

Dienogest. Profil pięciu pacjentek, u których zastosowano doustną antykoncepcję hormonalną

Dienogest. The review of five patients, who used oral contraceptive pills

Violetta Skrzypulec-Plinta, Marcin Sadłocha

Zakład Seksuologii, Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Od momentu zastosowania pierwszych progestagenów w antykoncepcji hormonalnej nie ustają prace nad ich modyfikacją pod względem jakościowym i ilościowym w celu uzyskania jak największego podobieństwa do naturalnego progesteronu. Nowe progestageny zostały zsyntetyzowane, aby przeciwdziałać androgenizacji czy też wzrostowi aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu.

Celem pracy było zestawienie aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmu działania dienogestu oraz zastosowania w antykoncepcji u pacjentek o konkretnym profilu. Dienogest zapewnia dobrą kontrolę cyklu, zmniejsza intensywność i skraca czas trwania krwawienia miesięczkowego oraz ogranicza dolegliwości związane z bolesnym miesiączkowaniem. Ma on jedynie niewielki wpływ na metabolizm lipidów i węglowodanów, stężenia hormonów nadnerczowych w surowicy oraz parametry ciśnienia krwi. Wydaje się mieć zrównoważony wpływ na układ hemostazy. Preparat ten wykazuje również korzystne oddziaływanie na skórę i włosy oraz wpływa na łagodzenie trądziku pospolitego, co udowodniono w badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: antykoncepcja, dienogest, trądzik, androgeny

Gin. Perinat. Prakt. 2016; 1, 4: 162–167

Wprowadzenie

Hormonalne środki antykoncepcyjne są jednymi z najbardziej popularnych, bezpiecznych i skutecznych metod antykoncepcji odwracalnej [1]. Instytucje na całym świecie, w tym *US Food and Drug Administration* oraz Europejska Agencja Leków, określają ocenę skuteczności na bardzo wysokim poziomie. Progestageny stosowane w pigułkach estrogenowo-progestagennych mają różne właściwości farmakologiczne zależnie od cząsteczki macierzystej, z której pochodzą – zwykle testosteronu lub progesteronu.

Współcześnie w antykoncepcji hormonalnej stosuje się prawie wyłącznie etynyloestradiol w połączeniu z różnymi progestagenami z grupy pochodnych 19-nortestosteronu, 17-alfa-hydroksyprogesteronu i 17-alfa-spirolaktonu. Pozwala to na indywidualny dobór środka w stosunku do oczekiwań danej kobiety. Uważa się, że idealny progestagen nie powinien aktywować

receptora trombiny PAR-1, a ponadto jego aktywność biologiczna nie powinna być modyfikowana przez efekt „pierwszego przejścia”.

Idealny progestagen nie powinien wykazywać działania estrogennego, androgennego, glikokortykosteroidowego i mineralokortykosteroidowego. Powinien również należeć do selektywnych modulatorów enzymów metabolizmu estrogenów.

Od momentu zastosowania pierwszych progestagenów w antykoncepcji hormonalnej nie ustają prace nad ich modyfikacją pod względem jakościowym i ilościowym w celu uzyskania jak największego podobieństwa do naturalnego progesteronu. Producenci leków starają się pozbawić ich jednocześnie działań niepożądanych oraz zwiększyć skuteczność antykoncepcyjną z możliwością całkowitego jej odwrócenia w każdej chwili. Obecnie najczęściej stosowane są progestageny II i III generacji, a także grupa tak zwanych „nowych progestagenów” [2].

Progesteron oraz jego syntetyczne analogi wykazują głównie powinowactwo do receptora progesteronowego. Wiadomo jednak, że progestageny wykazują również działanie poprzez inne receptory dla testosteronu, mineralokortykoidów, glikokortykoidów i estrogenów. Interakcje takie mogą wywołać aktywację receptora steroidowego lub zablokować możliwość aktywacji. W organie docelowym równowaga między koaktywatorami receptorów i korepresorami jest określona przez właściwości cząsteczki progestagenu, które determinują ogólny efekt cząsteczki (agonistyczny lub antagonistyczny) [3, 4].

