

Wybrane aspekty działań niepożądanych
złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej

Selected aspects of oral contraception side effects

Hubert Wolski

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska
Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Podhalański Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Nowy Targ, Polska

Streszczenie

Od lat 60. XX wieku, kiedy do powszechnego stosowania weszły pierwsze złożone doustne hormonalne leki antykoncepcyjne, są one szeroko stosowane na całym świecie ze względu na ich dużą dostępność, łatwość oraz względne bezpieczeństwo przyjmowania. Wśród działań niepożądanych stosowania doustnej antykoncepcji wymienia się głównie wzrost ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻCZZ). Estrogeny zwiększają prawdopodobieństwo rozwoju ŻCZZ zależnie od ich dawki w preparacie, a progestageny III generacji, podwyższają ryzyko rozwoju ŻCZZ w większym stopniu niż progestageny starszej generacji. Również współwystępowanie wrodzonej trombofilii zwiększa ryzyko rozwoju zakrzepicy u kobiet stosujących doustne złożone leki antykoncepcyjne. Inne działania niepożądane to zmiany w gospodarce węglowodanowo-lipidowej. Progestageny zawarte w antykoncepcji doustnej zmniejszają stężenie cholesterolu HDL, a zwiększają stężenie cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego. Ponadto estrogeny są uznanym czynnikiem mitogennym dla komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego działającym proliferacyjnie na tkankę gruczołową i tym samym wpływają na wzrost ryzyka rozwoju raka piersi.

Subiektywne objawy podawane przez pacjentki po rozpoczęciu stosowania doustnej hormonalnej antykoncepcji to głównie bóle głowy, zmiany nastroju, zaburzenie libido, nudności, ból pleców i brzucha, ból i obrzmienie piersi. Niepokojący wydaje się fakt, że niektóre pacjentki w obawie przed działaniami niepożądanymi, bądź doświadczając przejściowych dolegliwości związanych ze stosowaniem antykoncepcji przerywa jej stosowanie bez wcześniejszego uzgodnienia z lekarzem, co może skutkować nieplanowaną ciążą.

Celem pracy jest próba omówienia najczęstszych działań niepożądanych oraz metod ich monitorowania przy stosowaniu złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej.

Słowa kluczowe: **doustna antykoncepcja hormonalna / działania niepożądane /
/ żylna choroba zakrzepowo-zatorowa / rak piersi / choroby sercowo-naczyniowe /**

Adres do korespondencji:

Hubert Wolski
Oddział Ginekologiczno-Położniczy
Podhalański Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
34-400 Nowy Targ, ul. Szpitalna 14, Polska
tel. 18/263-33-00
e-mail: sekretariat@pszs.eu

Otrzymano: 26.02.2014
Zaakceptowano do druku: 29.05.2014

Hubert Wolski. Wybrane aspekty działań niepożądanych złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej.

Abstract

The first hormonal pill was approved in the 60s of the twentieth century. Since that time, oral contraception has been used worldwide by dozens of women due to its high availability, as well as relative ease and safety of taking.

The main side effects of oral contraception include elevated risk for venous thromboembolism (VTE). Estrogens increase the probability of VTE development, depending on the dose in medication, and third-generation progestins increase the risk of VTE development more than older-generation progestins. Also, the coexistence of hereditary thrombophilia increases the risk of VTE development in women using oral contraceptives. Other side effects include changes in the carbohydrate and lipid economy. Progestins in oral contraceptives decrease HDL cholesterol levels but increase LDL cholesterol and total cholesterol levels. Additionally, estrogens are a recognized mitogenic factor for the epithelium of the mammary gland, acting proliferative on the glandular tissue and in the same way influence on the increased risk of breast cancer development. Patients sometimes complain about some subjective side symptoms such as headache, mood changes, nausea, back pain, breast pain and swelling, as well as decreased libido. Some patients discontinue oral contraception due to fear of side effects or temporary ailments before consulting their doctor, what may result in unintended pregnancy.

The aim of the following paper was to present most frequent side effects of oral contraception, ways of their monitoring and diagnosis.

Key words: **hormonal oral contraception / side effects / thromboembolism / breast cancer / cardiovascular diseases /**

Wstęp

Od lat 60. XX wieku, kiedy do powszechnego stosowania weszły pierwsze złożone doustne hormonalne leki antykoncepcyjne (OC – *oral contraceptive*), są one szeroko stosowane na całym świecie ze względu na ich dużą dostępność, łatwość oraz względne bezpieczeństwo przyjmowania. Bez wątpienia jest to obecnie jedna z najczęściej przepisywanych metod kontroli urodzeń. Szacuje się, że tylko w USA ponad 11 mln kobiet stosuje tego rodzaju antykoncepcję. Prawie 63% kobiet będących w związku zażywa doustną antykoncepcję [1, 2].

