

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu w wybranych sytuacjach klinicznych – stan wiedzy na 2008 rok

The statement of Polish Gynecological Society Experts on oral use of contraceptive 75µg desogestrel minipill in different clinical cases – state of art in 2008

Recent epidemiologic studies indicate that use of combined oral contraception is associated with a increase in the incidence of cardiovascular disease (venous thromboembolism, pulmonary embolism, myocardial infarction and stroke). The risk of cardiovascular disease is strongly related to estrogen dose, progestogen type and other factors for example thrombogenic mutations and cigarette smoking among female over age 35.

The progestogen only contraception is safe alternative to combined hormonal contraception. Progestogen only pill (POP) has different levels of action (local and/or central) which may vary from one drug to another. As for the cardiovascular disease risk, progestogens are not considered to be risk factors. Desogestrel containing POP is advised in the following cases: bad tolerance of exogenous oestrogens; in order to counteract an endogenous hyperoestrogenosis; medical, metabolic or cardiovascular contraindications to estroprogestogen contraception. Lastly, POP should be used as a prime contraception in some particular situations (breast feeding, endometriosis, adenomyosis, cigarette smoking, contraception for older women).

These recommendations present the actual system of care in that population of women in Poland.

Słowa kluczowe: **mini tabletki gestagenne / laktacja / nikotynizm / schorzenia sercowo-naczyniowe /**

Key words: **progestogen-only pill / lactation / cigarette smoking / cardiovascular disease /**

Zespół Ekspertów PTG na spotkaniu w dniu 20 listopada 2008 roku w składzie:

prof. dr hab. **Romuald Dębski**
 prof. dr hab. **Jan Kotarski**
 prof. dr hab. **Tomasz Paszkowski**
 prof. dr hab. **Leszek Pawelczyk**
 prof. dr hab. **Violetta Skrzypulec**
 dr n. med. **Jacek Tomaszewski**

dokonał analizy stanu wiedzy na temat doustnej antykoncepcji gestagennej opartej na dezogestrelu (DSG).

Przegląd medycznej bazy danych *National Center for Biotechnology Information* oraz *U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health*, po wprowadzeniu haseł kluczowych: desogestrel, progestogens contraception, progestogen only pill, ograniczył zakres wyszukiwanego piśmiennictwa do preparatu Cerazette produkowanego przez firmę N.V. Organon.

Nie odnaleziono rekordów wskazujących na dostępność publikacji naukowych dotyczących innych doustnych preparatów antykoncepcyjnych zawierających w swoim składzie jedynie dezogestrel.

Stanowisko PTG dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu.

Wprowadzenie

Nieplanowane ciąży w dalszym ciągu stanowią istotny problem zdrowia publicznego. Zdecydowana większość przypadkowych ciąż dotyczy nastolatek rozpoczynających aktywność seksualną, kobiet u których istnieją przeciwwskazania medyczne do stosowania niektórych form regulacji poczęć lub wchodzących w okres perimenopauzy, i uważających, że ze względu na ich wiek biologiczny zajście w ciążę nie jest już możliwe. Co druga z kobiet urodzi przynajmniej jedno dziecko, do którego poczęcia doszło w sposób przypadkowy. Paradoksalnie, aż 60% niepożądanych ciąż dotyczy kobiet stosujących metody świadomego planowania rodziny [20, 32, 114, 115, 130, 131].

Większość hormonalnych metod regulacji poczęć opiera się na zablokowaniu owulacji przez komponentę progestagenową leku antykoncepcyjnego. Efekt ten został wykorzystany już w pierwszych doustnych tabletkach antykoncepcyjnych które zawierały jedynie gestagen. Dalszy postęp w dziedzinie kontroli rozrodu zaowocował wprowadzeniem w 1960 roku dwuskładnikowej tabletki hormonalnej. W przypadku złożonych metod hormonalnej kontroli rozrodu, dodatek syntetycznego estrogenu potencjalizuje antykoncepcyjne działanie progestagenu, zapobiega wystąpieniu uciążliwych objawów związanych z długotrwałym zahamowaniem funkcji endokrynnej gonady żeńskiej oraz zabezpiecza pacjentkę przed uciążliwym i często nieprzewidywalnym co do czasu wystąpienia, długości trwania i obfitości, profilem krwawienia z dróg rodnych. Poprawia też jakość życia pacjentki zmniejszając dyskomfort na tle niepożądanych działań ogólnoustrojowych związanych z zastosowaniem wysokich dawek gestagenu [20, 44, 56, 78, 87, 95, 100, 106, 112, 114, 115, 128].

