednocześnie dwuskładnikowa antykoncepcja wiąże się z ochroną przed niektórymi nowotworami oraz poprawą w zakresie objawów zespołu klimakteryjnego i regularności krwawień. Dane na temat wpływu na gęstość mineralną kości są niejednoznaczne. Hormonalna antykoncepcja jednoskładnikowa wydaje się mieć lepszy profil bezpieczeństwa, choć dostępne w tym zakresie dane są ubogie.

W świetle istniejących badań dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna może być bezpieczna u szczupłych, niepalących kobiet w okresie przedmenopauzalnym nieobciążonych dodatkowo chorobami krążenia lub metabolicznymi. Dla kobiet, u których stwierdzono otyłość, palących, z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub cukrzycą, bezpieczną alternatywą wydaje się wkładka wewnątrzmaciczna hormonalna lub niezawierająca hormonów, metody barierowe lub sterylizacja.

Słowa kluczowe: antykoncepcja, okres przedmenopauzalny, dwuskładnikowa tabletki antykoncepcyjna.

Summary

In premenopausal women the fecundity rate is decreased, however it is difficult to indicate when the probability of conception is totally excluded. Because of that, in this population hormonal contraception is often prescribed. The use of combined oral contraception is linked to an increased cardio-vascular risk (venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke), breast cancer and a moderately elevated risk of cervical cancer. Additionally, the age is a risk factor for those diseases. On the other hand, combined contraception is related with a decreased risk of developing some neoplasms and may prevent menopausal symptoms and abnormal bleeding. The data concerning bone mineral density are inconsistent. Progestin-only contraception is thought to have a better safety profile, but the data in this respect are rather scant.

In the light of existing data, combined hormonal contraception is a safe option in lean, nonsmoking premenopausal women without circulatory or metabolic traits. In obese, smoking women with cardio-vascular disease or diabetes, the hormonal or copper intrauterine device, barrier methods or sterilization seem to be a safe option.

Key words: contraception, premenopause, combined oral contraception.

Wstęp

Płodność w okresie przedmenopauzalnym

Okres przedmenopauzalny trwa kilka lat i kończy się z momentem wystąpienia ostatniej samoistnej mie-

siączki w życiu kobiety. W populacji europejskiej średni wiek wystąpienia menopauzy szacowany jest na ok. 50. rok życia. W okresie przedmenopauzalnym typowo występują zaburzenia czynności osi podwzgórzowo-prysadkowo-gonadalnej, które objawiają się jako

Adres do korespondencji:

Błażej Męćzekalski, Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

zaburzenia cyklu miesięczkowego, najczęściej o typie *oligomenorrhea*. Okresowo mogą pojawiać się objawy wypadowe, szczególnie zaburzenia naczynioruchowe. Zaburzenia owulacji oraz obniżająca się jakość pęcherzyków jajnikowych przyczyniają się do spadku płodności w późnym okresie reprodukcyjnym, jednak potencjał rozrodczy nie jest zerowy. Trudno dokładnie określić moment, w którym istotnie spadają zdolności rozrodcze kobiety, ale wyniki badań wskazują, że proces ten rozpoczyna się ok. 30.–35. roku życia i postępuje z wiekiem. Wskaźnik zapłodnień dla kobiet między 20. a 25. rokiem życia wynosi 110 : 1000, natomiast po 40. roku życia – 12 : 1000 [1]. Badania nad parami nieplodnymi wykazują jednoznacznie, że przyczyną tego spadku jest nie tylko zmniejszona chęć posiadania potomstwa, ale również zmniejszona zdolność do zapłodnienia, wynikająca głównie z obniżonej jakości komórek jajowych. Obok obniżonej płodności u kobiet w okresie przedmenopauzalnym stwierdza się znacznie podwyższone ryzyko poronienia, powikłań ciąży oraz wad płodu. Badania populacyjne wykazały też, że u kobiet dojrzałych występuje wysoki wskaźnik ciąż niepożądanych (do 1/3) [2].

W związku z powyższym w populacji kobiet w późnym wieku reprodukcyjnym bardzo ważny jest problem doboru właściwej metody antykoncepcyjnej.

Jest on dość trudny ze względu na specyfikę tego okresu. Metoda zapobiegania ciąży powinna nie tylko charakteryzować się wysoką skutecznością, ale przede wszystkim wysokim współczynnikiem bezpieczeństwa. Optymalnie powinna być skuteczna również w walce z wczesnymi objawami zespołu klimakteryjnego.

Dane statystyczne dotyczące stosowanej antykoncepcji

Na wybór metody antykoncepcyjnej mają wpływ zarówno czynniki społeczno-kulturowe, jak i osobiste. Próba oceny ich wpływu na wybór metody antykoncepcyjnej została przeprowadzona w 5 krajach europejskich (Niemczech, Francji, Wielkiej Brytanii, Rumunii i Szwecji), w których antykoncepcja jest powszechnie stosowana. Badania miały charakter przekrojowy i objęły 1137 losowo wybranych kobiet w wieku 18–49 lat, których zadaniem było anonimowe wypełnienie kwestionariuszy [3].

