Niskodawkowa tabletka antykoncepcyjna zawierająca gestoden czy wkładka wewnątrzmaciczna u kobiet w okresie okołomenopauzalnym? Satysfakcja, wpływ na endometrium i profil krwawień

Low dose contraceptive pill containing gestoden or intrauterinal contraceptive device in perimenopausal women? Satisfaction, influence on endometrium and bleeding profile

Anna Sobczuk, Tomasz Pertyński

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

Przegląd Menopauzalny 2006; 5: 311–316

Streszczenie

Dobór właściwej metody antykoncepcji dla kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest znacznie trudniejszy niż u kobiet młodych. Wdrożenie doustnej antykoncepcji hormonalnej w premenopauzie, podobnie jak każda interwencja farmakologiczna, powinno być poprzedzone oszacowaniem relacji korzyści do ryzyka. Kobietom palącym papierosy, otyłym, z nadciśnieniem, obarczonym podwyższonym ryzykiem zakrzepicy, obciążonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca poleca się stosowanie wewnątrzmacicznej wkładki antykoncepcyjnej (IUCD) zamiast doustnej antykoncepcji hormonalnej (DTA). Celem pracy jest porównanie dwóch metod antykoncepcji stosowanych u kobiet aktywnych seksualnie w okresie perimenopauzy, z przedłużającymi się krwawieniami miesięcznymi. Badano 2 grupy kobiet: stosujące DTA oraz IUCD zawierającą lewonorgestrel (LNG).

Bezpieczeństwo, skuteczność i zadowolenie z wybranej metody antykoncepcji ocenialiśmy, analizując takie parametry, jak: grubość endometrium, regularność, czas trwania i nasilenie krwawień, poziom hemoglobiny, masę ciała przed terapią i po 6 mies. oraz występowanie objawów niepożądanych, jak: bóle głowy, tkliwość i napięcie piersi, bóle i wzdęcia brzucha. W badaniu wzięło udział 50 kobiet, 35 stosowało dwuskładnikową tabletkę antykoncepcyjną zawierającą gestoden, 15 kobiet IUCD uwalniającą LNG.

Wnioski: Stosowanie dwuskładnikowych tabletek antykoncepcji hormonalnej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym korzystnie wpływa na profil krwawień i wydaje się bezpieczną metodą u kobiet niepalących. Alternatywą może być stosowanie IUCD z lewonorgestrelem, gdyż skraca nasilenie i czas trwania krwawień miesięcznych i jest dobrze tolerowana przez kobiety w okresie perimenopauzy.

Słowa kluczowe: niskodawkowa antykoncepcja doustna, wkładka wewnątrzmaciczna, wiek okołomenopauzalny

Summary

Selection of proper method of contraception for women in perimenopausal age is much more difficult than in young women. Introduction of oral hormonal contraception in premenopause like any other farmacological interference should be correlated with benefits-risks evaluation. Women who should not apply oral contraception (smokers, obese, with hypertension, with high risk of thrombosis or ischaemic disease) are recommended to use IUCD (intrauterinal contraceptive device). The aim of this study is a comparison of 2 contraceptive methods used by sexually active women in perimenopausal age with prolonged menorrhoea. Two groups were considered: women using low-dose oral contraceptive pill (OCP) and women using IUCD containing levonorgestrel.

The safety, effectiveness and general satisfaction of both methods were evaluated judging: endometrium thickness, regularity, duration and intensity of menorrhoea; level of Hb, weight at the beginning of study and after 6 months and occurrence of undesired effects such as headaches, breast tenderness and tension or pain/ distention of the abdomen. 50 women participated in the study, 35 chose OCP containing gestoden, 15 preferred insertion of IUCD releasing levonorgestrel.

