

## Pozaantykonceptyjne korzyści doustnej antykoncepcji

### *Noncontraceptive benefits of oral contraception*

Małgorzata Sobstyl, Dorota Robak-Chotubek, Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2007; 3: 180–184

#### Wstęp

Doustne tabletki antykoncepcyjne jako jedna z form planowania rodziny umożliwiają podejmowanie decyzji o posiadaniu potomstwa w warunkach optymalnych dla dziecka i rodziny. Regulacja poczęć ma pozytywny wpływ na związki emocjonalne w rodzinie, zdrowie kobiety i współżycie płciowe. Idealna metoda antykoncepcyjna powinna być całkowicie bezpieczna i skuteczna, łatwa i wygodna w stosowaniu oraz dawać możliwość szybkiego powrotu płodności po jej odstawieniu. Ponadto zwraca się coraz większą uwagę na pozaantykonceptyjne właściwości doustnych tabletek hormonalnych. Pacjentki zgłaszające się do ginekologa po antykoncepcję hormonalną często oczekują oprócz skutecznej antykoncepcji również pozytywnego wpływu na ich dolegliwości, takie jak nadmierne owłosienie, trądzik, czy ból związany z cyklem miesiączkowym.

#### Doustna tabletki antykoncepcyjna

Początki antykoncepcji hormonalnej to odkrycie roli hormonów płciowych – estrogenów i progesteronu w regulacji cyklu menstruacyjnego, poczęcia i ciąży. W 1959 r. w USA wprowadzono do powszechnego stosowania pierwszy antykoncepcyjny środek hormonalny – Enovid. Od tego czasu obserwuje się stałą ewolucję antykoncepcji hormonalnej. Zmierzana ona w kierunku zmniejszenia dawek podawanych estrogenów i progestagenów, w celu ograniczenia występowania objawów niepożądanych. Ponadto wprowadza nowe progestageny z grupy 17-hydroksy-progesteronu i 19-nortestosteronu, wykorzystując ich większą selektywność i właściwości pozaantykonceptyjne. Pochodne 19-nortestosteronu zachowują pewien stopień działania androgennego. Znajomość androgenności poszczególnych progestagenów ma duże znaczenie przy indywidualnym wyborze leku. Osiągnięciem ostatnich lat było pojawienie się pochodnej spiroinolaktanu – drospirenonu [1]. Jest to związek pod względem aktywności biologicznej najbardziej zbliżony do progesteronu ze wszystkich znanych progestagenów. Wykazuje on ponadto działanie antagonistyczne do receptora aldosteronowego, co w konsekwencji nasila wydalanie jonów sodu z organizmu, zapobiegając retencji wody w organizmie kobiety.

#### Udowodnione korzystne działanie DTA

##### *Dysmenorrhea*

Pierwotne bolesne miesiączkowanie (*dysmenorrhea*) definiowane jest jako silny ból w podbrzuszu w czasie miesiączki, przy nieobecności innych schorzeń w miednicy mniejszej, takich jak stany zapalne, endometrioza, mięśniaki, wady rozwojowe macicy, pochwy. Mogą towarzyszyć mu nudności, wymioty, biegunki i osłabienie [2]. *Dysmenorrhea* dotyczy prawie 40% dorosłych kobiet, w tym ok. 10% zgłasza obecność dolegliwości w czasie 1–3 dni w cyklu [3]. Badania Hendrixa i wsp. [4] były przeprowadzone na grupie kobiet w podobnym wieku, z niewielką różnicą w BMI i o podobnej przeszłości ginekologicznej. Podając niskodawkową doustną tabletkę antykoncepcyjną – DTA (etynyloestradiol/dezogestrel) przez 4 cykle, stwierdzono znaczącą redukcję bólu związanego ze skurczem mięśnia macicy, całkowitego bólu miesięcznego i bólu okolicy krzyżowej. Spośród mierzonych parametrów najbardziej obniżyło się odczuwanie bólu o charakterze skurczów macicy (<50%) w porównaniu z grupą *placebo*. Stwierdzono również, że absencja w pracy lub w szkole, związana z bolesnym miesiączkowaniem obniżyła się w grupie stosujących DTA po 4 cyklach z 18% do zera. Wiele innych badań wykorzystujących doustne tabletki antykoncepcyjne zawierające różne progestageny (lewonergestrel, gestoden) potwierdzają znaczącą redukcję dolegliwości bólowych związanych z miesiączką [5–7]. U kobiet z bolesnym miesiączkowaniem dochodzi do zwiększenia częstości i amplitudy skurczów mięśnia macicy. Ból spowodowany jest zmianami niedokrwiennymi w mięśniu macicy, indukowanymi przez prostaglandyny F-2 $\alpha$  [8]. Leukotrieny i wazopresyna są obecne we krwi obwodowej w wysokich stężeniach u kobiet z pierwotnym bolesnym miesiączkowaniem. DTA hamując owulację, hamuje progesteronozależną przemianę wydzielniczą endometrium, obniżając syntezę prostaglandyn [8, 9].

##### Zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS – *premenstrual syndrome*)

W okresie rozrodczym u większości kobiet (20–90%) przed miesiączką występują pojedyncze symptomy zespołu napięcia przedmiesiączkowego, a 2–15% z nich ma kilka

objawów jednocześnie [10–12]. Obecnie zespół ten definiuje się jako powtarzające się stale, występujące wyłącznie w fazie przedmiesiączkowej cyklu dolegliwości psychiczne i somatyczne, o znacznym nasileniu, ograniczające aktywność kobiety. Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne nazywa ten zespół przedmiesiączkowym zespołem dystroficznym (*premenstrual distrofic disorders*) [13]. Wykazano, że PMS ustępuje w przypadkach hamowania cyklu jajnikowego, np. przy braku miesiączki pochodzenia przysadkowego, silnego stresu, hamowania miesiączki podczas laktacji, czy po menopauzie [13]. Etiologia tego zespołu nie jest do końca wyjaśniona. Część autorów uważa, że jest to zespół objawów wywołanych przez stres, ewentualnie zaburzenia afektywne i osobowościowe. Ostatnio uważa się, że za powstanie PMS są odpowiedzialne neuroaktywne metabolity progesteronu, w tym również metabolity powstające samodzielnie w OUN, niezależnie od ich stężeń obwodowych [2]. Do najważniejszych z nich należą 3-alfa-hydroksy-5-alfa-dwuhydroprogesteron i 3-alfa-5-alfa-tetrahydrodeoksykortykosteron [2]. Badania prowadzone w latach 60.–70. sugerowały, że dolegliwości przedmiesiączkowe zmniejszą się u kobiet stosujących antykoncepcję doustną [14]. Jednakże niektóre symptomy (gromadzenie wody, obniżenie nastroju) mogły pogorszyć się szczególnie przy stosowaniu wysokodawkowych tabletek antykoncepcyjnych oraz progestagenów o silnych właściwościach androgennych. Pierwsze systematyczne badania dotyczące wpływu DTA na zespół napięcia przedmiesiączkowego wykazały niewielką różnicę w zmniejszeniu symptomów u kobiet stosujących DTA w porównaniu z grupą kontrolną [15]. Nowa generacja DTA, zawierająca drospirenon wydaje się potwierdzać pozytywny wpływ na dolegliwości związane z PMS. Badania Freemana [16] wykazały, że stosowanie drospirenonu miało dodatni wpływ na trądzik i nadmierny apetyt oraz pragnienie. Inni autorzy [16, 17] podkreślają, że DTA z drospirenonem przyniosła wyraźną ulgę w psychicznych i fizycznych objawach PMS. Wykazali również polepszenie jakości życia kobiet ją stosujących. Badania Sanghawana [18], porównujące wpływ drospirenonu i lewonorgestrelu w doustnej tabletkce antykoncepcyjnej wykazały, że po 6 cyklach stosowania drospirenon miał znaczący wpływ na redukcję takich negatywnych efektów, jak obniżenie stroju, niepokoju, lęku, przyrostu masy ciała i retencji wody.