Z otrzymanych informacji wynika, że większość kobiet w Europie stosuje antykoncepcję (88,1%). Z pośród analizowanych krajów najniższe wartości uzyskano w Rumunii (67,4%), a najwyższe w Szwecji (96,7%) [3].

Najbardziej rozpowszechnioną metodą antykoncepcji okazała się doustna antykoncepcja hormonalna (*oral contraception* – OC; 70,4%), na kolejnym miejscu odnotowano metodę barierową reprezentowaną przez stosowanie prezerwatywy (63,2%). Nadal dość szeroko stosowana okazała się technika stosunku przerywanego (25,5%), natomiast kształtka wewnątrzmaciczna (*intrauterine device* – IUD) była stosowana w 16,3%.

Antykoncepcja doustna była najczęściej wybieraną metodą w Niemczech (54,3%), Francji (50,5%) i Szwecji (34,6%), podczas gdy w Wielkiej Brytanii i Rumunii najczęściej stosowano prezerwatywy (odpowiednio 29,6% i 21,6%) [3]. Wkładka wewnątrzmaciczna była trzecią najbardziej rozpowszechnioną metodą we wszystkich 5 krajach, najczęściej wybierana w Szwecji (19%), a najrzadziej w Rumunii (3,5%) [3]. Zaskakująco rzadko, zdaniem autorów badania, znalazł zastosowanie plaster hormonalny antykoncepcyjny (0,4%) oraz hormonalny pierścień dopochwowy (2,6%) [3].

Dodatkowo we Francji i Szwecji odnotowano najwyższy odsetek zastosowania tabletki postkoitalnej – odpowiednio 26,7% i 25,2%, podczas gdy w Rumunii wartość ta wynosiła zaledwie 4,4% [3].

Okazuje się, że wpływ lekarza na wybór metody antykoncepcyjnej przez kobiety został prawie wyłącznie zawężony do OC i IUD, co wiąże się z koniecznością kontroli i pewnych obostrzeń co do swobodnego dostępu, wiążącego się z wymogiem posiadania recepty na dany preparat [3].

Estrogenowo-progestagenowa antykoncepcja hormonalna

Antykoncepcja doustna

Antykoncepcja doustna brana była pod uwagę już w latach 20. ubiegłego wieku, dzięki badaniom austriackich naukowców Haberlandta i Fellera. Uważali oni, że podawanie steroidów płciowych kontroluje płodność kobiety. Dopiero 40 lat później zaczęto produkować i powszechnie stosować hormonalną antykoncepcję [4].

W latach 1988–1995 częstość stosowania doustnej dwuskładnikowej antykoncepcji (DDA) podwoiła się w przedziale wieku 35–39 lat, a u kobiet po 40. roku życia zwiększyła się sześciokrotnie. Stosowane leki w DDA to preparaty drugiej i trzeciej generacji zawierające 20, 30 lub 35 µg etynyloestradiolu [4].

Leki drugiej generacji zawierają lewonorgestrel, norgestymat lub pochodne noretysteronu oraz określoną dawkę syntetycznego estrogenu. Natomiast środki trzeciej generacji to produkty zawierające dezogestrel lub gestoden [4].

Do stosunkowo nowoczesnych progestagenów należy dienogest (pochodna 19 nortestosteronu) działający antyandrogenie i antykoncepcyjnie w połączeniu z 2 mg etynyloestradiolu. Substancją mającą również wpływ antyandrogeny oraz antymineralokortykoidowy jest drospirenon (analog spironolaktonu).

Uważa się, że DDA zawierająca drospirenon jest skuteczna w leczeniu objawów zespołu napięcia przedmiesiączkowego i zaburzeń dysfotycznych.

Wśród nowych preparatów należy wymienić leki o zmiennej dawce estrogenów zawierające stałą, małą dawkę progesteronu i stopniowo zwiększającą się w cy-

klu dawkę estrogenu. Dostępne są również preparaty zawierające naturalny estrogen w dawce zmiennej od 2–3 mg walerianianu estradiolu oraz od 2–3 mg dienogestu. Są one szczególnie zalecane kobietom w okresie przedmenopauzalnym [4].

Transdermalna antykoncepcja

Najpopularniejszym środkiem antykoncepcyjnym stosowanym transdermalnie jest preparat uwalniający dziennie 20 µg etynyloestradiolu i 150 µg nowelgestrominy (aktywny metabolit norgestimatu). Skuteczność antykoncepcyjna wynosi 0,7 na 100 kobiet/rok, jednakże jest mniej skuteczna u kobiet z masą ciała powyżej 90 kg [4].

