

Znaczenie składu hormonalnych środków antykoncepcyjnych dla ich skuteczności i tolerancji

Safety and tolerability of active pharmaceutical ingredients in hormonal contraception

Agnieszka Stelmaszyk, Joanna Domagała, Marzena Dworacka

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Hormonalne środki antykoncepcyjne (HŚA) są obecnie powszechnie stosowane; oprócz wysokiej skuteczności antykoncepcyjnej mogą wykazywać pożądane działania uboczne, zależne od ich składników. Najczęściej stosuje się doustne preparaty dwuskładnikowe. Celem artykułu jest zapoznanie czytelnika z właściwościami farmakodynamicznymi substancji wchodzących w skład HŚA zarejestrowanych w Polsce oraz profilem ich działań ubocznych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 3, 121–128

Słowa kluczowe: doustne hormonalne środki antykoncepcyjne, progestageny, estrogeny, działania pozaantykonceptyjne

ABSTRACT

Hormonal contraception is currently widely used and highly effective. It may also exert favorable side effects, which are based on the chosen substances. Combined oral contraception (COC) is the most common type of hormonal preparation being prescribed. This paper provides information about pharmacodynamics and side effects of active pharmaceutical ingredients registered to use as hormonal contraception in Poland.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 3, 121–128

Key words: combined oral contraceptives, progesting, estrogens, non-contraceptive action

WSTĘP

Hormonalne środki antykoncepcyjne (HŚA) to grupa powszechnie stosowanych leków o wysokiej skuteczności antykoncepcyjnej. Preparaty te są zróżnicowane pod względem składu, a co za tym idzie wykazują nieco odmienne

działania pozaantykonceptyjne. Dwuskładnikowe HŚA składają się z substancji o aktywności estrogenowej oraz z progestagenu.

Rolą składowej estrogenowej jest zmniejszenie stężenia hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) oraz hormonu

Adres do korespondencji:

mgr farm. Agnieszka Stelmaszyk
Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Rokietnicka 5A, 60–806 Poznań
tel.: 61 854-72-62, faks: 61 854-72-52
e-mail: stelmaszyk.agnieszka@gmail.com

folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) poprzez mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego. Stopień inhibicji wydzielania FSH jest zależny od dawki estrogenu [1].

Składowa progestagenna działa antykoncepcyjnie przez zahamowanie owulacji, hamowanie perystaltyki jajowodów, zmniejszenie przepuszczalności śluzu szyjkowego i zmniejszenie grubości endometrium [2, 3]. Ostatni mechanizm ma znaczenie dla zmniejszenia ryzyka wystąpienia patologicznego rozrostu błony śluzowej macicy. Mechanizmem prowadzącym do zahamowania owulacji przez progestageny jest ujemne sprzężenie zwrotne, które prowadzi do zmniejszenia stężenia LH [2]. Oprócz oddziaływania z receptorami dla progesteronu, progestageny mogą oddziaływać agonistycznie bądź antagonistycznie względem receptorów androgenowych, estrogenowych, oraz glikokortykosteroidowych i mineralokortykosteroidowych, zależnie od ich budowy chemicznej [4].

CHARAKTERYSTYKA PROGESTAGENÓW JAKO SKŁADNIKÓW HŚA

Składowa progestagenna może być pochodną 17-alfa-hydroksyprogesteronu lub 19-nortestosteronu, wśród których dodatkowo można wyróżnić wiele 13-etylgonanów i 13-metylgonanów [4]. Pojedyncze substancje wchodzące w skład doustnych HŚA zarejestrowanych w Polsce mają inną budowę chemiczną — są pochodnymi 19-norprogesteronu oraz spironolaktonu [5]. To właśnie budowa cząsteczki progestagenu warunkuje między innymi działanie pro- lub antyandrogenne, powinowactwo do receptorów progesteronu, aldosteronu oraz do białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*). Na tej podstawie wyróżnić można „generacje” progestagenów o zbliżonych właściwościach. Generacje gestagenów obecnie stosowanych w Polsce opisano w tabeli 1, a ich właściwości farmakodynamiczne w tabeli 2.