Nowe progestageny zostały zsyntetyzowane w celu przeciwdziałania skutkom ubocznym, takim jak androgenizacja lub wzrost aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu.

Profil połączenia etynyloestradiol/dienogest

Dienogest powstał z grupy progesteronowych pochodnych charakteryzujących się podstawieniem grupy metylowej w pozycji 17 A. Ten nowy rodzaj podstawienia wydaje się korzystny, gdyż umożliwił zmiany fizykochemicznych właściwości wybranych steroidów. W wyniku zmiany podstawnika grupy 17a-metylo jego hydrofobowość, polaryzacja oraz wielkość podstawnika uległy zmianie, a zatem możliwa stała się optymalizacja wchłaniania, dystrybucji i metabolizmu leku [5, 6].

Farmakokinetyka dienogestu charakteryzuje się między innymi krótkim okresem półtrwania w osoczu, ale dawka dobowo 2 mg wystarcza do zahamowania owulacji; jest dobrze tolerowany i nie wykazuje efektu „pierwszego przejścia”, a eliminacja następuje głównie przez nerki.

Na podstawie badań na modelu zwierzęcym wykazano umiarkowane powinowactwo do ludzkiego receptora progesteronu w macicy królika. Może to być spowodowane stosunkowo szybką dysocjacją kompleksu receptor-dienogest. Jednak obecna grupa 17a-cyjanometylowa przyczynia się do wysokiej selektywności wiązania receptora. W stosunku do receptorów androgenowych dienogest wykazuje niski poziom wiązania. To sprawia, że dienogest zasadniczo różni się od innych progestagenów. W rzeczywistości wykazuje on działanie progestagenne i jednocześnie antyandrogenne. Dienogest, podany doustnie, ma siłę działania progestagennego mniej więcej zbliżoną do octanu chlormadinonu, ale jednocześnie większą niż lewonorgestrel [7].

Ponadto dienogest jest wykorzystywany nie tylko w celu antykoncepcji, obecnie szeroko badane jest jego zastosowanie w leczeniu endometriozy. W badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym wykazano, że w leczeniu endometriozy indukowanej przez autotransplantację endometrium u szczurów dienogest (0,1 mg/kg

p.o. dnia 1.) wykazuje skuteczność porównywalną z danazolem (100 mg/kg p.o. dnia 1.). Zaobserwowano również, że dienogest (0,01–1 mg/kg p.o. dnia 1.) ma działanie przeciwnowotworowe w przypadku zależnych od hormonów ludzkich ksenograftów nowotworowych, takich jak nowotwory piersi i błony śluzowej macicy, które wszczepiono podskórnie myszom z niedoborem odporności. Skuteczność terapeutyczna dienogestu (0,001 mg/kg p.o. dnia 1.) na wszczepiony podskórnie fragment utkania raka piersi okazała się porównywalna z octanem medroksyprogesteronu (100 mg/kg p.o. dnia 1.), który stosuje się w terapii hormonalnego raka piersi, osobno lub w kombinacji z antyestrogenami, takimi jak tamoksifen [8].

Połączenie etynyloestradiolu i dienogestu zmniejsza poziom androgenów w surowicy. Po terapii z zastosowaniem tego połączenia znacznie wzrosło stężenie białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*), z jednoczesnym zmniejszeniem ogólnych i wolnych stężeń testosteronu. W trakcie leczenia efekty antyandrogenne można wykryć po 3–6 dniach kuracji, a ustabilizowanie poziomów androgenów zostaje osiągnięte w ciągu 3 miesięcy [9].