Hormonalna antykoncepcja dopochwowa

Dopochwowa metoda podawania leków wykazuje wiele zalet. Steroidy płciowe są szybko absorbowane przez ściany pochwy, a pierścień może być usuwany na 2 godz.

Pierścienie dopochwowe stosowane są w USA od 2001 r. Dziennie uwalnia 15 µg etynyloestradiolu i ok. 120 µg etonogestrelu (biologicznie aktywny metabolit desogestrelu). Skuteczność metody dopochwowej wynosi 0,65 na 100 kobiet/rok [5].

Ryzyko antykoncepcji dwuskładnikowej

Choroby sercowo-naczyniowe

Preparaty hormonalne przyjmowane doustnie podlegają silnemu efektowi pierwszego przejścia, będąc metabolizowane przez hepatocyty. Duże stężenia pochodnych steroidów płciowych wywołują wiele zmian w metabolizmie wątroby, doprowadzając m.in. do zmian w syntezie czynników krzepnięcia oraz zaburzeń metabolizmu lipidów. Dodatkowo zarówno estrogeny, jak i progestageny plejotropowo wpływają istotnie na czynność śródbłonna naczyniowego oraz parametry hemodynamiczne. W związku z powyższym wykazano, że przyjmowanie preparatów hormonalnych, szczególnie drogą doustną istotnie wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe, głównie w kontekście powikłań zakrzepowo-zatorowych. Choroby krążenia wybitnie korelują też z wiekiem, co czyni z tej grupy zaburzeń najważniejsze przeciwwskazanie do stosowania antykoncepcji hormonalnej w grupie kobiet dojrzałych.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ). W licznych badaniach udowodniono, że DDA istotnie i negatywnie wpływa na ryzyko ŻChZZ. Szacowany względny wzrost ryzyka w zależności od projektu badania wynosi 3–6 razy w stosunku do kobiet niestosujących egzogennych hormonów [6]. Wpływ DDA na częstość występowania powikłań zakrzepowych w dużej mierze zależy od dawki estrogenów

(wyższe dawki wiążą się z większą częstością powikłań) oraz rodzaju zastosowanego gestagenu. Badania wskazują, że ryzyko ŻChZZ dla preparatów zawierających lewonorgestrel wzrasta około czterokrotnie w stosunku do kobiet niestosujących hormonów. Względny wzrost ryzyka (*relative risk* – RR) dla gestodenu wynosi 5,6 razy, dla dezogestrelu 7,3 razy, 6,8 razy dla cyproteronu i 6,3 razy w przypadku drospirenonu [7]. Z powyższego zestawienia wynika, że progestageny o działaniu antyandrogennym wydają się mieć najwyższy potencjał prozakrzepowy [8]. Duże nadzieje odnośnie do spadku ryzyka ŻChZZ wiązano z niedawno wprowadzonymi preparatami zawierającymi estradiol zamiast etynyloestradiolu. Zgodnie z wynikami badań doświadczalnych oba dostępne preparaty wykazują mniejszy efekt aktywujący markery hemostazy oraz parametry metaboliczne [8, 9]. Brak jest jednak wiarygodnych badań porównawczych oceniających ryzyko kliniczne powikłań zakrzepowych dla tych preparatów.

Ryzyko ŻChZZ jest najwyższe w pierwszym roku stosowania DDA oraz wyższe u kobiet, u których po raz pierwszy zastosowano ten rodzaj antykoncepcji [10]. Okres przedmenopauzalny nie jest więc dobrym momentem na włączenie tej terapii. Ryzyko spada do poziomu sprzed stosowania DDA po ok. 2–3 miesiącach po odstawieniu DDA, co ma duże znaczenie przy odstawianiu terapii przed potencjalnym zagrożeniem ŻChZZ (np. operacjami) [11].

U kobiet w wieku przedmenopauzalnym należy zwrócić szczególną uwagę na czynniki dodatkowo podwyższające ryzyko ŻChZZ u kobiet stosujących DDA. Należą do nich palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca [12]. U kobiet powyżej 40. roku życia otyłość, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze występują częściej niż w populacji młodej.

Zawał serca. Obok zwiększonej częstości ŻChZZ, DDA wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem zawału serca. Iloraz ryzyka u kobiet obecnie stosujących antykoncepcję wynosi 2,5 [95-procentowy przedział ufności (*95% confidence interval* – 95% CI) 1,9–3,2; metaanaliza 23 badań] niezależnie od wieku [13]. Ponieważ wiek sam w sobie jest czynnikiem ryzyka incydentów wieńcowych, bezwzględne wskaźniki ryzyka rosną najbardziej u kobiet starszych. Szacunkowo DDA przyczynia się do 22 zawałów na milion badanych w wieku 40–44 lat, a u kobiet młodych (20.–24. rok życia) do 2 na milion [14].