### Menorrhagia

W okresie rozrodczym ok. 10% kobiet cierpi z powodu *menorrhagii*, definiowanej jako utrata krwi w czasie miesiączki powyżej 80 ml [13]. Częstość jej występowania zwiększa się wraz z wiekiem kobiet. Nadmierna utrata krwi prowadzi do niedoborów żelaza i anemii, która w ostatecznym efekcie może doprowadzić do leczenia operacyjnego [19]. Badania dotyczące DTA z wysoką dawką hormonów wykazały ok. 69% spadek utraty krwi miesięcznej [13]. Larsson i wsp. [20] przeprowadzili ba-

danie obejmujące 20 kobiet, podając niskodawkową DTA (30 µg EE/150 µg desogestrelu). Stwierdzono 44% redukcję utraty krwi po 6 mies. podawania. Wszystkie kobiety z *menorrhagią* miały przez cały czas podawania DTA miesiączki o normalnym natężeniu krwawienia. Inny autor [21] prezentuje randomizowane badanie w grupie 45 kobiet, które wykazało, że niskodawkowa DTA (EE/lewonorgestrel) obniżyła o 43% utratę krwi miesięcznej po 8-miesięcznym stosowaniu. Dla porównania, podawanie kwasu mefenamowego zredukowało krwawienie o 20–39%, a stosowanie naproksenu o 12%. Stwierdzono również, że danazol powodował 49% redukcję utraty krwi, ale obserwowano dodatkowo wiele objawów ubocznych. Badania Davidsa [22] również potwierdzają skuteczność niskodawkowej DTA w redukowaniu nadmiernego krwawienia miesięcznego. Dodatkowo DTA bardzo dobrze wpływała na regulację cyklu menstruacyjnego u kobiet, co potwierdzają liczne badania nad niskodawkowymi tabletkami antykoncepcyjnymi [23].

### Endometrioza

Endometrioza jest schorzeniem dotyczącym 2–3% populacji kobiet oraz ok. 15–30% leczonych z powodu pierwotnej lub wtórnej niepłodności [24]. Leczenie zachowawcze obejmuje stosowanie progestagenów, agonistów GnRH i danazolu. Ze względu na duże koszty terapii w przypadku agonistów GnRH i objawów ubocznych przy podawaniu danazolu znaczną rolę przypisuje się preparatom estrogenowo-progestagennym lub tylko progestagennym. Są one tańsze, znacznie lepiej tolerowane i mogą być stosowane przez długi okres [13]. Ponadto tylko cykliczna antykoncepcja hormonalna zapewnia kobietom regularne krwawienia miesięczne w porównaniu do stosowania danazolu czy analogów GnRH. DTA działają przede wszystkim na symptomy endometriozy, a w szczególności na łagodzenie dolegliwości bólowych, często rozpoznawanych u pacjentek jako *dysmenorrhea*. Badania Vercelliniego [25] stwierdziły u 74% kobiet zredukowanie dolegliwości bólowych po 6-miesięcznym podawaniu niskodawkowej DTA (EE/desogestrel). Podobne wyniki otrzymał Parazzini [26], stosując przez 12 mies. niskodawkową DTA (EE/gestoden). Redukcja bólu wystąpiła u 70% badanych kobiet. Autorzy stosujący medroksyprogesteron (MPA) w jednorazowej dawce 150 mg na 3 mies. osiągnęli u 90% badanych kobiet poprawę dolegliwości bólowych [27]. Jak wynika z przedstawionych doniesień, DTA może być alternatywą w leczeniu danazolem, agonistami GnRH oraz progestagenami.

### Hirsutyzm, trądzik

Hirsutyzm i trądzik należą do klinicznych objawów androgenizacji u kobiet. Hirsutyzm to występowanie u kobiet owłosienia odpowiadającego typowemu rozmieszczeniu włosów u mężczyzn (warga górna, broda, bokobrody, klatka piersiowa, dolna część brzucha, okoli-