Adres do korespondencji:
dr n. med. **Anna Sobczuk**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 289, 93-338 Łódź, tel. +48 42 271 15 07, e-mail: ansob@interia. pl

Conclusion: employment of two-component hormonal contraceptive pill in perimenopausal women benefits the profile of menstruation and seems to be a safe method in non-smokers. IUCD with levonorgestrel can be applied as an alternative for it reduces intensity and duration of menorrhoea and is well tolerated by perimenopausal women.

Key words: low dose oral contraception, IUCD, perimenopausal age

W ostatnich latach ukazało się kilka doniesień naukowych wytyczających nowe trendy w antykoncepcji hormonalnej, między innymi prace dotyczące zastosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Sytuacja hormonalna kobiet po ukończeniu 35. roku życia zmienia się, stopniowo rośnie liczba cykli bezowulacyjnych [1]. Częstość występowania cykli bezowulacyjnych gwałtownie rośnie w ciągu ostatnich 2 do 8 lat przed menopauzą. Według Bongaraartsa prawdopodobieństwo wystąpienia cyklu bezowulacyjnego u kobiety w wieku 40 lat wynosi 23–40%, podczas gdy w wieku 45 lat 40–80% [2]. Oznacza to, że u kobiety w 45. roku życia prawdopodobieństwo wystąpienia jajeczkowania może wynosić zarówno 22%, jak i 60%. Ponieważ płodność kobiet w tym okresie życia jest mało przewidywalna, stosowanie naturalnych metod antykoncepcji często jest zawodne.

Dobór właściwej metody antykoncepcji dla kobiet w wieku okołomenopauzalnym jest znacznie trudniejszy niż u kobiet młodych [3]. Z jednej strony częściej występują w tym wieku różnego typu schorzenia dyskwalifikujące poszczególne metody antykoncepcji, z drugiej strony ciąża u kobiet w tym wieku może stanowić poważne zagrożenie dla ich zdrowia (większe ryzyko wad wrodzonych, straty ciąży, powikłań położniczych dotyczących matki oraz dziecka). Poród u kobiet w wieku okołomenopauzalnym wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością zarówno matek, jak i noworodków [4]. Kobiety w okresie okołomenopauzalnym potrzebują więc bezpiecznej i skutecznej metody antykoncepcji.

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) zaleca kobietom w okresie perimenopauzy dwa zasadnicze sposoby antykoncepcji:

- doustną antykoncepcję w postaci dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej (DTA), ze wskazaniem na preparaty nisko- i średniodawkowe, zawierające progestageny drugiej lub trzeciej generacji oraz
- wewnątrzmaciczne wkładki antykoncepcyjne (ang. *intrauterine contraceptive device* – IUCD) uwalniające miedź lub LNG [5].

Wdrożenie DTA w premenopauzie, podobnie jak każda interwencja farmakologiczna, powinno być poprzedzone oszacowaniem relacji korzyści do ryzyka [6]. Po stronie korzyści antykoncepcji hormonalnej w wieku przedmenopauzalnym wymienia się obniżenie ryzyka występowania takich chorób/dolegliwości, jak: rak jajnika – o 40%, rak endometrium – o 40%, łagodne choroby sutka – o 40%, torbiele czynnościowe jajników – o 78%, mięśniaki macicy (po 5 latach stosowania DTA) – o 17%, stany zapalne w obrębie miednicy mniejszej – o 50%, obfite krwawienia miesiączkowe – o 50%, niedokrwistość z powodu krwotocznych miesiączek – o 50%, bolesne miesiączki – o 50%. Niektóre korzyści stosowania DTA rozciągają się w czasie, nawet wiele lat po zaprzestaniu jej stosowania – takim przykładem jest prewencyjny wpływ tabletki antykoncepcyjnej na ryzyko wystąpienia raka jajnika i raka endometrium [6, 7].

Dodatkowo stosowanie DTA w okresie okołomenopauzalnym redukuje ryzyko wystąpienia i nasilenia objawów typowych dla okresu przekwitania.