Stosowanie połączenia etynyloestradiolu i dienogestu zwykle skutkuje nieznacznym wzrostem stężenia hormonów tarczycy; stan ten stabilizuje się w ciągu 3 miesięcy. Wyniki badań wskazują na zwiększenie stężenia w surowicy białka wiążącego tyroksynę i całkowitej T3 i T4. Jednak poziom wolnej T3 i T4 nie zmieniał się znacząco, co wskazuje na brak wzmożonej aktywności funkcji tarczycy. Jest to spowodowane wzrostem stężenia globuliny wiążącej tyroksynę [9].

Podobnie do innych niskodawkowych środków antykoncepcyjnych stosowanie połączenia etynyloestradiolu i dienogestu spowodowało nieznacznym wzrost stężenia insuliny w osoczu i oporność na insulinę. Nie zaobserwowano wzrostu glikemii, poziomu hemoglobiny glikowanej lub stosunku insulina/glukoza. Wpływ połączenia etynyloestradiolu i dienogestu na metabolizm lipidów wynika prawdopodobnie z mechanizmu składnika estrogenowego i jest podobny do opisanego dla innych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i powszechnie nie jest uważany za szkodliwy [10].

Połączenie etynyloestradiolu i dienogestu wydaje się mieć zrównoważony wpływ na układ hemostazy, z minimalnym działaniem zarówno prokoagulującym, jak i fibrynolitycznym. Stosowanie połączenia tych hormonów prowadzi do znacznego wzrostu czynnika VII, białka C i aktywności fibrynolizy w porównaniu z placebo [11, 12].

Opisywane połączenie hormonów ma łagodny wpływ na parametry ciśnienia tętniczego i stężenia hormonów nadnerczowych w surowicy. Po 6 cyklach leczenia stężenie kortyzolu w surowicy znacząco wzrosło (o 74–100% vs. cykl kontrolny; $p < 0,05$). Poziom angiotensyny II

pozostał niezmienny w ciągu pierwszych 3 cykli, a następnie zmniejszył się znacząco w 6. cyklu w stosunku do 3 grup porównawczych, z jednoczesnym brakiem zmian stężenia endoteliny-1 w każdej z grup [13].

Generalnie uznaje się, że w połączeniu wszystkie dostępne środki antykoncepcyjne mają wskaźnik Pearl'a około 0,2 [14]. Połączenie etynyloestradolu i dienogestu w dawce 30 mg/2 mg jest skutecznym „inhibitorem” owulacji. W badaniu III fazy u 2290 kobiet, które otrzymały maksymalnie 22 cykle leczenia (razem 28 183 cykle leczenia), skorygowany wskaźnik Pearl'a wynosił 0,21 [15]. Do dwóch badań, w których oceniano skuteczność antykoncepcyjną połączenia etynyloestradolu i dienogestu w Czechach [16] oraz w Polsce [17], włączono 557 oraz 431 zdrowych kobiet, w sumie odpowiednio 6051 i 4608 cykli leczenia. W czeskim badaniu skorygowany wskaźnik Pearl'a wyniósł 0,198. W badaniu przeprowadzonym w Polsce żadna z kobiet nie zaszła w ciążę (końcowy wskaźnik Pearl'a = 0). W badaniu klinicznym przed wprowadzeniem produktu do obrotu obserwowano 16 087 kobiet (ok. 92 146 cykli leczenia), uzyskany wskaźnik Pearl'a wynosił 0,09. [2] Dane te wykazują, że połączenie etynyloestradolu i dienogestu cechuje się wysoką skutecznością antykoncepcyjną, porównywalną do innych podobnych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Leczenie z zastosowaniem połączenia etynyloestradolu i dienogestu doprowadziło do ograniczenia intensywności krwawienia miesięczkowego i skrócenia czasu trwania menstruacji, ale nie wpłynęło na całkowitą długość cyklu. W opisywanych badaniach wykazano również istotne zmniejszenie częstości występowania bolesnego miesiączkowania. W czeskim badaniu częstość bolesnego miesiączkowania zmniejszyła się z 50% w 1. cyklu do około 10% w 4. cyklu [16], a w polskim badaniu zmniejszyła się z 35% w 1. cyklu do około 10% w 3. cyklu [17].