ca międzypoślądkowa, uda). Używając tej definicji stwierdza się, że hirsutyzm dotyczy ok. 25–35% kobiet [28]. Klinicznie opisywany jest przy pomocy skali Ferrimana i Gallweya [1–51]. W latach 70. zauważono korzystny wpływ wysokodawkowych DTA na nadmierne owłosienie [29]. Badania kliniczne niskodawkowych DTA potwierdziły te spostrzeżenia. Breitkopf i wsp. [30] przeprowadzili randomizowane z podwójnie ślełą próbą badania kobiet z hirsutyzmem, stosując DTA zawierającą EE/desogestrel w jednej grupie i EE/lewonorgestrel w drugiej. Po 9 mies. stosowania stwierdzono statystycznie znaczący wzrost stężenia globuliny wiążącej hormony (SHBG) w grupie z desogestrellem, średnie stężenie wolnego testosteronu i glukuronianu 3-alfa-androstendiolu było również znacząco niższe w tej grupie. Skala Ferrimana-Gallweya dla obu ramion badania znacząco obniżyła się i nie było różnic statystycznych między badanymi grupami. Mimo spadku stężeń androgenów w surowicy krwi i wzrostu SHBG w grupie z desogestrellem nie stwierdzono większych korzyści klinicznych. Działanie DTA w leczeniu objawów androgenizacji, takich jak hirsutyzm czy trądzik jest wielokierunkowe. Estrogeny zawarte w DTA obniżają stymulację gonadotropinową jajnika, zmniejszając produkcję androgenów jajnikowych i nadnerczowych. W organizmie kobiety androgeny w 50% pochodzą z jajników i nadnerczy. Testosteron, głównie jego wolna frakcja, niezwiązana z SHBG, jest aktywny w mózgu i mięśniach, natomiast w skórze ulega najpierw przemianie do dwuhydroksyttestosteronu (DHT). Enzymem pośredniczącym w tej przemianie jest 5-alfa-reduktaza. Głównym metabolitem DHT jest glukuronian 3-alfa-androstendionu, którego pomiary pozwalają ocenić aktywność androgenów w skórze [2]. Kolejnym efektem działania DTA jest wzrost syntezy SHBG. Odgrywa ona ważną rolę w transporcie i prawdopodobnie w metabolizmie androgenów, regulując w ten sposób ich aktywne stężenie w surowicy krwi [31–33]. Namiar androgenów powoduje pojawienie się zmian skórnych o charakterze trądziku i nadmiernego przetłuszczania włosów. Produkcja i wydzielanie łoju jest ściśle związana z czynnikami hormonalnymi. Wykazuje charakterystyczny rytm menstruacyjny – wydzielany jest w największych ilościach w pierwszym i ostatnim tygodniu cyklu [34]. Androgeny powiększają gruczoły łoju i pobudzają wydzielanie łoju. Wiele doniesień naukowych wykazuje pozytywny efekt DTA na skórę. Komponent estrogenny DTA zmniejsza sekrecję łoju przez hamowanie wydzielania gonadotropin oraz androgenów jajnikowych i nadnerczowych. Progestageny, wykazujące niskie właściwości androgenne wywierają również pozytywny efekt na skórę. Badania Kranzlina [34] przeprowadzone z udziałem 177 kobiet, oceniały ilość wydzielanego łoju, liczbę zmian trądzikowych na twarzy, jakość życia; stosowano analogową skalę wyglądu (0–100). Stwierdzono statystycznie znaczące zmniejszenie wydzielania łoju już po 2 oraz 4 mies. stosowania DTA (EE/desogestrel). Liczba zmian trądzi-

kowych zmniejszyła się, ale nie była istotna statystycznie. Natomiast wizualna skala wyglądu zdecydowanie poprawiła się również po 2 miesiącach i 4 mies. Wyniki były istotne statystycznie. Jakość życia badanych kobiet poprawiła się minimalnie w porównaniu z grupą kontrolną. Wiele doniesień naukowych podkreśla silne działanie octanu cyproteronu (CPA) – progestagenu o właściwościach antyandrogennych na trądzik. Erkkola i wsp. [35] porównywali efekt działania DTA zawierającej EE/CPA i DTA zawierającej EE/DSG (dezogestrel). Po 9 cyklach stwierdzono znaczący spadek objawów trądziku po cyproteronie w porównaniu z dezogestrellem. Natomiast badania Vartiainenena [36] wykazały znaczący spadek objawów w obu grupach – EE/CPA i EE/DSG. Wprowadzony ostatnio progestagen – drospironon (DRSP) porównywano z octanem cyproteronu w badaniach van Vlotena. Stwierdzono, że DTA zawierająca 35 µg EE/2 mg CPA zmniejsza liczbę zmian trądzikowych w 59%, natomiast DTA zawierająca 30 µg EE/3 mg DRSP zmniejsza liczbę zmian trądzikowych w 63% po 9 mies. leczenia. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