Złożona doustna antykoncepcja hormonalna oparta jest na dwóch grupach związków – estrogenach i progestagenach. Podstawowym estrogenem wykorzystywanym w doustnej antykoncepcji hormonalnej jest etynyloestradiol (EE - *ethinylestradiol*), powstały w rezultacie chemicznej modyfikacji cząsteczki poprzez podstawienia grupy etynylowej w pozycji 17 atomu węgla [3]. Natomiast wśród progestagenów możemy wyróżnić kilka związków chemicznych, będących pochodnymi noretindronu, lewonorgestrelu, bądź spironolaktonu. Składnik progestagenowy jest też podstawą podziału złożonej antykoncepcji hormonalnej na cztery generacje według kolejności odkrycia i zastosowania [4].

Złożona antykoncepcja hormonalna zapobiega ciąży na drodze kilku różnych mechanizmów, głównie poprzez zahamowanie owulacji. Składnik progestagenowy zapobiega wzrostowi LH, co uniemożliwia uwolnienie komórki jajowej, hamuje perystaltykę jajowodów oraz zagęszcza śluz szyjkowy, a także zmniejsza receptywność błony śluzowej macicy i zapobiega zarówno zapłodnieniu, jak i implantacji [5]. Natomiast składnik estrogenowy poprzez hamowanie wydzielania FSH zapobiega dojrzewaniu pęcherzyka dominującego, co pogłębia efekt antykoncepcyjny progestagenów. Ponadto poprzez wpływ na endometrium składnik estrogenowy zapobiega plamieniom w trakcie cyklu, które często jest negatywnie postrzegane przez pacjentki i często może prowadzić do zaprzestania stosowania terapii [3].

Wiele badań klinicznych poświęconych zostało ocenie efektywności złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej w zapobieganiu ciąży. Interesującym zagadnieniem wydaje się być rozbieżność pomiędzy skutecznością stosowania antykoncepcji

hormonalnej a rzeczywistym wskaźnikiem, który wg Curtis i wsp. może wynosić nawet do 8% w pierwszym roku stosowania [4]. Zasadniczym powodem tej rozbieżności jest występowanie negatywnie ocenianych przez pacjentów działań niepożądanych w trakcie stosowania terapii, jak na przykład bóle głowy, plamienia, nudności, przyrost masy ciała, tkliwość piersi. Były one powodem w większości przypadków zaprzestania stosowania antykoncepcji hormonalnej w badaniu Hubner i wsp. [6]. Niepokojący wydaje się fakt, że niektóre pacjentki w obawie przed działaniami niepożądanymi, bądź doświadczając przejściowych dolegliwości związanych ze stosowaniem antykoncepcji przerywa jej stosowanie bez wcześniejszego uzgodnienia z lekarzem, co może skutkować nieplanowaną ciążą.

Celem pracy jest próba omówienia najczęstszych działań niepożądanych oraz metod ich monitorowania przy stosowaniu złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej.

Rak piersi

Hormonalna regulacja proliferacji komórek w tkance gruczołowej piersi nie jest do końca wyjaśniona. Tkanki gruczołu piersiowego są bardzo wrażliwe na działanie hormonów płciowych, jednak stężenie tkankowych receptorów dla tych substancji jest relatywnie niskie (receptory te są obecne jedynie na powierzchni około 5-15% komórek). Badania *in vitro* wykazują, że proliferacja komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego jest wzmocniona podczas stymulacji estrogenami, a hamowana przez progestageny. Natomiast w badaniach *in vivo* zaobserwowano wzrost proliferacji komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego także w drugiej fazie cyklu miesięczkowego, w której stężenie progesteronu jest wysokie [7].

Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów u kobiet w USA oraz Europie. Problemem budzącym najwięcej kontrowersji naukowców, jak też obaw pacjentek jest związek antykoncepcji hormonalnej z wystąpieniem raka piersi, który jak dotąd nie został jednoznacznie wyjaśniony. Dotychczasowe analizy potwierdzają niewielki wzrost ryzyka zachorowania na ten nowotwór u kobiet aktualnie stosujących doustną hormonalną antykoncepcję oraz spadek tego ryzyka do równego ryzyka

Hubert Wolski. Wybrane aspekty działań niepożądanych złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej.

populacyjnemu po upływie 5-10 lat po przerwaniu terapii hormonalnej [8]. Estrogeny są powszechnie uznanym czynnikiem mitogennym dla komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego działającym proliferacyjnie na tkankę gruczołową i tym samym na wzrost ryzyka rozwoju raka piersi. Jednak istnieją kontrowersje co do efektu wywoływanego przez składnik progestagenny. Wydaje się, że rola progestagenów jest bardziej złożona. Istnieją doniesienia, że progestageny mogą również być czynnikiem mitogennym [9]. W tkance endometrium progestageny niwelują proliferacyjny efekt estrogenów i działają jako czynnik ochronny, redukując ryzyko rozwoju raka endometrium. Wykazano pozytywną korelację pomiędzy wzmożoną proliferacją komórek gruczołu piersiowego a stężeniem lewonorgestrelu w surowicy krwi u kobiet stosujących doustną antykoncepcję zawierającą ten progestagen [10].