Podobnie jak w przypadku ŻChZZ należy szczególnie ostrożnie włączać to leczenie u kobiet z dodatkowymi czynnikami ryzyka: palących, chorujących na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, hipercholesterolemię [15].

Udar mózgu. Podobnie jak w przypadku incydentów wieńcowych ryzyko udaru mózgu rośnie z wiekiem, a stosowanie OC stanowi dodatkowy czynnik ryzyka tego schorzenia. Względny wzrost ryzyka udaru niedokrwinnego przy stosowaniu DDA wynosi ok. 2,0 [16]. U kobiet w wieku przedmenopauzalnym istotnie (RR 2,0) wzrasta też ryzyko udaru krwotocznego. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań dotyczących krąże-

nia mózgowego rośnie dodatkowo przy współistnieniu nadciśnienia tętniczego, nikotynizmu oraz migrenowych bólów głowy [17].

Rak piersi

Rak piersi jest nowotworem hormonozależnym i wykazano w badaniach populacyjnych, że stany związane z przedłużoną lub zwiększoną ekspozycją na estrogeny (wczesne *menarche*, późna menopauza, otyłość) wiążą się ze wzrostem ryzyka zachorowania. Występowanie raka piersi znacząco wzrasta też z wiekiem: w USA 10-letnie ryzyko rozwoju raka piersi wynosi 0,44% u kobiet w 30. roku życia, 2,38% u kobiet 50-letnich i aż 3,82% w wieku 70 lat [18]. Biorąc pod uwagę czynnik ryzyka wieku oraz stosowania egzogennych estrogenów, należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość rozwoju raka piersi w tej populacji kobiet.

Dane na temat wpływu doustnej terapii estrogenowej na ryzyko raka piersi pochodzą w głównej mierze z badań dotyczących hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). W większości badań wykazano jednoznacznie niekorzystny wpływ takiego leczenia w postaci wzrostu ryzyka względnego rozwoju raka na poziomie 1,5–2,0. Badania dotyczące samej DDA są gorszej jakości. W niedawno opublikowanej metaanalizie 12 badań wykazano brak istotnego wzrostu ryzyka u kobiet stosujących DDA w przeszłości [19]. Dane Kahlenborna i wsp. [20] wykazały natomiast wzrost ryzyka względnego (RR 1,19; 95% CI 1,09–1,29) u kobiet w okresie przedmenopauzalnym, które kiedykolwiek stosowały DDA. Podobny wynik (RR 1,24) uzyskała grupa badawcza nad czynnikami hormonalnymi w rozwoju raka piersi, analizując retrospektywnie dane ponad 150 000 kobiet [21]. W analizie danych pochodzących z mammografii ponad 380 000 kobiet w wieku przedmenopauzalnym (40.–49. rok życia) wykazano, że stosowanie w momencie badania DDA zwiększało ryzyko rozpoznania raka piersi o ok. 30% (RR 1,30; 95% CI 1,13–1,49) [22].

Dostępne wyniki badań nie pozwalają wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat wpływu długości stosowania DDA oraz rodzaju stosowanego preparatu (komponenty progestagenowej) na ryzyko.

Rak szyjki macicy

Etiologia raka szyjki macicy ma niemal zawsze związek z zakażeniem wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV), wykazano jednak, że stosowanie DDA może zwiększać ryzyko rozwoju tego nowotworu [23]. Badania grupy badawczej nad czynnikami rozwoju raka szyjki macicy, przeprowadzone na ponad 1500 kobietach (badanie kliniczno-kontrolne) wykazały, że stosowanie DDA przez 5–10 lat wiąże się z prawie trzykrotnym (RR 2,82; 95% CI 1,46–5,42) wzro-

stem ryzyka rozwoju tego nowotworu, a stosowanie dłuższe (> 10 lat) – nawet czterokrotnym (RR 4,03; 95% CI 2,09–8,02) [24]. Bezwzględny wzrost ryzyka dla populacji kobiet w wieku okołomenopauzalnym (ok. 50. roku życia) stosujących antykoncepcję hormonalną przez ok. 10 lat w 20.–30. roku życia wynosi w krajach rozwiniętych 3,8–4,5/1000 przypadków [23].

U kobiet w wieku przedmenopauzalnym wzrost ryzyka związany z aktualnie stosowaną antykoncepcją hormonalną jest istotny, lecz wydaje się nieznacznie mniejszy niż u kobiet 30-letnich. Wynika to z faktu, że od infekcji HPV do rozwoju choroby nowotworowej mija zazwyczaj ok. 10 lat, więc szczyt zachorowań na raka szyjki macicy przypada na 30.–35. rok życia [25]. Brak niestety danych epidemiologicznych pozwalających ilościowo porównać te dwie grupy wiekowe.