Zalecając DTA, należy uwzględnić możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Do najpoważniejszych należą: ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej: zakrzepica żył głębokich z zatorowością lub bez, zator tętniczy, zawał serca, udar mózgu. Wśród innych działań niepożądanych wymienia się wzrost ciśnienia tętniczego, nasilenie objawów kamicy pęcherzyka żółciowego, żółtaczkę cholestatyczną, depresję, zaburzenia tolerancji glukozy, dolegliwości jelitowe, spadek libido, tkliwość i napięcie piersi, nasilenie trądziku, łojotoku, łysienie androgenne, przyrost masy ciała, skłonność do grzybicy pochwy [6–8].

Zdaniem międzynarodowych ekspertów, wzrost ryzyka zapadalności i umieralności z powodu zawału serca, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i udaru mózgu u kobiet stosujących niskodawkową DTA nie zależy od wieku, lecz przede wszystkim od dawki i typu gestagenu [9, 10]. Można się więc spodziewać, że ryzyko wystąpienia tych powikłań u 45-letniej kobiety stosującej dwuskładnikową tabletkę antykoncepcyjną zawierającą 20 µg EE będzie takie samo, jak u nastolatki.

Zaobserwowano też, że częstość występowania takich objawów ubocznych, jak nieprawidłowe krwawienie z macicy, mastalgia, ból głowy czy nudności w niskodawkowej antykoncepcji u kobiet po 35. roku życia i u kobiet młodszych jest zbliżona [7, 11, 12].

Najwięcej obaw zarówno lekarzy, jak i kobiet w okresie menopauzy, budzi ryzyko raka piersi związane ze stosowaniem DTA. Brakuje doniesień na temat wpływu niskodawkowej tabletki zawierającej 20 µg EE na ryzyko rozwoju raka piersi. Wyniki badań eksperymentalnych i pośrednie dowody kliniczne wskazują, że zastosowanie minimalnej dawki estrogenu w premenopauzie może być bardziej bezpieczne dla sutka [11].

Niskoestrogenna DTA może być stosowana u niepalących kobiet w wieku premenopauzalnym, bowiem oferuje im szereg korzyści przy relatywnie niewielkim ryzyku działań niepożądanych. Palące kobiety w wie-

ku powyżej 35 lat, kobiety otyłe, z nadciśnieniem, obciążone ryzykiem choroby niedokrwiennej i ryzykiem zakrzepicy powinny unikać dwuskładnikowych tabletek hormonalnych. Korzystniejsza i bezpieczniejsza dla nich będzie IUCD. Kobietom z obfitymi krwawieniami miesięcznymi poleca się wkładkę wewnątrzmaciczną uwalniającą LNG. Ukazały się liczne prace oceniające przydatność i skuteczność wkładek z LNG w leczeniu i profilaktyce rozrostów endometrium u kobiet w okresie okołomenopauzalnym oraz protekcji endometrium w trakcie leczenia hormonalnego objawów klimakterycznych [3].

Cel pracy

Przedmiotem pracy jest porównanie skuteczności, tolerancji i satysfakcji z zastosowanej terapii u kobiet w wieku okołomenopauzalnym stosujących doustną niskodawkową tabletkę antykoncepcyjną zawierającą gestoden w porównaniu z pacjentkami stosującymi IUCD wydzielającą LNG, z uwzględnieniem wpływu wybranej terapii na grubość endometrium i nasilenie krwawień.