Zaobserwowano również wzrost proliferacji u kobiet niestosujących tabletek antykoncepcyjnych, u których stężenie progesteronu było wyższe niż 30 nmol/l, co odpowiada fazie lutealnej cyklu miesięczkowego. Jednak uważa się, że hormonalna regulacja namnażania komórek gruczołu piersiowego jest inna niż błony śluzowej macicy. W jednym z badań wykazano, że ryzyko rozwoju raka piersi jest porównywalne u kobiet stosujących dwuskładnikową doustną antykoncepcję i u kobiet stosujących tabletki zawierające wyłącznie progestageny [11]. Ponadto gęstość gruczołu piersiowego w badaniu mammograficznym, mogąca odpowiadać nasileniu proliferacji jest wyższa u kobiet stosujących złożoną dwuskładnikową tabletkę hormonalną niż u kobiet stosujących jedynie estrogeny [11, 12].

Metaanaliza 54 randomizowanych badań opublikowana w 1996 roku oparta na obserwacji łącznie ponad 53 tys. kobiet z rakiem piersi oraz ponad 100 tys. grupy kontrolnej wskazała umiarkowane ryzyko zwiększenia częstości występowania raka piersi w czasie stosowania złożonej antykoncepcji hormonalnej (RR=1,24), a nawet po zaprzestaniu jej stosowania (1-4 lat od zaprzestania stosowania RR=1,16 oraz 5-9 lat od zaprzestania stosowania RR=1,07). Powyżej dziesięciu lat od zaprzestania stosowania antykoncepcji ryzyko powraca do poziomu populacyjnego [8]. Kolejne podsumowanie z 2004 roku obejmujące 51 badań również potwierdza jedynie przejściowy niewielki wzrost względnego ryzyka wystąpienia raka piersi w okresie stosowania antykoncepcji hormonalnej [13]. Podobnych wniosków dostarcza metaanaliza przeprowadzona w 2006 roku przez Kalenhorn i wsp. w grupie kobiet przed menopauzą stosujących antykoncepcję oceniającą iloraz szans (OR) wystąpienia raka sutka na 1,19 [14]. Dodatkowo duże badanie *Oxford Family Planning Study*, do którego zakwalifikowano ponad 17 tys. kobiet obserwowanych przez okres 16 lat nie wykazało różnicy co do ryzyka rozwoju raka piersi ani innych nowotworów u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję w porównaniu do tych, które nigdy nie zażywały tabletek antykoncepcyjnych (RR=1,0) [15].

Istnieją doniesienia, że matczyzna ekspozycja na syntetyczny estrogen dietylostylbestrol w czasie ciąży zwiększa ryzyko raka piersi zarówno u matki, jak i u córki. Sugeruje się, że taka ekspozycja indukuje modyfikacje epigenetyczne w gruczole sutkowym i komórkach zarodka, co skutkuje zwiększeniem ryzyka raka piersi w kolejnych pokoleniach [16].

Gierisch i wsp. ocenili związek między stosowaniem doustnej antykoncepcji a ryzykiem raka piersi, jelita grubego, szyjki macicy i endometrium. Do metaanalizy włączono 44 badania

dotyczące raka piersi, 12 badań dotyczących raka szyjki macicy, 11 raka jelita grubego oraz 9 raka endometrium. Wykazano nieznaczny wzrost ryzyka raka piersi i szyjki macicy, natomiast redukcję ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego jelita grubego i błony śluzowej macicy [17].

Ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet stosujących doustną antykoncepcję nie jest oczywiście jednakowe. Zależy to od osobniczej wrażliwości na egzogenne hormony płciowe, która może być uwarunkowana różnicami w absorpcji i farmakokinetyce egzogennych hormonów, a także od aktywności enzymatycznej w obrębie komórek gruczołu piersiowego [18].

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Na podstawie licznych badań ogólne ryzyko żylnych chorób zatorowo-zakrzepowych (ŻCZZ) u kobiet bez dodatkowych czynników obciążających stosujących antykoncepcję hormonalną ocenia się jako niskie. Ryzyko to jest oczywiście modyfikowalne przez współistniejące choroby, wiek, palenie tytoniu, otyłość, obecność wrodzonych trombofilii, obciążony wywiad rodzinny i osobniczy. W populacji ogólnej w grupie kobiet w wieku 15-44 lata niestosujących złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej prawdopodobieństwo rozwoju zakrzepicy w ciągu roku wynosi 5-10 przypadków/100 tys. kobiet. Natomiast w takiej samej wiekowo grupie, przy stosowaniu niskodawkowej doustnej antykoncepcji ryzyko to wynosi 12-20 przypadków/100 tys. kobiet/rok. Ilość ta wzrasta do 24-50 przypadków/100 tys. kobiet/rok w przypadku wyższej dawki estrogeny. Jednak należy podkreślić, że niezależnie od dawki hormonu, ryzyko to jest istotnie mniejsze niż w przypadku fizjologicznej ciąży, gdzie ryzyko ŻCZZ wzrasta do 60 przypadków/100 tys. kobiet/rok [19].