Antykoncepcja dwuskładnikowa a gęstość tkanki kostnej

Należy zwrócić uwagę na fakt, że między okresem pokwitania a 25.–30. rokiem życia dochodzi do formowania się szczytowej masy kostnej (*peak bone mass density* – PBM) [26]. Prawidłowe stężenie hormonów steroidowych jajnika (estradiol, testosteron) ma kluczowe znaczenie dla formowania się optymalnej szczytowej gęstości tkanki kostnej. Część badań wykazuje, że stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji u młodych kobiet ma negatywny wpływ na gęstość tkanki kostnej, ponieważ może zaburzać formowanie się PBM [27].

Okres przedmenopauzalny wiąże się z fizjologicznym zmniejszeniem gęstości tkanki kostnej [28]. Istotne znaczenie ma odpowiedź na pytanie, jaki jest wpływ dwuskładnikowej antykoncepcji na gęstość tkanki kostnej u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Badanie z bazy Cochrane z 2009 r. analizowało 13 badań z randomizacją dotyczących stosowania antykoncepcji i ich potencjalnego wpływu na gęstość tkanki kostnej [29]. Większość z nich nie wykazywała wpływu dwuskładnikowej antykoncepcji na gęstość tkanki kostnej u kobiet po menopauzie. Analizowane badania nie dają odpowiedzi na pytanie, czy dwuskładnikowa antykoncepcja stosowana u kobiet w wieku przedmenopauzalnym powoduje wzrost ryzyka złamań. Ze względu na fakt, że analizowane badania różniły się pod względem metodologicznym opisana praca nie jest metaanalizą.

Badanie Allali i wsp. [30] nie wykazało znaczącej różnicy w gęstości mineralnej kości pomiędzy kobietami w okresie przedmenopauzalnym stosującymi DDA oraz kobietami w okresie przedmenopauzalnym, które nigdy nie stosowały takiej metody antykoncepcyjnej. W tej pierwszej grupie wykazano obniżony metabolizm kostny. Badanie obserwacyjne z 2005 r. nie wykazało obniżenia ryzyka złamań kostnych u kobiet w okresie przedmenopauzalnym, które poprzednio stosowały dwuskładnikową antykoncepcję [31]. Niestety, w bada-

niu tym nie uwzględniono analizy, w jakim wieku kobiety stosowały antykoncepcję.

Korzyści antykoncepcji dwuskładnikowej

Zaburzenia cyklu, objawy wypadowe

W okresie przedmenopauzalnym często występują zaburzenia cyklu oraz okresowo mogą pojawiać się objawy zaburzeń naczynioruchowych (uderzenia gorąca, zlewne poty). Cykliczne, sekwencyjne przyjmowanie preparatów estrogenowo-progesteronowych pozwala kontrolować cykl miesięczkowy. W badaniu kobiet z nieregularnymi obfitymi krwawieniami zastosowanie DDA spowodowało regulację cyklu i zmniejszenie ilości traconej krwi [32]. Badania nad zastosowaniem etynyloestradolu w leczeniu objawów naczynioruchowych są nieliczne, lecz większość z nich dowodzi poprawy w tym zakresie przy stosowaniu DDA. W jednym z doświadczeń zastosowanie DDA z 30 µg etynyloestradolu powodowało ustąpienie objawów wypadowych u 90% badanych kobiet po 2 miesiącach (40% w grupie placebo) [33].

Rak jajnika

Badania epidemiologiczne wskazują, że rak jajnika rozwija się najczęściej u kobiet po 60. roku życia, ale ryzyko u kobiet w wieku przedmenopauzalnym jest wyższe niż dla kobiet młodszych [34]. Dla kobiet w 40.–50. roku życia ochrona przed rakiem jajnika wynikająca ze stosowania DDA jest więc ogromną korzyścią. Z przeprowadzonych bardzo licznych badań, wynika że DDA wykazuje umiarkowany i skorelowany z czasem stosowania efekt ochronny przed tym nowotworem. Metaanaliza ok. 45 badań retrospektywnych (z grupą badaną ponad 23 000 kobiet) wykazała zmniejszenie ryzyka o ok. 40% w stosunku do populacji ogólnej, przy stosowaniu DDA przez 5–10 lat (RR 0,42; 95% CI 0,36–0,49) oraz o nawet 60% (RR 0,42; 95% CI 0,36–0,49), gdy terapia była prowadzona przez 15 lat lub dłużej [35]. Bez względu na zmniejszenie ryzyka rozpoznania raka jajnika u kobiet przed 75. rokiem życia dla kobiet stosujących DDA przez co najmniej 10 lat wynosi 0,8–1,2 na 100 leczonych [35]. Zmniejszenie ryzyka rozwoju raka jajnika przez antykoncepcję utrzymuje się bardzo długo (do 30 lat) po zaprzestaniu jej stosowania. Ochronny efekt działania antykoncepcji hormonalnej stwierdzono dla wszystkich typów histologicznych tego nowotworu, choć dla raka śluzowego jest zdecydowanie słabszy [36].