#### **Rak jajnika i rak endometrium**

Rak jajnika stanowi 4% wszystkich raków u kobiet. W Stanach Zjednoczonych średnio rozwija się u 1 na 70 kobiet. W 1987 r. stwierdzono 13,7 nowych zachorowań na 150 tys., podczas gdy w 1991 r. liczba ta zwiększyła się do 20,7 na 100 tys. Protekcyjny wpływ DTA na ryzyko pojawienia się raka jajnika jest dość dobrze potwierdzony [13]. Obszerne badania czynników wpływających na śmiertelność w raku jajnika wykazały, że kobiety urodzone po 1920 r. częściej umierały z powodu raka jajnika, w porównaniu z generacją kobiet żyjących w czasach stosowania DTA (10–100). La Vecchia [37] przedstawia analizę, w której redukcja ryzyka raka jajnika u kobiet kiedykolwiek stosujących DTA wynosi średnio 30%, i wzrasta średnio o 5% rocznie do ok. 50% dla kobiet stosujących DTA ponad 10 lat. Długotrwała ochrona utrzymuje się co najmniej 20 lat po zaprzestaniu stosowania. Badania Bossettiego [38] przeprowadzone w latach 1978–1999, obejmujące 2768 kobiet z rakiem jajnika i 6274 kobiety w grupie kontrolnej potwierdziły zmniejszenie ryzyka raka jajnika u stosujących DTA. Redukcja ryzyka była wyższa w grupie kobiet stosujących DTA powyżej 5 lat, w porównaniu z grupą kobiet stosujących poniżej 5 lat, a efekt utrzymywał się przynajmniej przez 20 lat od ostatniego użycia DTA. Protekcyjny efekt DTA był związany z wiekiem rozpoczęcia stosowania, wyższy dla kobiet rozpoczynających antykoncepcję przed 25. rokiem życia, a powyżej 15. roku życia.

#### **Rak endometrium**

Stosowanie DTA redukuje ryzyko raka endometrium o ok. 50% [39], ale relatywnie mała liczba kobiet w star-

szym wieku nie pozwala przenosić tego działania protekcyjnego na dłuższy okres. Redukcja ryzyka raka jest obserwowana przez 15–20 lat od zaprzestania stosowania DTA, przypadając na okres największej zachorowalności na raka endometrium.

## Prawdopodobne korzyści DTA

### Rak jelita grubego

Badania nad protekcyjnym wpływem DTA na raka jelita grubego są niejednoznaczne. Przeprowadzona w 1998 r. metaanaliza wykazała w części badań redukcję ryzyka raka jelita grubego u kobiet, które kiedykolwiek stosowały DTA w porównaniu do tych, które nigdy nie stosowały DTA [40]. Długość stosowania nie była związana z redukcją ryzyka, ale pojawiły się przesłanki, że protekcyjne działanie było silniej wyrażone u kobiet, które ostatnio stosowały DTA [41]. Zmniejszenie ryzyka podczas stosowania DTA może być wynikiem zmian w syntezie i sekrecji żółci, które prowadzą do redukcji stężenia kwasów żółciowych w jelicie grubym. Ponadto stwierdzono, że estrogeny hamują wzrost komórek nowotworowych *in vitro* oraz uważa się, że pobudzenie genu receptora estrogenowego w komórkach nowotworowych powoduje spadek ryzyka zachorowania na raka jelita grubego [41].

### Ochronne działanie na kości

Badania prowadzone przez Michaelssen [42] sugerują, że stosowanie kiedykolwiek DTA powoduje 25% spadek ryzyka złamania kości udowej w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały DTA. U kobiet stosujących wysokie dawki DTA obserwowano nawet 40% redukcję ryzyka złamań kości. Część badań sugeruje, że przyjmowanie antykoncepcji w formie *depot* powoduje utratę gęstości mineralnej kości [43, 44]. Niemniej jednak zalecenia WHO z 2006 r. [45] nie zalecają restrykcji w stosowaniu DMPA u kobiet w wieku 18–45 lat, jeżeli istnieją wskazania do stosowania tej metody.