Materiał i metody

Grupa badana to 50 pacjentek w wieku 40–45 lat, aktywnych seksualnie, nieplanujących ciąży, które zgłosiły się do Poradni Menopauzy ICZMP z powodu zaburzeń cyklu miesiączkowego (z tendencją do przedłużających się i obfitych krwawień), bez patologii macicy (mięśniaki, polipy, niepodejrzany obraz endometrium), bez obciążeń kardiologicznych, nowotworowych, z negatywnym wywiadem w kierunku choroby zakrzepowo-zatorowej. Po dokładnym badaniu ginekologicznym, z badaniem cytologicznym, badaniem USG głowicą przezpochwową, po wykluczeniu ciąży, badanym zaproponowano dwie możliwości leczenia i antykoncepcji zarazem: dwuskładnikową tabletkę antykoncepcyjną zawierającą gestoden lub IUCD uwalniającą LNG. O przydziale do grup decydował lekarz wspólnie z pacjentką – uwzględniano chęć lub niechęć do stosowania antykoncepcji hormonalnej oraz akceptację i chęć lub niechęć do stosowania wewnątrzmacicznej wkładki antykoncepcyjnej (po wykluczeniu przeciwwskazań).

Grupa I – 35 kobiet z obfitymi, przedłużającymi się miesiączkami zakwalifikownych do stosowania DTA zawierających: 20 μg etynylestradiolu i 75 μg gestodenu (Harmonet)

Grupa II – 15 kobiet z obfitymi, przedłużającymi się krwawieniami miesięcznymi, obawiających się *hormonów* lub źle tolerujących DTA w przeszłości, którym założono IUCD uwalniającą 20 μg na dobę LNG (T-LNG-IUS Mirena). Wkładkę zakładano ambulatoryjnie, bez/lub po znieczuleniu miejscowym szyjki macicy 1% lignokainą.

Bezpieczeństwo i skuteczność obydwu metod oceniliśmy, analizując takie parametry, jak:
- grubość endometrium przed i po 6 mies. leczenia,
- masa ciała (przyrost),
- bóle głowy,
- tkliwość, napięcie piersi,
- uczucie pełności, wzdęcia brzucha,
- regularność, czas trwania i nasilenie krwawień (skala 1–5),
- poziom hemoglobiny (Hb),
- inne zdarzenia niepożądane (ciąża).

Krwawienia oceniano na podstawie dzienniczka, w którym pacjentki zapisywały regularność, czas trwania i nasilenie krwawienia. Wszelkie krwawienia czy plamienia występujące między 1.–21. dniem nazwano krwawieniami międzymiesiączkowymi (BBS).

Satysfakcję, zadowolenie z wybranej metody, oceniano na podstawie pytań ankietowych zadawanych podczas kolejnych wizyt (2–3). Pytania ankietowe dotyczyły:
1) ogólnej satysfakcji z wybranej metody leczenia (bardzo zadowolona, zadowolona, nie mam zdania, niezadowolona, rozczarowana),
2) dobrostanu fizycznego w porównaniu z okresem przed leczeniem (dużo lepszy, trochę lepszy, taki sam, trochę gorszy, dużo gorszy),
3) dobrostanu psychicznego (dużo lepszy, trochę lepszy, taki sam, trochę gorszy, dużo gorszy).

Wyniki

W badaniu wzięło udział 50 kobiet, 35 z nich stosowało DTA (Harmonet 1x dziennie 1 tabletka przez 21 dni); 15 kobietom złożono IUCD uwalniającą 20 μg LNG na dobę (Mirena). Zastosowano tabletki z gestodenem z uwagi na jego silny wpływ na transformację endometrium (działanie progestagenne i antyestrogenowe).

Średni wiek badanych kobiet wynosił 44,2 lat. Średnia wieku i średnia masa ciała (BMI) w obydwu grupach były zbliżone. Blisko 50% stosujących aktualnie DTA stosowało już antykoncepcję hormonalną. W grupie kobiet z IUCD mniej niż 1/3 stosowała wcześniej DTA.