W metaanalizie Peragallo Urrutia, do której włączono 6476 analiz oceniono ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, udaru oraz zawału serca u pacjentek stosujących doustną antykoncepcję. Wykazano, że dwuskładnikowa doustna antykoncepcja zwiększa ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych i udaru niedokrwiennego mózgu, ale nie zawału serca [20]. Podobnych wniosków dostarcza metaanaliza Stegeman i wsp., do której włączono 3110 opracowań dotyczących związku doustnej antykoncepcji z zakrzepicą żylną. Podkreślono również, że ryzyko to zależy także od rodzaju progestagenu i dawki etynyloestradiolu [21].

Uważa się, że estrogeny zwiększają prawdopodobieństwo rozwoju ŻCZZ zależnie od ich dawki w preparacie, a ryzyko to jest szczególnie zwiększone gdy ich zawartość w tabletkach antykoncepcyjnych wynosi 50µg i więcej. Natomiast wpływ gestagenów, choć istotny wymaga jeszcze sporo wyjaśnień [22].

Pierwsze doniesienia o większym ryzyku zakrzepicy u kobiet stosujących antykoncepcję zawierającą gestageny III generacji, jak gestogen i dezogestrel pojawiły się już w połowie lat 90. XX wieku. Shulman i wsp. wskazali na ryzyko 9 przypadków/100 tys. kobiet/rok dla II generacji gestagenów, wzrastając do 21 przypadków/100 tys. kobiet/rok dla III generacji, w porównaniu z 3 przypadkami/100 tys. kobiet/rok wśród młodych kobiet w wieku 20-24 lat niestosujących złożonej antykoncepcji hormonalnej. W porównaniu z lewonorgestrellem, gestageny III generacji cechowało ryzyko względne zakrzepicy żylnych RR=1,3-2,2 [19]. Większość późniejszych prac, poza dwoma metaanalizami, nie potwierdza jednak tych obserwacji w stosunku do gestagenów III generacji.

Hubert Wolski. Wybrane aspekty działań niepożądanych złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej.

Obecnie przyjmuje się, że progestageny III generacji, będące pochodnymi 19-nortestosteronu (m.in. dezogestrel, gestoden, drospironon) zwiększają ryzyko rozwoju ŻCZZ w większym stopniu niż progestageny starszej generacji (m.in. lewonorgestrel). W związku z tym zaleca się ich stosowanie wyłącznie u kobiet, u których wyjściowe ryzyko zakrzepicy jest bardzo niskie (w wieku poniżej 35 lat, szczupłe, aktywne fizycznie, niepalące papierosów, z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku incydentów zakrzepowych oraz bez potwierdzonej trombofilii). Ryzyko rozwoju zakrzepicy jest niższe w przypadku progestagenów II generacji w porównaniu do progestagenów III generacji [23].

Uważa się, że może być to związane z różnicami w działaniu androgennym obu generacji progestagenów. Trzecia generacja progestagenów ma mniejsze działanie androgenne niż druga, co znajduje swoje odzwierciedlenie w stężeniu lipoprotein o dużej gęstości (HDL – *high-density lipoprotein*) oraz globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG – *sex hormone binding globuline*) [24].

Odlind i wsp. zaproponowali użycie oznaczenia stężenia SHBG jako markera ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Autorzy tej pracy zaobserwowali korelację między wzrostem stężenia SHBG a częstością występowania zakrzepicy. Etynyloestradiol zwiększa stężenie SHBG w surowicy, co jest modyfikowane przez składnik gestageny tabletki antykoncepcyjnej. Lewonorgestrel, który jest progestagenem działającym androgenicznie zwiększa tylko nieznacznie stężenie SHBG, natomiast progestageny wywołujące efekt antyandrogeny, jak desogestrel czy gestoden wywołują większy wzrost stężenia tego białka. Etynyloestradiol wywołuje zależny od dawki wzrost stężenia SHBG, który jest modulowany przez progestagen. Jednak jak dotąd nie wykazano klinicznej przydatności SHBG jako markera i nie jest on stosowany w prognozowaniu ryzyka zakrzepicy [24].

Wpływ progestagenów na układ krzepnięcia zależy również od jednoczesnej dawki estrogenów, od tego czy w preparacie został zastosowany etynyloestradiol czy estrogen naturalny, drogi podania hormonów oraz czasu stosowania preparatu. W jednym z badań zaobserwowano antagonistyczny wpływ lewonorgestrelu na wywoływany przez etynyloestradiol wzrost aktywności czynnika VII krzepnięcia i spadek stężenia białka S. Takiego działania nie zaobserwowano w przypadku progestagenów o właściwościach antyandrogennych [25, 26]. Uważa się również, że naturalny estradiol wywołuje mniejszy wpływ na metabolizm wątroby, w tym na produkcję czynników krzepnięcia niż etynyloestradiol.