### Inne

Stosowanie DTA u kobiet ma również wiele innych korzystnych efektów pozaantykonceptyjnych:

- zmniejsza się częstość pojawiania infekcji w obrębie narządów miednicy mniejszej (PID – *pelvic inflammatory disease*) oraz *salpingitis*,
- do 80% zmniejsza się ryzyko rozwoju PID u kobiet z infekcją chlamydiami [46],
- zmniejsza się ryzyko wystąpienia ciąży pozamajaczej,
- zmniejsza się występowanie łagodnych chorób sutka.

## Podsumowanie

Doustne tabletki antykoncepcyjne (DTA) są szczególnie skuteczną metodą zapobiegania ciąży. Jednym z po-

wodów coraz powszechniejszego ich stosowania jest obecność wielu korzystnych efektów pozaantykonceptyjnych. Najbardziej przekonujące są korzyści wynikające z wpływu na układ rozrodczy, zwłaszcza w powiązaniu z cyklem menstruacyjnym. Prawie natychmiastowa poprawa uciążliwych objawów menstruacyjnych, m.in. bolesnych, obfitych miesiączek, nieregularnych krwawień, stwarza szansę dla kobiet dotkniętych tego typu dolegliwościami. Złagodzenie lub zlikwidowanie objawów androgenizacji, takich jak trądzik, hirsutyzm, są znaczącą korzyścią dla kobiet stosujących antykoncepcję doustną. Ponadto DTA jest często wykorzystywana w leczeniu *menorrhagii* czy endometriozy. Udowodniono również pozytywny wpływ DTA na spadek ryzyka pojawienia się raka jajnika i endometrium. Wpływ na choroby piersi, ochronę kości i raka okrężnicy jest mniej jasny i wymaga dalszych badań klinicznych. Pozaantykonceptyjne korzyści DTA przynoszą pozytywne efekty u kobiet stosujących antykoncepcję, przyczyniając się do poprawy zdrowia populacji. Badania Vessy i wsp. wykazały, że zmniejszyła się o 25–50% hospitalizacja wśród pacjentek z bolesnymi i nieregularnymi miesiączkami po zastosowaniu DTA, w porównaniu do liczby kobiet niestosujących DTA.

Antykoncepcja hormonalna nadal jest używana przede wszystkim do zapobiegania ciąży. Wzrastająca wiedza na temat pozaantykonceptyjnych zalet tej metody skłania coraz więcej kobiet do jej używania, co pozwala zbliżyć się do podstawowego celu, jakim jest zmniejszenie nieplanowanych ciąż.

## Piśmiennictwo

1. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29-38.
2. Skatba P. Endokrynologia ginekologiczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
3. Avant RF. Dysmenorrhea. *Prim Care* 1988; 15: 549-59.
4. Hendrix SL, Alexander NJ. Primary dysmenorrhea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. *Contraception* 2002; 66: 393-9.
5. Dawood MY. Dysmenorrhea. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 168-78.
6. Ekstrom P, Juchnicka E, Laudanski T, et al. Effect of an oral contraceptive in primary dysmenorrhea-changes in uterine activity and reactivity to agonists. *Contraception* 1989; 40: 39-47.
7. Ulstein M, Svendsen E, Steier, A et al. Clinical experience with a triphasic oral contraceptive. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 233-6.
8. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, et al. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception* 2001; 64: 51-8.
9. Akerlund M. Pathophysiology of dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1979; 87: 27-32.
10. Sveindottir H, Backstorm T. Prevalence of menstrual cycle symptom cyclicality and premenstrual dysphoric disorder in a random sample of women using and not using oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 405-13.
11. Brown C, Ling F, Wan J. A new monophasic oral contraceptive containing drospirenone, effect on premenstrual symptoms. *J Reprod Med* 2002; 47: 14-22.
12. Osofsky HJ, Keppel W, Kuczmierczyk AR. Evaluation and management of premenstrual syndrom in clinical psychiatric practice. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 494-8.