Tab. I. Charakterystyka badanych grup: stosujących dwuskładnikową tabletkę antykoncepcyjną i wkładkę antykoncepcyjną z lewonorgestrelem

Grupa badana	DTA N=35	IUCD N=15
BMI	27,1	28,3
wiek (średni – lata)	43,1	44,3
wcześniej stosowała DTA	18	3
palenie papierosów	0	7

Tab. II. Grubość endometrium, nasilenie i czas trwania krwawień miesięcznych

Badana grupa	DTA		IUCD	
	przed*	po	przed	po
BMI – średnio (kg/m^2)	26,6	26,7	27,2	27,3
grubość endometrium (mm)	7,5	6,2	8,1	4,9
poziom hemoglobiny (średnio w g%)	11,7	12,1	11,9	13,2
krwawienia międzymiesiączkowe (%)	17,2	8,6	13,3	26,6
nasilenie krwawień (skala 0–5 pkt)	4,5	2,2	4,7	1,9
średni czas trwania krwawień (dni)	6,4	3,6	6,0	1,5
razem	35	33	15	14

** przed i po 6 mies. leczenia*

Porównywaliśmy czas trwania i nasilenie krwawień miesięcznych, występowanie BBS. W grupie stosującej IUCD z LNG zaobserwowaliśmy wyraźne skrócenie czasu trwania krwawień (z 6 dni do 1,5 dnia) i mniej obfite lub wręcz brak krwawień miesięcznych, ale częściej, szczególnie w pierwszych 3 mies. pojawiały się BBS. W grupie stosującej DTA średni czas trwania oraz natężenie krwawień zmniejszyły się o blisko 50%, rzadziej występowały BBS (6 *vs* 3). Grubość endometrium przed i po 6 mies. leczenia była zbliżona w obydwu grupach. W istotny sposób zmniejszyła się grubość endometrium u kobiet noszących IUCD. W obydwu grupach wzrósł poziom hemoglobiny.

W grupie kobiet stosujących DTA zrezygnowały z leczenia: jedna po 8 tyg. z powodu migreny, druga z powodu dużej bolesności piersi i przybierania na wadze po 6 tyg. W grupie noszącej wkładkę z LNG jedna pacjentka zrezygnowała z leczenia po 7 tyg. terapii z powodu nasilenia objawów trądziku i przetłuszczania włosów.

Najczęściej zgłaszaną dolegliwością były bóle głowy (w obydwu grupach) oraz tkliwość i napięcie piersi, w grupie przyjmujących DTA częściej występowały wzdęcia brzucha i uczucie pełności. Częstość występowania wszystkich nowych objawów ubocznych nie różniła się w sposób istotny w obydwu grupach (17,1% *vs* 20%). W żadnej grupie nie odnotowano przypadku ciąży.

Pacjentki stosujące DTA lepiej oceniały swoje samopoczucie (dobrostan psychiczny i fizyczny) niż stosujące IUCD. Zastosowanie DTA mogło mieć wpływ na nasilenie objawów związanych z menopauzą. Pacjentki z obydwu grup oceniły wybraną metodę antykoncepcji jako wysoce satysfakcjonującą.

Tab. III. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (w procentach)

Badana grupa	DTA		IUCD	
	przed leczeniem	po 6 mies. leczenia	przed leczeniem	po 6 mies. leczenia
tkliwość, napięcie piersi	7	3	4	3
przyrost masy ciała >2 kg	–	5	–	2
bóle głowy	6	5	3	3
nudności	0	2	0	0
wzdęcia, uczucie pełności	4	7	2	3

** przed i po 6 mies. leczenia*

Tab. IV. Ocena satysfakcji z wybranej metody antykoncepcji (w procentach)

Badana grupa	DTA	IUCD
zadowolenie	82,9	80
poprawa dobrostanu psychicznego	27,4	15,7
poprawa dobrostanu fizycznego	25,1	16,4