Do pochodnych 17-alfa-hydroksyprogesteronu zalicza się między innymi octan

Tabela 1

Generacje progestagenów obecnych w doustnych HŚA zarejestrowanych do użytku w Polsce

Generacje	Przykłady
II	LNG [6]
III	Dezogestrel [6, 32]
	Gestoden [6, 32]
	Norgestymat [32]
IV	NOMAC [6]
	DNG [6]
	DRSP [6]
Nieprzyporządkowane	CPA
	CMA

LNG (*levonorgestrel*) — lewonorgestrel, NOMAC (*nomegestrol acetate*) — octan nomegestrolu, DNG — dienogest, DRSP (*drospirenone*) — drospirenon, CPA (*cyproterone acetate*) — octan cyproteronu, CMA (*chlormadinone acetate*) — octan chlormadynonu

cyproteronu (CPA, *cyproterone acetate*); wywiera on działanie antyandrogenne i jest bezpośrednim antagonistą receptora androgenowego [6, 7]. Chlormadynon (CMA, *chlormadinone acetate*) jest chlorowcowaną pochodną 17-hydroksyprogesteronu. W dawkach stosowanych w HŚA, będąc kompetycyjnym inhibitorem testosteronu i dihydrotestosteronu, a także hamując aktywność 5-alfa-reduktazy, wykazuje właściwości antyandrogenne. Niemniej wraz ze zwiększeniem dawki CMA może wykazywać działanie androgenne [8].

Do pochodnych 19-nortestosteronu należą: lewonorgestrel (LNG, *levonorgestrel*), dezogestrel, gestoden i norgestymat, to jest 13-etylgonany o aktywności androgennej [4]. Natomiast pochodną 19-nortestosteronu o aktywności antyandrogennej jest dienogest (DNG) [4, 9].

Pochodną 17-alfa-hydroksy-19-norprogesteronu jest octan nomegestrolu (NOMAC, *nomegestrol acetate*) [4]. Wykazuje on wysokie powinowactwo i selektywność wobec receptora progesteronu, natomiast brak mu aktywności agonistycznej w stosunku do innych receptorów steroidowych [6].

Działanie antyandrogenne wykazuje także drospirenon (DRSP, *drospirenone*). Ze względu na podobieństwo do spironolaktonu,

Tabela 2

Właściwości farmakodynamiczne wybranych progestagenów oraz powinowactwo do białka wiążącego hormony płciowe

Progestagen	Wpływ na receptory			Powinowactwo do SHBG
	Receptory androgenowe	Receptory glikokortykosteroidowe	Receptory mineralokortykosteroidowe	
CPA	Silny antagonizm [6, 7]	Agonizm [7]	Brak aktywności [7]	Brak powinowactwa [7]
CMA	Antagonizm [6, 7]	Słaby agonizm [7, 8]	Brak aktywności [7, 8]	Brak powinowactwa [7]
LNG	Agonizm [6, 7]	Brak aktywności [7]	Brak aktywności [7]	50% względem DHT [7]
Dezogestrel	Agonizm [6, 7]	Brak aktywności [7]	Brak aktywności [7]	15% względem DHT [7]
Norgestymat	Agonizm [6, 7]	Brak aktywności [7]	Brak aktywności [7]	Brak powinowactwa [7]
Gestoden	Agonizm [7]	Agonizm [7]	Antagonizm [7]	40% względem DHT [7]
DNG	Antagonizm [6]	Brak aktywności [7]	Brak aktywności [7]	Brak powinowactwa [4, 7, 9]
NOMAC	Częściowy antagonizm [6, 7]	Brak aktywności [6, 7]	Brak aktywności [6, 7]	Brak powinowactwa [7]
DRSP	Antagonizm [6, 7]	Brak aktywności [7]	Antagonizm [6, 14]	Brak powinowactwa [7]

CPA (*cyproterone acetate*) — octan cyproteronu, CMA (*chlormadinone acetate*) — octan chlormadynonu, LNG (*levonorgestrel*) — lewonorgestrel, DNG — dienogest, NOMAC (*nomegestrol acetate*) — octan nomegestrolu, DRSP (*drospirenone*) — drospirenon

DRSP przejawia także antagonizm wobec receptora aldosteronowego i zapobiega retencji wody w organizmie [10].