13. The ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod* 2005; 11: 513-25.
14. Moos FH. Psychological aspects of oral contraceptives. *Arch Gen Psychiatry* 1968; 19: 87-94.
15. Brancroft J, Rennie D. The impact of oral contraceptives on the experience of perimenstrual mood, clumsiness, food craving and other symptoms. *J Psychosom Res* 1993; 37: 195-202.
16. Freeman EW. Evaluation of a unique oral contraceptive in the management of premenstrual dysphoric disorder. *Eur J Contracept Reprod Health Care Suppl* 2002; 7: 27-43.
17. Borenstein J, Yu HT, Wade S, et al. Effect on an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health related quality of life. *J Reprod Med* 2002; 48: 79-85.
18. Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 µg on premenstrual symptoms. *Contraception* 2005; 71: 1-7.
19. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, et al. Menstrual blood loss—a population study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45: 25-56.
20. Larsson G, Milsom I, Lindstedt G, et al. The influence of a low dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception* 1992; 46: 327-34.
21. Fraser I, McCarron G. randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibition agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 66-70.
22. Davis A, Godwin A, Lippman J, et al. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 913-20.
23. Bassol S, Alvarado G, Arreola RG, et al. A 13-month multicenter clinical experience of a low-dose monophasic oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 75 µg gestodene in Latin American women. *Contraception* 2003; 67: 367-372.
24. Cosson M, Querleu D, Donnez J, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002; 77: 684-92.
25. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60: 75-9.
26. Parazzini F, Di Cinto E, Chatenoud L, et al. Estrogestin vs. gonadotropin agonist plus estrogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 11-4.
27. Vercellini F, Frontio G, De Girgio O, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhoea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80: 560-3.
28. Ferryman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-7.
29. Givens JR, Anderson RN, Wiser WL, et al. The effectiveness of two oral contraceptives in suppressing plasma androstendione, testosterone, LH, and in stimulating plasma testosterone-binding capacity in hirsute women. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 333-9.
30. Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, et al. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception* 2003; 67: 349-53.
31. Pierard GE, Nikkel-Tassoudji N, Gaspard UJ, et al. Acne improvement in young women using a low dose triphasic oral contraceptive containing gestodene and ethinylestradiol (Tri-minulet). Interim evaluation of an open non-controlled clinical study combined with objective biometrological methods. *Gynecol Endocrinol* 1996; Suppl 10: 61-6.
32. Jung-Hoffmann C, Storch A, Kuhl H. Serum concentrations of ethinylestradiol, 3-keto-desogestrel, SHBG, CBG and gonadotropins during treatment with a biphasic oral contraceptive containing desogestrel. *Horm Res* 1992; 38: 184-9.
33. Volpe A, Silferi M, Mauri A, et al. Efficacy on hyperandrogenism and safety of a new oral contraceptive biphasic formulation containing desogestrel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 53: 205-9.
34. Kranzlin HT, Nap MA. The effect of a phasic oral contraceptive containing Desogestrel on seborrhea and acne. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006; 11: 6-13.
35. Erkkola R, Hirvonen E, Luikku J, et al. Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 61-5.
36. Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphasic desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6: 46-53.
37. La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15: 117-24.
38. Bosetti C, negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 102: 262-5.
39. La Vecchia C, Negri E, Levi F, et al. Cancer mortality in Europe: effect of age, cohort of birth and period of death. *Eur J Cancer* 1998; 34: 118-41.
40. Franceschi S, la Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal tumors: a review of epidemiologic studies. *Contraception* 1998; 58: 335-43.
41. Fernandez E, la Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001; 84: 722-7.
42. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al. Oral contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1481-4.
43. Cundy T, Cornish J, Roberts H, et al. Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 569-73.
44. Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, et al. Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 233-8.
45. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception* 2006; 73: 443-4.
46. Wolner-Hanssen P, Svensson L, Mardh PA, et al. Laparoscopic findings and contraceptive use in women with signs and symptoms suggestive of acyte salpingitis. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 233-8.

### Prawidłowe odpowiedzi

do Testowego programu edukacyjnego dotyczącego korzyści pozaantykonceptyjnych doustnej antykoncepcji, zamieszczonego w numerze 2/2007 *Przeгляdu Menopauzalnego*:

1d; 2b; 3c; 4b; 5a; 6d; 7d; 8b; 9b; 10b; 11b; 12a; 13d; 14b