Współwystępowanie wrodzonej trombofilii zwiększa ryzyko rozwoju zakrzepicy u kobiet stosujących doustne złożone leki antykoncepcyjne. Nasuwa się pytanie czy u każdej pacjentki przed rozpoczęciem stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej powinno się wykonać skринning w kierunku mutacji powodujących trombofilie. Wydaje się, że takie postępowanie wiąże się ze znacznymi kosztami bez wymiernych efektów klinicznych. W 2006 Mohllajee i wsp. opublikowali metaanalizę 16 badań dotyczących stosowania doustnej złożonej antykoncepcji hormonalnej u pacjentek z wrodzoną trombofilią, jednoznacznie potwierdzając wzrost ryzyka zakrzepicy RR 1,3-25,1 u nosicielek mutacji czynnika V Leiden, natomiast w przypadku innych mutacji dane nie były jednoznaczne [27].

WHO rekomenduje unikanie stosowania tego rodzaju antykoncepcji hormonalnej u nosicielek mutacji Leiden. Jednakże powszechny skринning w kierunku wrodzonych trombofilii przed

zastosowaniem antykoncepcji hormonalnej nie jest zalecany, ze względu na niską skuteczność populacyjną w zapobieganiu zakrzepicy.

Zawał serca i udar niedokrwieny ośrodkowego układu nerwowego

Zgodnie z danymi WHO ryzyko zawału serca u zdrowych kobiet stosujących złożoną antykoncepcję hormonalną nie jest zwiększone. Zapadalność na chorobę niedokrwieną serca jest modyfikowana natomiast przez inne współistniejące dodatkowo czynniki ryzyka, w tym nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu czy nieprawidłowy profil lipidowy krwi. Wydaje się, że u zdrowych, niepalących kobiet, stosujących hormonalne tabletki antykoncepcyjne, u których regularnie wykonuje się pomiar ciśnienia tętniczego krwi ryzyko zawału serca jest równe populacyjnemu. Podsumowanie Burkman i wsp. donosi o braku ryzyka zawału serca u młodych nieobciążonych oraz niepalących kobiet stosujących złożoną antykoncepcję hormonalną [28]. Jednak wyniki niektórych badań zwracają uwagę na wzrost ryzyka zawału serca u kobiet aktualnie stosujących doustną antykoncepcję. Metaanaliza 23 badań przeprowadzona przez Khader i wsp. pokazała wzrost ryzyka zawału w stosunku do kobiet niestosujących antykoncepcji hormonalnej OR=2,48. Badania te nie wykazały jednak wzrostu ryzyka wystąpienia zawału serca po zaprzestaniu stosowania antykoncepcji hormonalnej (OR=1,15) [29].

Częstość występowania niedokrwienego udaru mózgu w grupie kobiet stosujących doustną hormonalną antykoncepcję pozostaje niska i jest zależna głównie od innych współistniejących czynników ryzyka. Największe ryzyko udaru występuje przy współwystępowaniu nadciśnienia tętniczego (RR=7,6), cukrzycy (RR=5,3), palenia papierosów (RR=4,4) oraz hipercholesterolemii (RR=10,8). Jednakże większość badań sugeruje brak zwiększenia ryzyka udaru wśród pacjentek z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [30]. Uważa się, że ryzyko niedokrwienego udaru mózgu jest zależne od dawki estrogenów w preparacie. Jedna metaanaliza donosi o wzroście ryzyka udaru wśród pacjentek stosujących antykoncepcję zawierającą więcej niż 50µg estrogenów (RR=2,19).

Zdecydowanie więcej badań dotyczy wpływu hormonalnej antykoncepcji na ryzyko zakrzepicy żyłnej niż tętnicznej. Przedmiotem analizy Lalude była właśnie zakrzepica naczyń tętnicznych. Wykazano, że niższa dawka estrogenów może być lepsza w prewencji zawału serca i udaru niedokrwienego mózgu. Nie ma jednak różnicy co do rodzaju progestagenu. Całkowite ryzyko zakrzepicy tętnicznej u kobiet stosujących doustną antykoncepcję pozostaje jednak niskie [31].

Wpływ na profil lipidowy i gospodarkę węglowodanową

Obecnie wiadomo, że estrogeny zwiększają stężenie frakcji HDL cholesterolu oraz triglicerydów, a zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji LDL, natomiast progestageny wywołują odwrotny efekt metaboliczny – zmniejszają stężenie cholesterolu HDL, a zwiększają stężenie cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego. Jednak niekorzystny wpływ różnych progestagenów na gospodarkę lipidową nie jest jednakowy. Wzrost stężenia cholesterolu jest obserwowany głównie podczas stosowania preparatów antykoncepcyjnych zawierających co najmniej 100 mg lewonorgestrelu. Natomiast w przypadku norgestimatu, dezogestrelu

Hubert Wolski. Wybrane aspekty działań niepożądanych złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej.

i gestodenu odnotowano korzystną zmianę stosunku lipoprotein o wysokiej i niskiej gęstości HDL/LDL [3, 30, 32]. Ponadto uważa się, że estrogeny w pełni niwelują aterogenne działanie progestagenów związane z ewentualną niekorzystną zmianą profilu lipidowego [32].