Dyskusja

Aktywna seksualnie kobieta w okresie menopauzy potrzebuje skutecznej i bezpiecznej antykoncepcji. Trzeba pomóc pacjentce w wyborze najlepszej dla niej metody antykoncepcji, przedstawić bezstronne informacje na temat medycznego ryzyka i potencjalnych konsekwencji wybranej metody, uwzględniając nie tylko wskazania bądź przeciwwskazania medyczne, ale także oczekiwania, styl życia, aktywność seksualną, preferowane wartości. W Polsce odsetek kobiet stosujących antykoncepcję jest ciągle bardzo niski. W Europie największy odsetek kobiet w wieku okołomenopauzalnym stosujących DTA notuje się w Niemczech (19%) i Francji (10%), podczas gdy w Wielkiej Brytanii jest to zaledwie 3%, a we Włoszech mniej niż 1% [6] – w Stanach Zjednoczonych do 16% vs 25% kobiet w wieku rozrodczym [6].

Głównym mechanizmem działania DTA jest efekt centralnego hamowania podwzgórzowych czynników uwalniających oraz gonadotropin przysadkowych (LH, FSH), w wyniku czego nie dochodzi do owulacji. Dodatkowo progestagen zawarty w tabletkach antykoncepcyjnych czy wkładce antykoncepcyjnej oddziaływuje bezpośrednio na endometrium, przyspieszając jego transformację sekrecyjną (błona śluzowa macicy staje się cienka, gruczoły endometrium drobne, zniekształcone, niezdolne do produkcji odpowiednich ilości śluzu – brak warunków do zagnieżdżenia blastocysty).

W przeprowadzonym badaniu wybraliśmy tabletki zawierające 75 μg gestodenu, z uwagi na jego silny wpływ na transformację endometrium (działanie progestagenne i antyestrogenowe). Gestoden nie jest prolekiem i jest absorbowany bez modyfikacji, więc jego biodostępność wynosi blisko 100% [15]. U kobiet w okresie okołomenopauzalnym, szczególnie z obfitymi, przedłużającymi się krwawieniami, bardzo ważne jest ochronne działanie progestagenów na błonę śluzową macicy i zapobieganie niekontrolowanej proliferacji oraz patologicznym rozrostom endometrium. Powszechnie wiadomo, że im większe powinowactwo progestagenu do receptora progesteronowego, tym mniejsza dawka leku potrzebna jest do uzyskania pożądanego efektu klinicznego. Gestoden ma bardzo wysokie powinowactwo do receptora progesteronowego i jest bardzo skuteczny w regulacji krwawień. Opublikowano już prace na temat nowych tabletek antykoncepcyjnych z ultraniską dawką, zawierających 60 μg gestodenu i 15 μg etinylestradiolu [16].

Ciągłe modyfikowanie składu tabletki, zmiana dawki estrogenu i rodzaju progestagenu ma na celu zwiększenie bezpieczeństwa jej stosowania, zminimalizowanie działań niepożądanych. Wszystkie kombinacje DTA o małej dawce estrogenu są dla niepalących kobiet bez czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego całkowicie bezpieczne [14]. Potwierdziło to również nasze badanie. Tylko 2 kobiety zrezygnowały z DTA, pozostałe oceniły poprawę swojego dobrostanu fizycznego i psychicznego na blisko 30%. Najistotniejszym zagrożeniem związanym ze stosowaniem DTA jest możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. W badanej grupie 35 kobiet nie stwierdziliśmy powikłań zakrzepowych. W naszym badaniu nie znaleźliśmy istotnej różnicy w satysfakcji ze stosowanej metody antykoncepcji ani skuteczności. DTA znacznie zmniejsza (o 80%) częstość występowania zaburzeń miesiączkowania, poprawia rytm krwawień, natomiast IUCD z LNG zmniejsza czas trwania krwawienia ponad 3-krotnie, z 6 dni do 1,5 dnia. Po 6 mies. stosowania IUCD z LNG grubość endometrium w badanej grupie zmniejszyła się aż o 60%. Dzienna dawka LNG wydalana w czasie noszenia wkładki jest mniejsza niż w dwuskładnikowych tabletkach antykoncepcyjnych, a jego poziom w surowicy krwi jest ok. 100 razy niższy niż przy DTA, ale wystarczająco wysoki, by wywierać wpływ na produkcję estradiolu i funkcję ciałka żółtego.