Rak endometrium

Sekwencyjne lub ciągłe stosowanie dwuskładnikowej terapii hormonalnej zapewnia regularne utrzymanie cyklicznych przemian w błonie śluzowej macicy, co z kolei

przyczynia się do spadku ryzyka rozwoju nowotworów endometrium. To zjawisko patofizjologiczne znajduje swoje odbicie w badaniach epidemiologicznych dotyczących występowania tego nowotworu. Spadek ryzyka przy stosowaniu DDA ma podobny charakter jak w przypadku raka jajnika i nasila się z długością stosowania preparatu [37].

Progesteronowa antykoncepcja hormonalna

Minitabletki gestagenne

Minitabletki gestagenne zawierają małe dawki gestagenów – od 0,35 mg noretysteronu lub 0,030–0,075 mg dezogestrelu. Działanie antykoncepcyjne polega przede wszystkim na zmianie charakteru śluzu szyjkowego i wpływie na endometrium, ponieważ nie dochodzi do stałego tłumienia gonadotropin. Skuteczność tej metody wynosi 1,1–9,6/100 kobiet/rok. Skuteczność jest mniejsza u młodszych kobiet (3,1/100 kobiet/rok), w porównaniu z pacjentkami po 40. roku życia (0,3/100 kobiet/rok). Minitabletki gestagenne odznaczają się niemal 100-procentową skutecznością u kobiet w okresie laktacji i pacjentek po 40. roku życia. Stanowią korzystną alternatywę u kobiet mających przeciwwskazania do stosowania estrogenów oraz zgłaszających zmniejszone libido w trakcie stosowania OC, czego przyczyną jest prawdopodobnie zmniejszone stężenie estrogenów. Głównym problemem klinicznym przy stosowaniu tej metody jest nieregularność krwawień miesięczkowych i rozwój trądziku [4].

Implanty

Ten sposób antykoncepcji jest znany od ponad 30 lat, lecz z powodów technicznych obarczony był szeregiem działań niepożądanych. Mechanizm działania różni się od OC, ponieważ implanty nie zawierają estrogenów. Uwalniając małe dawki progesteronu, przyczyniały się do powstawania torbieli jajnika z powodu braku całkowitego zahamowania wzrostu pęcherzyka dominującego. Norplant II zawiera system dwóch pręcików o długości 4 cm, uwalniający w ciągu 3 lat 150 mg lewonorgestrelu [4].

Przedstawicielem nowej generacji implantów jest Implanone – cechuje się mniejszą ilością objawów ubocznych. Jest to pojedynczy, elastyczny pręcik o długości 4 cm, zawierający 68 mg 3-ketodezogestrelu (etonogestrel). Początkowo uwalnia 67 µg hormonu dziennie, a po 2 latach ilość zmniejsza się do 30 µg dziennie. Po 3 latach urządzenie powinno być usunięte. Współczynnik Pearl wynosi 0,01 [38].

Iniekcje antykoncepcyjne

Octan medroksyprogesteronu (MPA) jest dostępny w Europie od lat 60. XX w., w USA zarejestrowany od

1992 r. Podawany co 3 miesiące domięśniowo w dawce 150 mg. Wskaźnik niepowodzeń w pierwszym roku stosowania wynosi 0,3% [39].

Antykoncepcja wewnątrzmaciczna

Obecnie uważa się, że działanie IUD polega na wytwarzaniu plemnikobójczego środowiska wewnątrzmacicznego (tzw. jałowa odpowiedź zapalna). Prototyp IUD znany był na początku XX w. jako tzw. pierścień Grafenberga. Udoskonalony przez Japończyka Ota, zbudowany został z posrebrzanego i pozłacanego rdzenia. Nowoczesny kształt IUD uzyskano w latach 60. i 70. Opracowano IUD z zastosowaniem miedzi w kształcie litery T. Skuteczność IUD wynosi 0,5–0,8%. Najbardziej niezawodną metodą antykoncepcji dopochwowej jest wkładka uwalniająca lewonorgestrel (Mirena firmy Bayer). Początkowo uwalnia się 20 µg lewonorgestrelu dziennie, a po 5 latach ilość wydzielanego hormonu zmniejsza się o połowę [40].

Ryzyko antykoncepcji progesteronowej

Choroby sercowo-naczyniowe

Ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych podczas stosowania antykoncepcji progesteronowej związane jest głównie z hipolestrogenizmem i zmniejszeniem stężeń lipoprotein o wysokiej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL).