Progestageny odpowiadają za wzrost insulinooporności, co jest zależne od ich dawki w tabletkach antykoncepcyjnej. Po raz pierwszy taki wpływ został zanotowany już w latach siedemdziesiątych, podczas stosowania środka z zawartością 150 µg mestranolu i 10 mg 19-norprogestagenu [33]. Protekcyjny wpływ estrogenów powoduje działanie antyaterogenne niezależnie od przeciwnego działania progestagenów. Ponadto duże badania prospektywne przeprowadzone u kobiet stosujących w przeszłości antykoncepcję hormonalną nie wykazały podwyższonego ryzyka rozwoju miażdżycy, niezależnie od czasu stosowania preparatów hormonalnych [34]. Jednak zaburzona tolerancja glukozy powodowana przez doustne środki antykoncepcyjne pozostaje bez istotnego znaczenia klinicznego i wraca do normy po odstawieniu tabletek antykoncepcyjnych. Uważa się, że tabletki antykoncepcyjne nie zwiększają ryzyka rozwoju cukrzycy, jednak mogą wpływać na nieprawidłowe zmiany w profilu glikemii u kobiet aktualnie chorujących na cukrzycę. Rozważa się możliwość wpływu preparatów hormonalnych na przyspieszenie rozwoju powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Należy jednocześnie zaznaczyć, że jak dotąd nie opisano żadnego przypadku dekomensacji cukrzycy typu I po rozpoczęciu stosowania tabletek antykoncepcyjnych, natomiast ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 jest bardzo niskie. W dużym badaniu prospektywnym Rimm i wsp., stwierdzono że współczynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu II (RR) wynosi 1,10 niezależnie od czasu stosowania antykoncepcji [35]. Ze względu na to, że efekt ten pozostaje znikomy, nie uważa się aby stosowanie antykoncepcji hormonalnej promowało rozwój cukrzycy. Cukrzyca nie stanowi przeciwwskazania do doustnej antykoncepcji, przy wykluczeniu innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentki [3].

Plamienia i krwawienia w trakcie cyklu

Częstość występowania plamień i/lub krwawień w ciągu pierwszych trzech miesięcy stosowania złożonej antykoncepcji hormonalnej jest dość częsta, niezależnie od stosowanego schematu i ulega zmniejszeniu w miarę czasu stosowania terapii. W przypadku utrzymywania się plamień/krwawień należy przede wszystkim wykluczyć możliwość ciąży, infekcji w obrębie narządów płciowych, zaburzenia wchłaniania oraz braku prawidłowego stosowania środków antykoncepcyjnych [36].

W randomizowanym badaniu ilość krwawień była znacznie mniejsza w przypadku zastosowania antykoncepcji w sposób przedłużony i wynosiła 6,4 vs. 10,9 dnia w ciągu 84 cyklach obserwacji [37]. Podobne wnioski pokazuje późniejsza praca, gdzie w czasie podobnego okresu obserwacji w grupie pacjentek stosującej antykoncepcję cyklicznie wystąpiły 10 dni z krwawieniem, w porównaniu z 3 dniami w grupie stosującej środek w sposób ciągły [38]. Wyniki są podobne również przy dłuższym czasie trwania cyklu: 18,4 dni vs. 33,8 dni w 168-dniowym cyklu [39]. Natomiast przypadki plamień w trakcie cyklu były podobne w przypadku zastosowania przedłużonego, jak i standardowego 28 dniowego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych i wynosiły: 3,7 dnia w cyklu 49 dniowym oraz 4,8 dnia w 28 dniowym [37].

Subiektywne objawy uboczne

Wśród niekorzystnych objawów podawanych przez pacjentki po rozpoczęciu stosowania doustnej hormonalnej antykoncepcji wymienia się głównie bóle głowy, zmiany nastroju, zaburzenie libido, nudności, ból pleców i brzucha, ból i obrzmienie piersi. Bóle głowy są tak powszechną dolegliwością, iż niejednokrotnie trudno jednoznacznie potwierdzić bądź wykluczyć ich związek z przyjmowaniem danego leku. Niektóre badania potwierdzają jednak związek tych dolegliwości ze stosowaniem złożonej antykoncepcji hormonalnej niezależnie od drogi podawania preparatu [40, 41, 42]. Niektóre badania pokazują zmniejszenie objawów niepożądanych w postaci bólów głowy w przypadku przedłużonego cyklu stosowania antykoncepcji [37, 43]. Natomiast nudności i obrzęki występują z mniejszym nasileniem w przypadku zastosowania drospirenonu (progestagen o działaniu antymineralokortykotropowym). Zwykle kobiety podają ustąpienie powyższych objawów po 2-3 miesiącach stosowania danego preparatu lub zmiany preparatu na inny [3].