Niskoestrogenna DTA może być stosowana u wielu niepalących kobiet w wieku premenopauzalnym, oferuje im szereg korzyści przy relatywnie niewielkim ryzyku działań niepożądanych. Kobiety palące papierosy po skończeniu 35. roku życia powinny unikać dwuskładnikowych tabletek hormonalnych. Dla nich korzystniejszą i bezpieczniejszą metodą będzie zastosowanie IUCD wydzielającej LNG. Stosowanie bezpiecznej antykoncepcji u kobiet w wieku okołomenopauzalnym zmniejsza koszty opieki zdrowotnej i ryzyko powikłań związanych z niepożądaną ciążą.

Wnioski

Stosowanie dwuskładnikowych tabletek antykoncepcji hormonalnej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym korzystnie wpływa na profil krwawień i wydaje się bezpieczną metodą antykoncepcji u kobiet niepalących.

Alternatywą dla kobiet palących, które ukończyły 35. rok życia, może być stosowanie IUCD wydzielającej LNG, ponieważ równie skutecznie skraca nasilenie i czas trwania krwawień miesięcznych i jest dobrze tolerowana.

Piśmiennictwo

1. Wallach EE. Płodność po 35 rż: aktualny stan wiedzy. Gin po Dyplomie 2000; 2: 10-20.

2. Bongaarts J. Infertility and age: not so uresolved: a reply. Fam Plann Perspect 1982; 14: 289-90.
3. Wildemeersch D, Schacht E, Wildemeersch P. Performance and acceptability of intrauterine release of levonorgestrel with a miniature delivery system for hormonal substitution therapy, contraception and treatment in peri and postmenopausal women. Maturitas 2003; 44: 237-45.
4. Panchal S, Arria AM, Labhsetwar SA. Maternal mortality during hospital admission for delivery: a retrospective analisis using a statemaintained database. Anesth Analg 2001; 93 134-41.
5. Rekomendacje PTG w sprawie antykoncepcji. Gin Prakt 2005.
6. Drife JO. The Benefits and Risks of Oral Contraceptives Today. The Parthenon Publishing Group, London, New York 1996.
7. Paszkowski T. Tolerancja niskodawkowej antykoncepcji hormonalnej u kobiet po 35. roku życia. Gin Prak 2001; 5: 1-3.
8. International consensus on combination of OC and cardiovascular disease. Pol J Gynecol Invest 2000; 2: 107-14.
9. Schwingl PJ, Shelton J. Modeled estimates of myocardial infarctionand venous thromboembolic diseasein usersof second and third generation oral contraceptives. Contracepion 1997; 55:125-9.
10. Serfaty D, Vree M. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol and either 150 micrograms desogestrel or 75 micrograms gestodene. Eur J Contracept Reprod Health Care 1998; 3: 179-89.
11. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl Med 2002; 346:2025-32.
12. Sonnenberg FA, Burkman RT, Hagert CG, et al. Koszty oraz wypadkowy wpływ na zdrowie różnych metod antykoncepcji. Contraception 2004; 69:447-59
13. Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. Jama 2001; 285: 2347-54
14. Thorneycroft IH. Contraception in women older than 40 years of age. Obstet Gynecol Clin North Am 1993; 20:273-8.
15. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Clasification and pharmacology of progestins. Maturitas 2003; 46 (Suppl 1): S7-S16.
16. Barbosa IC, Filho CI, Faggion D Jr, Baracat EC. Prospective, open-label, noncomparative study to assess cycle control, safety and acceptability of a new oral contraceptive containing gestodene 60 microg and ethinylestradiol 15 microg (Minesse). Contaception, 2006; 73 (1): 30-3. Epub 2005