Progestageny o działaniu androgennym, to jest LNG, dezogestrel, gestoden i norgestymat, cechuje negatywny wpływ na profil lipidowy [zmniejszają stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*)] oraz na wygląd skóry (powodują nasilenie trądziku, przetłuszczanie i nadmierne owłosienie) [11].

Natomiast działanie antyandrogenne, jakie wykazują CPA, CMA, DNG, DRSP i częściowo NOMAC [6, 7], korzystnie wpływa na wygląd skóry i stężenie HDL [4, 12, 13].

Jak wyżej wspomniano, stosowanie progestagenów o aktywności antymineralokortykosteroidowej, to jest DRSP lub gestodenu [6, 7, 14], zmniejsza skłonność do retencji sodu i wody w organizmie, a zatem także skłonność do obrzęków, tkliwości piersi i wzrostu masy ciała [15]. Drospirenon (DRSP) wywiera także działanie hipotensyjne [13].

Pożądaną jest także brak aktywności agonistycznej wobec receptorów glikokortykosteroidowych. Jest to cecha wielu obecnie stosowanych progestagenów, to jest LNG, dezogestrelu, norgestymatu, DNG, NOMAC i DRSP [6, 7].

CHARAKTERYSTYKA ESTROGENÓW JAKO SKŁADNIKÓW HSA

Dla profilu farmakologicznego i bezpieczeństwa stosowania HSA, oprócz budowy chemicznej hormonów znaczenie ma ich dawka, a także — jak wynika z nowszych doniesień — schemat dawkowania [1].

Wysokie dawki estrogenów mają jednoznacznie negatywny wpływ na zdrowie ze względu na bardzo wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz zwiększone ryzyko nowotworzenia [11, 16]. Mając to na uwadze, współcześnie dąży się do podawania jak najmniejszej, ale wciąż skutecznej antykoncepcyjnie dawki hormonów. Tak zwana III i IV generacja HSA zawiera „naturalne” estrogeny, to jest estradiol (E2) bądź walerianian estradiolu (E2V, *estradiol valerate*) albo niskie dawki (poniżej 50 µg) etynyloestradiolu (EE) [11]. W Polsce zarejestrowane są preparaty niskodawkowe (zawierające 20 µg EE) lub średniodawkowe (zawierające 30–35 µg EE) [17].

Główną wadą jednofazowych HSA, to jest środków zawierających stałą dawkę hormonów, jest niezupełna supresja czynności jajników w czasie, gdy stosuje się 7-dniową przerwę w ich stosowaniu [1]. Niezupełna

supresja czynności jajników wiąże się ze wzrostem i selekcją dominującego pęcherzyka, co może prowadzić do owulacji i nieplanowanej ciąży, szczególnie, jeżeli kobieta pominie jedną z pierwszych siedmiu dawek z kolejnego opakowania HŚA [1]. Oprócz ryzyka zmniejszonej skuteczności antykoncepcji, niepełna supresja może spowodować nieplanowane krwawienie w następnym cyklu [1].

Innym problemem dotyczącym kobiet, u których HŚA niecałkowicie blokują czynność jajników, są negatywne odczucia związane ze zmianami stężenia endogenego estrogenu. Jego stężenie jest wyższe na początku cyklu, a zmniejsza się w miarę przyjmowania kolejnych dawek z opakowania. Nagły spadek stężenia endogenego estrogenu może wywołać bóle głowy, bóle w podbrzuszu, obrzęki i tklliwość piersi [1]. Zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych o takim charakterze jest możliwe przy zastosowaniu HŚA o wydłużonym schemacie dawkowania. Są to środki, które nie zawierają placebo i które są stosowane w sposób ciągły, bez przerw. Pełen cykl dla tego typu preparatów trwa nie 28, ale 91 dni. W 84 dawkach zawartość EE i progestagenu jest stała, po czym następuje siedem dawek zawierających wyłącznie 10 µg EE. Podczas przyjmowania tych siedmiu dawek występuje krwawienie z odstawienia [1, 5].