Uważa się, że ogólny wzrost ryzyka nie jest znaczący w odniesieniu do nadciśnienia tętniczego, zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu. Odnosi się to zarówno do minitabletki gestagennej, jak i implantów podskórnych uwalniających etonogestrel. Podobnie antykoncepcja z MPA nie zwiększa istotnie ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych, choć należy zachować ostrożność u kobiet z licznymi czynnikami ryzyka [41].

Nie wykazano niekorzystnych efektów metabolicznych bądź zwiększonej częstości incydentów wieńcowych u kobiet stosujących hormonalną IUD [42].

Choroby nowotworowe

Dane na temat wpływu minitabletki gestagennej na ryzyko rozwoju raka sutka są dość ubogie, ale dostępne źródła wskazują, że ryzyko rozwoju nowotworu jest porównywalne jak przy stosowaniu DDA [43]. Podobnie nieliczne istniejące publikacje wskazują na nieznaczny wzrost zachorowań na ten nowotwór przy stosowaniu MPA [21]. Bezpieczną pod względem rozwoju raka sutka opcją wydaje się natomiast stosowanie IUD wydzielającej hormony [44].

Stosowanie antykoncepcji opartej na gestagenach, która hamuje owulację, powinno teoretycznie chronić

przed rozwojem raka jajnika. Brak jednak wiarygodnych danych naukowych pozwalających sprawdzić tę hipotezę.

Gęstość mineralna kości

Badania nie wykazały negatywnego wpływu niskodawkowej antykoncepcji zawierającej tylko progestagenu na gęstość tkanki kostnej [45].

Natomiast większość badań wykazała, że stosowanie MPA w formie depot powoduje zmniejszenie gęstości tkanki kostnej [46]. Stosowanie MPA może prowadzić do wystąpienia osteoporozy. W 2004 r. Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) zaleciła konieczność dodania do opakowań MPA informacji ostrzegającej o zwiększonym ryzyku utraty gęstości tkanki kostnej przy stosowaniu tego leku [47]. Wyniki przeprowadzonych badań nie pokazują natomiast wzrostu ryzyka złamań u kobiet w okresie przedmenopauzalnym stosujących MPA [48]. Brak jednoznacznych danych, czy i po jakim czasie od odstawienia MPA może dochodzić do ustąpienia negatywnego wpływu na gęstość mineralną kości [49]. Stosowania MPA powinny unikać pacjentki z dodatkowymi czynnikami ryzyka takimi jak palenie tytoniu, niski wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), występowanie osteoporozy w wywiadzie.

Podsumowanie

Kryteria wyboru antykoncepcji Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) jasno definiują przeciwwskazania do dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej (tab. I) [42]. Na liście tej nie znajduje się okres przedmenopauzalny. Podobnie zalecenia

Tab. I. Przeciwwskazania do dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej według Światowej Organizacji Zdrowia [42]

Przeciwwskazania
trombofilia dziedziczna stwierdzona u pacjentki
epizod zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie
choroba naczyń wieńcowych lub krążenia mózgowego
niekontrolowane nadciśnienie
migrena z aurą
cukrzyca z chorobą naczyń obwodowych
palenie tytoniu powyżej 35. roku życia
rozpoznanie lub podejrzenie raka piersi
rozpoznanie lub podejrzenie nowotworu estrogenozależnego
krwawienie z dróg rodnych o nieznanej etiologii
łagodne lub złośliwe guzy wątroby, aktywna choroba wątroby, niewydolność wątroby
podejrzenie lub rozpoznanie ciąży

Centrum Kontroli Chorób i Prewencji nie wymieniają zaawansowanego wieku jako przeciwwskazania do antykoncepcji hormonalnej, wskazując, że w przypadku stosowania DDA u kobiet po 45. roku życia korzyści przewyższają ryzyko [50].

Dostępne dane naukowe nad bezpieczeństwem różnych postaci farmaceutycznych antykoncepcji hormonalnej nie były oparte na badaniach przeprowadzonych ściśle u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Ze względu na fakt, że dostępne są dane głównie dla kobiet we wczesnym wieku reprodukcyjnym, ich wyniki ekstrapoluje się na populację starszą. Tak jak podano niejednokrotnie w tekście, czynnik wieku jest często dodatkowym, obok samej antykoncepcji, czynnikiem ryzyka rozwoju niektórych chorób (sercowo-naczyniowych, raka piersi). Dlatego wciąż należy zachować dużą ostrożność w przepisywaniu hormonów w celach antykoncepcyjnych u kobiet starszych. Antykoncepcja hormonalna wydaje się bezpieczną opcją u szczupłych, niepalących kobiet nieobciążonych ciężkimi schorzeniami internistycznymi. Pozwala ona, obok zapobiegania ciąży, osiągnąć również poprawę w zakresie objawów klimakterium, regularności cyklu oraz ryzyka raka jajnika i endometrium.