Na początku badania krwawienie i plamienie zgłaszało 12,8% kobiet w czeskim badaniu i 10% kobiet w polskim badaniu [16, 17]. Częstość wyjściowa plamienia i krwawienia wynosiła odpowiednio 6,6% i 8,0% w badaniu fazy III [10].

Brak krwawienia z odstawienia występował najczęściej w 1. cyklu leczenia, zarówno w czeskich, jak i polskich badaniach [16, 17].

Płodność po odstawieniu połączenia etynyloestradolu i dienogestu wraca od 1. cyklu. W dwóch badaniach opisano powrót płodności u około 60% [18] i 56% [19] kobiet w ciągu pierwszych 3 cykli po odstawieniu leku. Ponadto połączenie to nie wpływa prawdopodobnie na szybkość poczęcia lub czas między zakończeniem leczenia a poczęciem.

Połączenie etynyloestradolu i dienogestu jest cenione ze względu na korzystny wpływ na trądzik. U 525 kobiet z trądzikiem grudkowym łagodnym do

umiarkowanego już 6 cykli stosowania tych hormonów powodowało znacznie większą poprawę w porównaniu z placebo (91,9% vs. 76,2%) [20]. W czeskich i polskich badaniach 113 i 59 pacjentek z rozpoznaniem trądzikiem na początku badania stwierdziło poprawę po 12 cyklach stosowania; w badaniu czeskim u 58% kobiet poprawiła się cera, u 18% z nich wyleczono trądzik; odpowiednie wartości w polskim badaniu wynosiły 54% i 37% [16, 17].

Zaobserwowano, że po 3 cyklach odsetek kobiet z ciężkim przetłuszczaniem się włosów obniżył się z 11,3% do 1,5%, a z umiarkowanym stopniem przetłuszczania się – z 27,4% do 17%. Po 6 cyklach odsetek kobiet z ciężkim i umiarkowanym przetłuszczaniem się włosów wyniósł odpowiednio < 1% i 6%. Podobnie wśród 279 oraz 402 kobiet z przetłuszczającymi się włosami w badaniach czeskich i polskich po 12 cyklach stwierdzono poprawę odpowiednio u 32% i 54% [16, 17]. W analizie wpływu stosowania połączenia etynyloestradolu i dienogestu na skórę i włosy 36,8% respondentek oceniło efekt jako bardzo dobry, 50,7% oceniło go jako dobry, 9,5% jako zadowalający i tylko 3,0% jako niezadowalający [21].

Połączenie etynyloestradolu i dienogestu cechuje się bardzo dobrą tolerancją ogólną. W badaniu poprzedzającym wprowadzenie produktu do obrotu u 914 uczestniczek (5,7%) odnotowano 1289 działań niepożądanych. Do najczęstszych należały: ból piersi (1,46%), zwiększenie masy ciała (1,11%), ból głowy (0,98%) i nudności/wymioty (0,96%), epizody zakrzepicy (n = 2), zator tętnicy płucnej (1), zaburzenia czynności wątroby (2) i metaplazja z exocervix (1) [22].

Podobnie w badaniach czeskich i polskich do zgłaszanych działań niepożądanych należały: bolesność piersi, dolegliwości gastryczne, ból głowy, zmniejszenie libido i zaburzenia depresyjne. Obserwowano zmniejszanie się częstości występowania tych działań w czasie leczenia i zwykle miały one charakter łagodny lub umiarkowanie nasilony [16, 17].

Częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych wynosiła 0,05%. W badaniach klinicznych III fazy odnotowano jeden przypadek zakrzepicy kończyn dolnych.