Aby uzyskać większą skuteczność w zakresie supresji gonad, stosuje się następujące strategie odnoszące się do dawki estrogenów i schematu ich podawania:

- stosowanie średniodawkowych HŚA w schemacie dawkowania 21/7 (21 dawek zawierających estrogen i progestagen/7 dawek *placebo* lub 7-dniowa przerwa w stosowaniu leku) [1, 5];
- stosowanie HŚA w schemacie dawkowania 24/4 (np. EE 20 µg + DRSP 3 mg lub E2 1,5 mg + NOMAC 2,5 mg) [5, 18, 19];
- stosowanie sekwencyjnych (wielofazowych) HŚA, zawierających wysoką początkową dawkę estrogenu, która następnie zmniejsza się w schemacie (2 + 5 + 17 + 2)/2

[5, 19]. W początkowej fazie cyklu stosuje się dwie dawki zawierające 3 mg E2V, następnie pięć dawek zawierających 2 mg E2V i 2 mg DNG. Kolejne 17 dawek zawiera 2 mg E2V i 3 mg DNG, następne dwie dawki zawierają tylko 1 mg E2V, a dwie ostatnie dawki stanowią *placebo*. Wysookie dawki estrogenu na początku cyklu zapewniają skuteczną supresję jajników, natomiast stopniowe zwiększenie dawki progestagenu w drugiej fazie cyklu ma naśladować zmiany stężenia hormonów w naturalnym cyklu miesięczkowym. Dawki DNG w tym schemacie są jednocześnie najniższymi dawkami skutecznie hamującymi owulację [15, 19].

HŚA A POWIKŁANIA ZE STRONY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Stosowanie HŚA nadal stanowi czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), udaru z powodu zakrzepicy bądź zawału serca [20]. Częstość występowania ŻChZZ w związku ze stosowaniem HŚA przedstawiono w tabeli 3.

Jak wspomniano wyżej, znaczący wpływ na częstość występowania ŻChZZ ma dawka estrogenu. Obecnie zaleca się dawkę nie większą niż 50 µg EE [15]. Wykazano bowiem,

Tabela 3

Częstość występowania ŻChZZ w wybranych grupach kobiet

Grupa kobiet	Częstość występowania ŻChZZ (liczba przypadków/10 000 kobiet/rok)
Użytkowniczki HŚA zawierających DRSP, gestoden lub dezogestrel	9–12 [23]
Użytkowniczki HŚA zawierających LNG, noretysteron lub norgestymat	5–7 [23]
Kobiety nie stosujące HŚA	2 [23]

DRSP (*drospirenone*) — drospirenon, LNG (*levonorgestrel*) — lewonorgestrel, HŚA — hormonalne środki antykoncepcyjne

że redukcja dawki z początkowo stosowanych 100 µg do 50 µg zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych [21]. Nie udokumentowano korzystnego działania dalszej redukcji dawki z 50 µg do 20–30 µg [21]. Prawdopodobnym wyjaśnieniem tej obserwacji jest fakt, że w nowszych doustnych HŚA wprowadzono jednocześnie dwie modyfikacje: redukcję dawki estrogenu oraz zastosowanie progestagenu kolejnej generacji, o słabszym działaniu antyestrogennym. Dlatego też „całkowity efekt estrogenny” HŚA III i IV generacji, o obniżonej dawce EE, nie zmniejsza się w stosunku do preparatów z wyższą dawką EE, zawierających na przykład LNG jako progestagen [22].

Oprócz siły efektu antyestrogennego, znaczenie dla rozwoju powikłań zakrzepowych może mieć także zdolność progestagenu do częściowego pobudzenia receptorów glikokortykosteroidowych [4]. Aktywacja receptora dla glikokortykosteroidów może prowadzić do zwiększonej ekspresji receptora trombiny (PAR-1, *protease-activated receptor-1*), a dalej do takich efektów, jak aktywacja trombocytów, działanie prozapalne i zwiększona ekspresja czynnika tkankowego [4].