Badania kliniczne dotyczące tego typu działań niepożądanych są niezwykle trudne do oceny pod względem statystycznym, co wynika głównie z faktu osobniczej wrażliwości pacjentek na leki hormonalne. Ponadto niektórzy autorzy uważają nawet, że tego typu działania niepożądane pojawiają się często pod wpływem zwykłej sugestii. Jeśli uprzedzimy pacjentkę o możliwości wystąpienia takich działań ubocznych preparatu, najprawdopodobniej pacjentka je u siebie zaobserwuje.

Monitorowanie skutków ubocznych przyjmowania doustnej hormonalnej antykoncepcji

Do tej pory nie opracowano żadnych jednoznacznych wytycznych dotyczących laboratoryjnego monitorowania ewentualnych skutków ubocznych stosowania hormonalnej antykoncepcji. W przypadku każdej pacjentki należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia powikłań, mając na uwadze współistniejące czynniki ryzyka [28]. W związku z tym każdorazowo przeprowadzana ocena powinna być zindywidualizowana. Poniżej zaproponowano kilka metod kontroli laboratoryjnej u pacjentek stosujących doustną hormonalną antykoncepcję.

Według niektórych autorów długotrwałe przyjmowanie złożonych hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych może zaburzać funkcję wątroby. Odpowiedzialny jest za to głównie składnik estrogeny. Uważa się, że doustna hormonalna antykoncepcja może zwiększać ryzyko rozwoju kamicy pęcherzyka żółciowego, a także nowotworów wątroby. Ponadto efekt ten nie zostaje zniwelowany przy zastosowaniu plastrów antykoncepcyjnych, chociaż ujemny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie wątroby zostaje w ten sposób nieco zmniejszony. Niektórzy autorzy proponują regularne oznaczanie stężenia transaminaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej) oraz bilirubiny w odstępach nawet sześciomiesięcznych [32].

Tabletki antykoncepcyjne niekorzystnie wpływają na profil lipidowy krwi. Estrogeny są odpowiedzialne za wzrost stężenia triglicerydów, natomiast składnik gestageny – za wzrost stężenia cholesterolu LDL i spadek stężenia cholesterolu frakcji HDL. W związku z tym zasugerowano monitorowanie ewentualnych niekorzystnych zmian w profilu lipidowym krwi poprzez wykonywanie badań gospodarki lipidowej dwukrotnie w ciągu roku [25, 32].

Hubert Wolski. Wybrane aspekty działań niepożądanych złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej.

Wskazaniem do zaprzestania stosowania tabletek antykoncepcyjnych jest stężenie triglicerydów powyżej 300 mg/dl, ponieważ tak znaczny wzrost stężenia triglicerydów wyraźnie zwiększa ryzyko ostrego zapalenia trzustki. W przypadku niekorzystnej zmiany stosunku lipoprotein LDL/HDL należy najpierw rozważyć zmianę stosowanego preparatu na zawierający inny progestagen. Często uzyskuje się wtedy normalizację profilu lipidowego krwi [25].

Jednym z najgroźniejszych, aczkolwiek rzadkim powikłaniem hormonalnej antykoncepcji jest żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jak dotąd nie ustalono czy jakiegokolwiek badania laboratoryjne, w tym ocena koagulologiczna krwi są w stanie wyłonić pacjentki, u których ryzyko wystąpienia tego powikłania podczas stosowania tabletek antykoncepcyjnych jest znacznie zwiększone. W związku z tym uważa się, że podstawowym działaniem mającym na celu uniknięcie rozwoju zakrzepicy jest ściśle przestrzeganie przeciwwskazań do stosowania doustnej złożonej antykoncepcji hormonalnej. Należy każdorazowo, podczas rozpoczynania terapii, jak również w trakcie wizyt kontrolnych szczegółowo przeanalizować ewentualne dodatkowe czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentki [26, 31].

W związku z powszechnie przyjętą opinią, że stosowanie tabletek antykoncepcyjnych zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) należy regularnie wykonywać pomiar ciśnienia tętniczego krwi u pacjentek [29, 31].

Podsumowanie

Częstość występowania działań niepożądanych u kobiet stosujących doustną antykoncepcję nie jest jednakowa. Zależy od osobniczej wrażliwości na egzogenne hormony płciowe, która może być uwarunkowana różnicami w absorpcji i farmakokinetyce egzogennych hormonów, a także od aktywności enzymatycznej w obrębie tkanek.

Monitorowanie działań niepożądanych doustnych hormonalnych leków antykoncepcyjnych jest trudne. Proste i powszechnie stosowane metody laboratoryjne mogą być jednak pomocne w codziennej praktyce.