Profile pacjentek, u których warto zastosować doustną antykoncepcję hormonalną zawierającą dienogest i etynyloestradol

1. Młoda 18-letnia kobieta, dotychczas niestosująca antykoncepcji hormonalnej, z problemem przetłuszczającej się skóry twarzy. Pierwsza miesiączka w 16. roku życia. Pacjentka o BMI 26,8 kg/m². Wywiad chorobowy nieobciążony. Zgłasza nieregularność miesiączek od 26–38 dni z obecnym plamieniem poprzedzającym wystąpienie menstruacji o około 7 dni. U takiej pacjentki z powodzeniem zastosowa-

no połączenie dienogestu z etynyloestradiolem. Nie podjęto próby leczenia połączeniami etynyloestradiolu i innych gestagenów ze względu na większe ryzyko zakrzepowo-zatorowe [23] oraz lepsze efekty w leczeniu plamień śródcyklicznych i krwawień młodocianych w przypadku dienogestu.

2. Pacjentka w wieku 30 lat, szczupła (BMI 19 kg/m²), prowadząca aktywny tryb życia zawodowego. Wywiad chorobowy nieobciążony. Spędza w pracy ponad 50 godzin tygodniowo. Użytki: głównie kawa. Ze względu na problemy z cerą trądzikową oraz słabą reakcją na leczenie dermatologiczne podjęła decyzję o zastosowaniu preparatów antykoncepcyjnych o charakterze antyandrogennym. Podczas 3-miesięcznej kuracji zauważalna była poprawa wyglądu skóry twarzy, zmniejszył się stopień jej przetłuszczania. Jednak u pacjentki zaczęły się pojawiać bóle głowy, zwłaszcza w godzinach wieczornych. Po zmianie preparatu antykoncepcyjnego na środek zawierający dienogest bóle głowy minęły. Prawdopodobnie były to objawy niewielkiego odwodnienia wynikające z nadużywania kawy (działającej diuretycznie) oraz ze stosowania preparatu, który oprócz działania antyandrogennego wykazuje również działanie diuretyczne. Po włączeniu antykoncepcji w formie połączenia etynyloestradiolu i dienogestu w ciągu 6 miesięcy pacjentka zaobserwowała znaczną poprawę cery, a w konsekwencji poprawiła się jej samoocena i jakość życia.
3. Pacjentka w wieku 36 lat, po operacji nerki prawej z powodu guza. Kreatynina – 1,3 mg/dl. Zgłosiła się do lekarza ginekologa z powodu obfitych krwawień menstruacyjnych oraz dodatkowo towarzyszących objawów androgenizacji w postaci nieznacznej łysienia. Ze względu na niewielkiego stopnia przejściową niewydolność nerek nie było możliwe zastosowanie innego preparatu o działaniu antyandrogennym. Dzięki brakowi działania antymineralokortykoidowego dienogest zyskuje przewagę w przypadku wystąpienia ryzyka niewydolności nerek i znacznej retencji potasu w organizmie.
4. Pacjentka w wieku 20 lat, BMI 21 kg/m², prowadząca aktywny, sportowy tryb życia, trenująca od 5 lat akrobatykę sportową. Procentowy udział tkanki tłuszczowej – 12%. W ostatnim roku zaobserwowała zauważalne pogorszenie cery, znaczne przetłuszczanie się włosów i skóry twarzy. Masa ciała pozostawała na względnie stałym poziomie, stosunek masy tłuszczowej do beztłuszczowej się zmniejszył. U pacjentki zaczęły się pojawiać wykwity o charakterze trądziku pospolitego na twarzy oraz dekolcie. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wzrost stężenia wolnego testosteronu oraz androstendionu w surowicy. We

współpracy z poradnią dermatologiczną rozpoczęto leczenie zgodnie z obowiązującym schematem i rejestracją dienogestu do leczenia trądziku o średnim nasileniu. Nie podjęto próby leczenia innymi preparatami o działaniu antyandrogenowym ze względu na sportowy, aktywny tryb życia, dużą utratę elektrolitów podczas treningów oraz diety wysokobiałkowe. Działanie oszczędzające potas mogłoby prowadzić do zaburzeń elektrolitowych. Po 6-miesięcznej kuracji koncentracja androgenów w surowicy uległa stabilizacji i wróciła do granicy normy.