Rodzaj progestagenu dodatkowo modyfikuje ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet przyjmujących HŚA. Pod tym względem progestageny można podzielić na substancje wysokiego lub niskiego ryzyka [20].

Do substancji wysokiego ryzyka zalicza się DRSP, CPA, dezogestrel i gestoden. Charakteryzuje je około 6-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia ŻChZZ w stosunku do ryzyka w grupie nie stosującej HŚA i około 2-krotnie zwiększone ryzyko ŻChZZ w stosunku do ryzyka w grupie kobiet stosujących HŚA niskiego ryzyka. Do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ŻChZZ zalicza się także systemy transdermalne zawierające EE w skojarzeniu z gestodenum bądź norelgestrominem i pierścienie dopochwowe, uwalniające EE i etonogestrel [20].

Do substancji niskiego ryzyka zalicza się LNG, noretysteron i norgestymat [20]. Spośród nich LNG wydaje się być najbezpieczniejszym progestagenem. Wiele badań przedstawia względne ryzyko wystąpienia ŻChZZ, przyjmując za grupę odniesienia użytkowniczki HŚA zawierających właśnie LNG [22].

Dostępne dane dotyczące wpływu progestagenów IV generacji na częstość występowania ŻChZZ nie są dość liczne, by zakwalifikować NOMAC i DNG do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka [23]. Argumentem przemawiającym za zastosowaniem jest połączenie ich w preparatach z naturalnym estrogenem (E2 lub E2V). Naturalny estrogen wywiera wielokrotnie słabszy efekt estrogenny niż EE [16], można zatem przypuszczać, że wykazuje mniejszy wpływ na ryzyko wystąpienia powikłań o charakterze zakrzepowo-zatorowym.

Zatem, aby zredukować ryzyko wystąpienia ŻChZZ związane ze stosowaniem HŚA należy rozważyć:

- u kobiet poniżej 35. roku życia, u których nie występują dodatkowe czynniki predysponujące do wystąpienia ŻChZZ, stosowanie HŚA zawierających **niską dawkę EE w połączeniu z LNG** [20];
- u kobiet powyżej 35. roku życia stosowanie doustnych HŚA zawierających **tylko progestagen** (tzw. minipigułki) bądź wkładki domacicznymi uwalniającymi LNG, które **nie zwiększają** ryzyka wystąpienia ŻChZZ [20, 24, 25].

HŚA A PROFIL LIPIDOWY

Profil lipidowy jest modyfikowany, zarówno przez składnik estrogenowy, jak i progestageny. Etynyloestradiol (EE) wpływa na zwiększenie stężenia trójglicerydów w sposób zależny od dawki [13]. Siła efektu, jaki progestagen wywiera na lipidy osocza, zależy od jego dawki i właściwości androgennych [13]. Lewonorgestrel (LNG) jako progestagen II generacji o właściwościach androgennych może mieć niekorzystny wpływ na profil

lipidowy, wyrażający się przez obniżenie stężenia HDL o 10–20% [13].

Wpływ na lipidy osocza, jaki wywierają gestageny III generacji, to jest dezogestrel, gestoden i norgestymat, nie jest jednoznaczny. Są to substancje o działaniu antyandrogennym, ale przejawiające słabsze działanie antyestrogenowe niż należący do II generacji LNG [22]. Gestageny III generacji mają nieznaczny wpływ w zakresie zwiększenia całkowitego stężenia cholesterolu, przy czym podwyższają stężenie HDL, a obniżają LDL, zatem korzystnie zmieniają stosunek HDL do LDL i cholesterolu całkowitego. Natomiast negatywnym przejawem ich wpływu na profil lipidowy jest zwiększenie stężenia trójglicerydów. Ten efekt jest najmniej nasilony w przypadku stosowania preparatów zawierających norgestymat, a najsilniejszy w przypadku dezogestrelu [4]. Podobny wpływ, to jest zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, HDL i trójglicerydów, a obniżenie stosunku cholesterolu całkowitego do HDL, wykazuje CMA [12].