Oświadczenie autora:

Źródło finansowania: Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy

Piśmiennictwo

- Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013, 27, 3-12.
- Polish Gynecological Society. Safety and eligibility for hormonal and intrauterine contraceptions - Polish Gynecological Society Recommendation. *Ginekol Pol.* 2014, 85, 234-239. [Polish]
- Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, [et al.]. *Contraceptive Technology.* 18th ed. New York, NY: Ardent Media. 2004, 391-460.
- Curtis KM, Chrisman CE, Mohlajee AP, Peterson HB. Effective use of hormonal contraceptives: part I: combined oral contraceptive pills. *Contraception.* 2006, 73, 115-124.
- Speroff L, Fritz MA. Oral contraception. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* ed.: Speroff L, Fritz MA. Lippincott Williams&Wilkins. 2005, 995-1094.
- Huber LR, Hogue CJ, Stein AD, [et al.]. Contraceptive use and discontinuation: findings from the contraceptive history, initiation, and choice study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 194, 1290-1295.
- Söderqvist G, Isaksson E, von Schoultz B, [et al.]. Proliferation of breast epithelial cells in healthy women during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 1997, 176, 123-128.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,237 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996, 347, 1713-1727.
- Miller WR, Langdon SP. Steroid hormones and cancer II. Lessons from experimental systems. *Eur J Surg Oncol.* 1997, 23, 163-183.
- Isaksson E, von Schoultz E, Odling V, [et al.]. Effects of oral contraceptives on breast epithelial proliferation. *Breast Cancer Res Treat.* 2001, 65, 163-169.
- Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, [et al.]. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Intern Med.* 1999, 130, 262-269.
- Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, [et al.]. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: Differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 181, 348-353.
- ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and breast cancer. *Hum Reprod Update.* 2004, 10, 281-293.
- Kahlenborn C, Mudugno F, Potter DM, Severes WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006, 81, 1290-1302.
- Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings from a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer.* 2006, 95, 385-389.
- Hilakivi-Clarke L, de Assis S, Warri A. Exposures to synthetic estrogens at different times during the life, and their effect on breast cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013, 18, 25-42.
- Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia PR, [et al.]. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013, 22, 1931-1943.
- Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdstitthichai P, [et al.]. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health.* 2013, 25, 368-387.
- Shulman LP, Goldheizer JW. The truth about oral contraceptives and venous thromboembolism. *J Reprod Med.* 2003, 48, 930-938.
- Urrutia PR, Coeytaux RR, McBroom AJ, [et al.]. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013, 122, 380-389.
- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, [et al.]. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013, 12, 347, f5298.
- Burkman RT. Venous thromboembolism and oral contraceptives. Current status and clinical implications. *Treat Endocrinol.* 2002, 1, 143-147.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ.* 2001, 323, 131-134.
- Odling V, Milson I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002, 81, 482-490.
- Wiegatz I, Lee JH, Kutschera E, [et al.]. Effect of dienogest-containing oral contraceptives on lipid metabolism. *Contraception.* 2002, 65, 223-229.
- Wiegatz I, Lee JH, Kutschera E, [et al.]. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception.* 2004, 70, 97-106.
- Mohlajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombotic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. *Contraception.* 2006, 73, 166-178.
- Burkman RT, Schlesselman J, Ziemal N. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 190, 5-22.
- Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception.* 2003, 68, 11-17.
- Bushnell CD. Estrogen and stroke in women: assessment of risk. *Lancet Neurol.* 2005, 4, 743-751.
- Lalude OO. Risk of cardiovascular events with hormonal contraception: insights from the Danish cohort study. *Curr Cardiol Rep.* 2013, 15, 374-380.
- Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013, 27, 13-24.
- Radberg T, Gustafson A, Skytten A, Karlsson K. Oral contraception in diabetic women. A cross-over study on serum and high density lipoprotein (HDL) lipids and diabetes control during progestogen and combined estrogen/progesterone contraception. *Horm Metab Res.* 1982, 14, 61-65.
- Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, [et al.]. Past use of oral contraceptives and cardiovascular disease: a metaanalysis in the context of the Nurses' Health Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1990, 163, 285-291.
- Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, [et al.]. Oral contraceptive use and the risk of Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia.* 1992, 35, 967-972.
- Black A, Francoeur D, Rowe T, [et al.]. Canadian contraception consensus. SOGC clinical practice guidelines, No. 143, March 2004. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004, 26, 219-296.
- Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2001, 98, 771-777.
- Miller L, Hughes JP. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2003, 101, 653-661.
- Kwiecien M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception.* 2003, 67, 9-13.
- Sulak PJ, Kuehl TJ, Coffee A, Welles S. Prospective analysis of occurrence and management of breakthrough bleeding during an extended oral contraceptive regimen. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 195, 935-941.
- Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, [et al.]. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception.* 2005, 71, 176-182.
- Sibai BM, Odling V, Meador ML, [et al.]. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertil Steril.* 2002, 77, 19-26.
- Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception.* 2003, 68, 89-96.