5. Pacjentka w wieku 36 lat, wieloródka, 16 miesięcy po ostatnim porodzie, niekarmiąca piersią. Przed ciążą przyjmowała inny preparat doustny dostępny na rynku, czuła się dobrze. Przy ponownej próbie włączenia tego samego preparatu pojawiły się krwawienia śródcykliczne występujące w okolicach 17.–18. dnia cyklu. Po 5 miesiącach prób w konsultacji z lekarzem ginekologiem podjęto decyzję o zmianie preparatu na doustny preparat sekwencyjny oparty na połączeniu walerianianu estradiolu z dienogestem. Już podczas 1. cyklu stosowania pigułek odnotowano poprawę w postaci ograniczenia krwawień śródcyklicznych. Po 3. cyklu pacjentka nie zgłaszała już tych dolegliwości. Masa ciała pozostała na stabilnym poziomie. Za dodatkowe pozytywne objawy pacjentka uznała zmniejszenie wypadania włosów oraz poprawę cery, a w konsekwencji znaczną poprawę samopoczucia.

Podsumowanie

Połączenie etynyloestradiolu i dienogestu skutecznie blokuje owulację, na poziomie porównywalnym z innymi niskodawkowymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Zapewnia dobrą kontrolę cyklu, zmniejsza intensywność i skraca czas trwania krwawienia miesięczkowego oraz ogranicza dolegliwości związane z bolesnym miesiączkowaniem. Dienogest ma jedynie niewielki wpływ na metabolizm lipidów i węglowodanów, stężenia hormonów nadnerczowych w surowicy oraz parametry ciśnienia krwi. Wydaje się mieć zrównoważony wpływ na układ hemostazy. Preparat ten wykazuje również korzystne oddziaływanie na skórę i włosy oraz wpływa na łagodzenie trądziku pospolitego, co udowodniono w badaniach klinicznych. Dienogest wydaje się nie wpływać na płodność po odstawieniu, wykazuje dobrą tolerancję po niemal 15 latach stosowania. Liczba działań niepożądanych w przypadku stosowania połączenia etynyloestradiolu i dienogestu jest mała i mają one zwykle charakter łagodny lub umiarkowanie nasilony. Ponadto wiele pacjentek zgłasza poprawę samopoczucia, głównie dzięki jego pozytywnemu wpływowi na kondycję i wygląd włosów oraz skóry.

Abstract

Since the first use of progestogens in contraception, constantly works on modification of their terms of quality and quantity in order to seek the greatest possible resemblance to the natural progesterone. New progestins have been synthesized to prevent androgenization or increase of renin and aldosterone plasma activity.

The aim of the study was to show the effects of dienogest contained in contraceptive combination with ethinyl estradiol including the appropriate size of contraception for patients with a specific profile. Provides good cycle control, reduce the intensity and duration of menstrual bleeding and improves the symptoms of dysmenorrhea. Dienogest has only a small impact on lipid and carbohydrate metabolism, adrenal hormone levels and parameters of blood pressure and seems to have a sustainable effect on the hemostasis. This formulation also has favorable effects on skin and hair, and mitigation of acne vulgaris has been proven in clinical trials.