Najnowsze gestageny o działaniu antyandrogennym, na przykład należący do IV generacji DRSP, wywierają korzystny wpływ na lipidy osocza poprzez zwiększenie stężenia HDL [13] i zmniejszenie stężenia trójglicerydów u kobiet z nadwagą lub otyłością [26].

HŚA A TOLERANCJA GLUKOZY

Hormonalne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na pogorszenie tolerancji glukozy przez zwiększenie insulinooporności obwodowej, co mogłoby prowadzić nawet do rozwoju cukrzycy typu 2 [13, 27]. Zaobserwowano między innymi zwiększenie glikemii w doustnym teście tolerancji glukozy oraz zwiększenie insulinemii na czczo u kobiet stosujących HŚA [27, 28]. Patomechanizm, który prawdopodobnie leży u podłoża tego zjawiska, to zależne od dawki estrogenów zwiększenie insulinooporności z jednoczesnym wpływem progestagenu na okres półtrwania insuliny [15]. Stosowanie HŚA z EE w połączeniu z progestagenem o działaniu androgennym powoduje nasilenie

insulinooporności, w porównaniu z preparatami zawierającymi substancje o działaniu antyandrogennym [15]. Warto zwrócić uwagę, że stosowanie HŚA zawierających nie więcej niż 35 µg EE nie ma znamiennego wpływu na glikemię na czczo [28].

Warto podkreślić, że u kobiet zdrowych, a nawet kobiet z występującą uprzednio cukrzycą ciążową, zaburzenie metabolizmu węglowodanów na skutek stosowania HŚA nie jest bardzo nasilone i ma znikomy wpływ na rozwój cukrzycy typu 2 [3, 28]. Co więcej, u kobiet chorych na cukrzycę przyjmujących HŚA nie obserwuje się także pogorszenia w zakresie kontroli glikemii [3, 28].

WPŁYW HŚA NA ÓŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY (OUN)

Endogenny progesteron produkowany jest zarówno w gruczołach dokrewnych, jak również bezpośrednio w układzie nerwowym. Odgrywa rolę nie tylko w kontroli zachowań seksualnych i procesu rozmnażania, ale także moduluje odpowiedź na stres, a nawet plastyczność synaps, neurogenezę i mielinizację włókien nerwowych u dorosłych [6]. Jeden z metabolitów progesteronu — allopregnanolon — wykazuje powinowactwo wobec receptora GABA-A i może modulować jego aktywność, natomiast inny metabolit — izopregnanolon — antagonizuje efekty działania allopregnanolonu [6]. Można zatem przypuszczać, że syntetyczne progestageny i ich metabolity także mogą wpływać na OUN.

Powszechnie uważa się, że HŚA mogą powodować pogorszenie nastroju, depresję, zmęczenie i osłabienie afektu nawet u 10% użytkowniczek [29]. W rzeczywistości należy wziąć pod uwagę szerokie spektrum możliwych reakcji: od faktycznego pogorszenia nastroju i widocznych zmian w aktywności mózgu ocenianej metodą rezonansu magnetycznego już po jednym cyklu stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających LNG [29], przez brak istotnego wpływu HŚA na nastrój [29], przez brak istotnego wpływu HŚA na

nastrój [29], aż po poprawę w zakresie zaburzeń lękowych i zmian nastroju u kobiet stosujących HŚA zawierające DRSP bądź CMA [6].

Działanie HŚA na OUN jest wyjątkowo trudne do oceny, ponieważ nie jest to homogenna grupa leków. Dodatkowo, dawka i czas stosowania HŚA oraz wiek badanych kobiet są zmiennymi, które mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki i utrudniać ocenę [6].

HŚA A NOWOTWORZENIE

Estrogeny, zarówno w badaniach *in vitro*, jak również *in vivo*, wykazują efekt mitogeny na komórki nabłonkowe gruczołu piersiowego oraz na endometrium [3]. Progestageny *in vivo* wykazują działanie antagonistyczne względem estrogenów na proliferację endometrium, chroniąc przed nadmiernym rozrostem, którego konsekwencją może być nowotworzenie [3, 30]. Wpływ progestagenów na nabłonek gruczołu piersiowego nie jest jednoznaczny. *In vitro* wykazano hamujący wpływ progestagenów na proliferację komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego, natomiast *in vivo* obserwuje się mitogenne działanie progestagenów na nabłonek w II fazie cyklu miesięczkowego [3].