U kobiet otyłych, palących, z nadciśnieniem tętniczym lub z zaburzeniami metabolicznymi należy raczej zastosować inne metody antykoncepcji. Z metod hormonalnych rozsądne wydają się preparaty oparte na samych gestagenach, szczególnie IUD. Poza tym zaleca się wkładkę metalową, metody barierowe lub sterylizację.

Piśmiennictwo

- Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, et al. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod* 2008; 23: 699-708.
- Weisberg E, Bateson D, Read C, et al. Fertility control? Middle-aged Australian women's retrospective reports of their pregnancies. *Aust N Z J Public Health* 2008; 32: 390-2.
- de Irala J, Osorio A, Carlos S, Lopez-del Burgo C. Choice of birth control methods among European women and the role of partners and providers. *Contraception* 2011; 84: 558-64.
- Speroff L, Fritz A. *Marc Oral contraception. Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 2006; p. 995-1002.
- Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 585-93.
- WHO. WHO Technical Report No. 877. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: report of a WHO Scientific Group. Geneva: WHO Scientific Group on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception; 1998.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA-case control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
- Klipping C, Duijkers I, Parke S, et al. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D* 2011; 11: 159-70
- Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukka K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 444-57.
- Herings RM, Urquhart J, Leufkens HG. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. *Lancet* 1999; 354: 127-8.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 131-4.
- Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. The relationship between lifestyle factors and venous thromboembolism among women: a report from the MISS study. *Br J Haematol* 2009; 144: 234-40.
- Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003; 68: 11-7.
- Special programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP). Cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives. UNDP/UNPA/WHO/World Bank Progress in Human Reproduction Research 1998 no 46.
- Croft P, Hannaford P. Risk factors for acute myocardial infarction in women. *BMJ* 1989; 298: 674.
- Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72-8.
- 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.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda: National Cancer Institute; 2012.
- Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 635-48.
- Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1290-302.
- 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
- Ballard-Barbash R, Taplin SH, Yankaskas BC, et al. Breast Cancer Surveillance Consortium: a national mammography screening and outcomes database. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1001-8.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Appleby P, Beral V, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370: 1609-21.
- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085-92.
- Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, et al. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer* 2007; 7: 164.
- Clarke BL, Khosla S. Female reproductive system and bones. *Arch Biochem Biophys* 2010; 503: 118-28.
- Ziglar S, Hunter TS. The effect of hormonal oral contraception on acquisition of peak bone mineral density of adolescents and young women. *J Pharm Pract* 2012; 25: 331-40.
- Park KH, Song CH. Bone mineral density in premenopausal anovulatory women. *J Obstet Gynaecol* 1995; 21: 89-97.
- Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006033.
- Allali F, El Mansouri L, Abourazzak Fz, et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women. *BMC Womens Health* 2009; 9: 31.
- 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.
- Pertyński T, Stachowiak G. Niskodawkowa, dwuskładnikowa doustna antykoncepcja u kobiet w okresie pre- i około menopauzalnym. *Przegl Menopauz* 2006; 4: 257-64.

33. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. *Climacteric* 2001; 4: 58-74.
34. Reade C, Elit L. Trends in gynecologic cancer care in North America. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39: 107-29.
35. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371: 303-14.
36. La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15: 117-24.
37. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987; 257: 796-800.
38. Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* 2005; 71: 319-26.
39. Jain J, Dutton C, Nicosia A, et al. Pharmacokinetics, ovulation suppression and return to ovulation following a lower dose subcutaneous formulation of Depo-Provera. *Contraception* 2004; 70: 11-8.
40. Sobczuk A, Pertyński T. Niskodawkowa tabletkowa antykoncepcyjna zawierająca gestoden czy wkładka wewnątrzmaciczna u kobiet w okresie okotomenopauzalnym? Satysfakcja, wpływ na endometrium i profil krwawień. *Przegl Menopauz*; 2006; 5: 311-6.
41. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: WHO; 2010.
42. Kayikcioglu F, Gunes M, Ozdegirmenci O, Haberal A. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on glucose and lipid metabolism: a 1-year follow-up study. *Contraception* 2006; 73: 528-31.
43. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, et al. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1375-81.
44. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 813-7.
45. Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* 2006; 73: 470-87.
46. Kunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate for contraception. In: Rose BD, editor. *UpToDate*. Wellesley: UpToDate; 2008.
47. Isley MM, Kaunitz AM. Update on hormonal contraception and bone density. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 93-106.
48. Beksinska ME, Smit JA, Kleinschmidt I, et al. Bone mineral density in women aged 40-49 years using depot-medroxyprogesterone acetate, norethisterone enanthate or combined oral contraceptives for contraception. *Contraception* 2005; 71: 170-5.
49. Clark MK, Sowers M, Levy B, Nichols S. Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2006; 86: 1466-74.
50. Curtis KM, Tepper NK, Marchbanks PA. Putting risk into perspective: the US medical eligibility criteria for contraceptive use. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 119-25.