Key words: contraception, dienogest, acne, androgens

Gin. Perinat. Prakt. 2016; 1, 4: 162–167

Piśmiennictwo

- Burkman R.T. Clinical pearls: Factors affecting reported contraceptive efficacy rates in clinical studies. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 2002; 47: 153–161.
- Mazurek A., Kuć P., Ladański T. Progestageny w hormonalnej terapii zastępczej i antykoncepcji. *Przegl. Menopauz.* 2003; 4: 40–45.
- Liu Z., Auboeuf D., Wong J. i wsp. Coactivator/corepressor ratios modulate PR-mediated transcription by the selective receptor modulator RU486. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 7940–7944.
- Africander D., Verhoog N., Hapgood J.P. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids* 2011; 76: 636–652.
- Oettel M., Betvoas-Martin S., Elger W. i wsp. 19-norprogesterin without a 17 α -ethinyl group. I. Dienogest from a pharmacokinetic point of view. *Drugs Today* 1995; 31: 499–516.
- Oettel M., Carol W., Elger W. i wsp. A 19-norprogesterin without a 17 α -ethinyl group. II. Dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs Today* 1995; 31: 517–536.
- Fuhrmann U., Krattenmacher R., Slater E.P., Fritzeimer K.H. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996; 54: 243–251.
- Katsuki Y., Takano Y., Futamura Y. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur. J. Endocrinol.* 1998; 138: 216–226.
- Sanger N., Stahlberg S., Manthey T. i wsp. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on thyroid hormones and androgen parameters: conventional vs. extended-cycle use. *Contraception* 2008; 77: 420–425.
- Moore C., Feichtinger W., Klinger G. i wsp. Clinical findings with the dienogest-containing oral contraceptive Valette. *Drugs Today* 1999; 35 (supl. C): 53–68.
- Spona J., Feichtinger W., Kindermann C. i wsp. Double-blind, randomized, placebo controlled study on the effects of the monophasic oral contraceptive containing 30 micrograms ethinyl estradiol and 2.00 mg dienogest on the hemostatic system. *Contraception* 1997; 56 (2): 67–75.
- Wiegatz I., Stahlberg S., Manthey T. i wsp. Effects of conventional or extended-cycle regimen of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on various hemostasis parameters. *Contraception* 2008; 78: 384–391.
- Wiegatz I., Kutschera E., Lee J.H. i wsp. Effect of four oral contraceptives on thyroid hormones, adrenal and blood pressure parameters. *Contraception* 2003; 67: 361–316.
- Goldzieher J.W. Pharmacokinetics and metabolism of ethinyl estrogens. W: Goldzieher J.W., Fotherby K. (ed.). *Pharmacology of the contraceptive steroids.* Raven Press Ltd, New York 1994: 127–152.
- Goldzieher J.W., Stanczyk F.Z. Oral contraceptives and individual variability of circulating levels of ethinyl estradiol and progestins. *Contraception* 2008; 78: 4–9.
- Golbs S., Domhardt R., Presl J. i wsp. Clinical findings with the oral contraceptive combination ethinylestradiol/dienogest in the Czech Republic. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002; 24: 689–696.
- Golbs S., Domhardt R., Radowicky S. i wsp. Clinical findings with the oral contraceptive combination ethinylestradiol/dienogest in Poland. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002; 24: 585–592.
- Zimmermann T., Dietrich H., Wisser K.H. i wsp. Fertility after discontinuation of the dienogest-containing oral contraceptive Valette: first data of an ongoing study. *Drugs Today* 1999; 35 (supl. C): 89–95.
- Wiegatz I., Kutschera E., Lee J.H. i wsp. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception* 2003; 67: 25–32.
- Palombo-Kinne E., Schellschmidt I., Schumacher U. i wsp. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception* 2009; 79: 282–289.
- Zimmermann T., Wisser K.H., Dietrich H. Effects of the dienogest-containing oral contraceptive Valette on skin and hair: results

- of a postmarketing surveillance study. *Drugs Today* 1999; 35 (supl. C): 97–104.
22. Zimmermann T., Dietrich H., Wisser K.-H. i wsp. The efficacy and tolerability of Valette: a postmarketing surveillance study. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 1999; 4: 155–164.
23. Dinger J., Assmann A., Möhner S., Minh T.D. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest-and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care* 2010; 36: 123–129.