Zatem istnieje patomechanizm, który stanowi podłoże dla zwiększania ryzyka nowotworzenia w związku ze stosowaniem HŚA. Opublikowana w ostatnich latach metaanaliza badań obserwacyjnych dotyczących zależności między HŚA a występowaniem nowotworów (m.in. piersi i szyjki macicy) wykazała niewiel-

ki, ale znaczący wzrost częstości występowania raka piersi u kobiet stosujących HŚA, w porównaniu z grupą, która nigdy nie stosowała tej metody [31]. W tej samej metaanalizie nie wykazano związku między czasem stosowania HŚA a częstością zachorowań na raka piersi [31]. Wykazano natomiast zależność między długotrwałym (trwającym powyżej pięciu lat) stosowaniem HŚA a zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka szyjki macicy [31].

Zgodnie z oczekiwaniami ryzyko zachorowania na raka piersi oraz raka szyjki macicy zmniejsza się po zaprzestaniu stosowania HŚA, przy czym ryzyko dla byłych użytkowników HŚA dopiero po 10 latach zrównuje się z ryzykiem wystąpienia tych nowotworów w populacji ogólnej [3, 31].

Należy podkreślić, że wpływ HŚA na ryzyko nowotworzenia ma także wydźwięk pozytywny. Stosowanie HŚA zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworów jelita grubego i endometrium [31], a także jajnika [10].

PODSUMOWANIE

Skład HŚA ma bez wątpienia kluczowe znaczenie zarówno dla skuteczności antykoncepcji, jak i występowania związanych z nią działań niepożądanych. W odniesieniu do estrogenów największe znaczenie ma dawka estrogeny i schemat jego podawania. W przypadku składnika gestagenowego, o jego działaniu decyduje budowa chemiczna, determinująca właściwości farmakodynamiczne.

PIŚMIENNICTWO

1. London A, Jensen JT. Rationale for eliminating the hormone-free interval in modern oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 134(1): 8–12, doi: [10.1016/j.ijgo.2015.10.028](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.10.028), indexed in Pubmed: [27067074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27067074/).
2. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception.* 1994; 50(6 Suppl 1): S1–S195, indexed in Pubmed: [10226677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10226677/).
3. Wolski H. Wybrane aspekty działań niepożądanych złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej. *Ginekol Pol.* 2014; 85(12): 944–949.
4. Mazurek A, Kuć P, Laudański T. Progestins in hormonal replacement therapy and contraception. *Prz Menopauz.* 2003; 4: 40–45.
5. Pharmindex. Internetowe compendium leków. www.pharmindex (12.10.2016).
6. Giatti S, Melcangi RC, Pesaresi M. The other side of progestins: effects in the brain. *J Mol Endocrinol.* 2016; 57(2): R109–R126, doi: [10.1530/JME-16-0061](https://doi.org/10.1530/JME-16-0061), indexed in Pubmed: [27339142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339142/).
7. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003; 46 Suppl 1(1-2): S7–S16, indexed in Pubmed: [14670641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670641/).
8. Druckmann R. Profile of the progesterone derivative chlormadinone acetate - pharmacodynamic properties and therapeutic applications. *Contraception.* 2009; 79(4): 272–281, doi: [10.1016/j.contraception.2008.10.017](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.10.017), indexed in Pubmed: [19272496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19272496/).

9. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas*. 2012; 71(4): 337–344, doi: [10.1016/j.maturitas.2012.01.018](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.01.018), indexed in Pubmed: [22364708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22364708/).
10. Sobstyl M, Robak-Cholubek D, Jakiel G. Noncontraceptive benefits of oral contraception. *Przegląd Menopauzalny*. 2007; 3: 180–184.
11. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception*. 2013; 87(3): 319–330, doi: [10.1016/j.contraception.2012.08.002](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.002), indexed in Pubmed: [22995540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995540/).
12. Grandi G, Piacenti I, Volpe A, et al. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30(9): 676–680, doi: [10.3109/09513590.2014.922947](https://doi.org/10.3109/09513590.2014.922947), indexed in Pubmed: [24918262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24918262/).
13. Verhaeghe J. Hormonal contraception in women with the metabolic syndrome: a narrative review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010; 15(5): 305–313, doi: [10.3109/13625187.2010.502583](https://doi.org/10.3109/13625187.2010.502583), indexed in Pubmed: [20695771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20695771/).
14. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric*. 2005; 8 Suppl 3: 4–12, doi: [10.1080/13697130500330382](https://doi.org/10.1080/13697130500330382), indexed in Pubmed: [16203650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16203650/).
15. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, et al. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(5): 634–646, doi: [10.1093/humupd/dmw016](https://doi.org/10.1093/humupd/dmw016), indexed in Pubmed: [27307386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307386/).
16. Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(6): R221–R230, doi: [10.1530/EJE-14-0527](https://doi.org/10.1530/EJE-14-0527), indexed in Pubmed: [25012200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25012200/).
17. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne Rekomendacje PTG dotyczące wskazań i bezpieczeństwa stosowania antykoncepcji hormonalnej oraz wewnątrzmacicznej. *Ginekol Pol*. 2014; 85: 234–239.
18. Blake J, Giesbrecht E, Soares CN. Evolving strategies in the dosing of oral contraceptives. *The Can J of CME*. 2009; 21(9): 35–40.
19. Fruzzetti F, Trémollières F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol*. 2012; 28(5): 400–408, doi: [10.3109/09513590.2012.662547](https://doi.org/10.3109/09513590.2012.662547), indexed in Pubmed: [22468839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22468839/).
20. Lidegaard Ø. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(10): 1353–1360, doi: [10.1517/14740338.2014.950654](https://doi.org/10.1517/14740338.2014.950654), indexed in Pubmed: [25227335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25227335/).
21. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke 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, indexed in Pubmed: [19679614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19679614/).
22. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(4): e385, doi: [10.1097/MD.0000000000000385](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000385), indexed in Pubmed: [25634167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25634167/).
23. EMA (2013) European Medicines Agency - Referrals - Combined hormonal contraceptives. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000581.jsp&mid=WC0b01ac05806b6b24 (02.10.2016).
24. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016; 94(6): 678–700, doi: [10.1016/j.contraception.2016.04.014](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.04.014), indexed in Pubmed: [27153743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27153743/).
25. Roach REJ, Helmerhorst FM, Lijfering WM, et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(8): CD011054, doi: [10.1002/14651858.CD011054.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011054.pub2), indexed in Pubmed: [26310586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26310586/).
26. Rezk M, Sayyed T, Ellakwa H, et al. Metabolic changes in overweight and obese women above 35 years using Ethinylestradiol/drospirenone combined contraceptive pills: a 3-year case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32(10): 844–847, doi: [10.1080/09513590.2016.1179727](https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1179727), indexed in Pubmed: [27147294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147294/).
27. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 30;(4):CD00. 6133: Review.
28. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27(1): 67–76, doi: [10.1016/j.beem.2012.11.001](https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.11.001), indexed in Pubmed: [23384747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384747/).
29. Gingnell M, Engman J, Frick A, et al. Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill--a double-blind, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38(7): 1133–1144, doi: [10.1016/j.psyneuen.2012.11.006](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.11.006), indexed in Pubmed: [23219471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219471/).
30. Moyer DL, Felix JC. The effects of progesterone and progestins on endometrial proliferation. *Contraception*. 1998; 57(6): 399–403, indexed in Pubmed: [9693400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9693400/).
31. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22(11): 1931–1943, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-13-0298](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0298), indexed in Pubmed: [24014598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24014598/).
32. FSRH (2014) Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare of Royal College of Obstetricians & Gynaecologists - Statement - Venous Thromboembolism (VTE) and Hormonal Contraception. November 1st, 2014. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrhstatementvteandhormonalcontraception-november/> (21.09.2016).