Od czasu wprowadzenia na rynek pierwszej złożonej doustnej tabletki antykoncepcyjnej (DTA) problem zagrożeń zdrowotnych, jakie niesie za sobą wybór tej metody kontroli płodności wielokrotnie poddawano krytycznej analizie naukowej. Po opublikowaniu w latach 1961-1973 pierwszych doniesień o powikłaniach sercowo-naczyniowych (zapalenie zakrzepowe żył, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i krwotoczny, nadciśnienie tętnicze), które odnotowano u kobiet stosujących DTA o wysokiej zawartości syntetycznych sterydów, w licznych badaniach obserwacyjnych, kohortowych i metaanalizach potwierdzono związek pomiędzy typem i dawką estrogenu/progestagenu w tabletkce, wiekiem pacjentki a hipotetycznym ryzykiem zgonu w trakcie stosowania DTA. Po raz pierwszy zwrócono uwagę na właściwy dobór pacjentek i rolę prawidłowo przeprowadzonego wywiadu lekarskiego w eliminacji zagrożeń zdrowotnych związanych z długotrwałym stosowaniem DTA. Podwyższone ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego starano się zredukować poprzez zastąpienie mestranolu etynyloestradiolem, zmniejszenie dawki i/lub całkowitej miesięcznej ekspozycji organizmu na syntetyczne hormony jajnikowe czy też wprowadzenie nowych generacji progestagenów. Większość kobiet w II i III dekadzie życia decyduje się na wybór złożonej antykoncepcji hormonalnej (58%). Pomiedzy 35-39 rokiem życia tabletki antykoncepcyjne stosuje już tylko 15% pacjentek a odsetek ten zmniejsza się do 5% u kobiet po 45 roku życia. Część z nich rezygnuje z tej formy antykoncepcji z powodu braku akceptacji działań niepożądanych zależnych od składnika estrogenowego leku: napięcia w piersiach, wzdęć, nudności oraz bólu głowy. Jednak co 6-7 pacjentka stosująca DTA przekroczy 35 rok życia, który to wiek wyznacza umowną granicę bezpieczeństwa dla złożonej antykoncepcji hormonalnej z punktu widzenia zagrożenia powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

Liczne publikacje naukowe wskazujące na wzrost ryzyka zdrowotnego związanego z wprowadzeniem DTA z gestagenami III generacji, zwróciły uwagę na wagę działań edukacyjnych mających na celu uświadomienie lekarzom i ich pacjentkom, u których istnieją przeciw-

wskazania do złożonej antykoncepcji hormonalnej, jak wielkie znaczenie dla bezpieczeństwa terapii ma właściwa kwalifikacja i wybór odpowiedniej metody antykoncepcji oraz rygorystyczny nadzór i przestrzeganie zaleceń lekarskich w przypadku stosowania hormonalnych form kontroli rozrodu [2, 6, 7, 8, 18, 22, 37, 44, 47, 59, 61, 64, 70, 72, 86, 91, 107, 109, 110, 111, 120, 121, 124, 138], (Tabela I).

Aktualnie dysponujemy kilkoma metodami hormonalnej regulacji poczęć pozwalającymi na alternatywne, w stosunku antykoncepcji estrogenowo-progestagennej, systemowe podanie gestagenów, uwalnianych w sposób krótkotrwały (tabletki) lub długotrwały (dopochwowe pierścienie hormonalne, systemy naskórne, implanty, depozyty domięśniowe, wewnątrzmaciczne systemy uwalniające gestageny) z miejsca aplikacji (pochwa, skóra, tkanka podskórna, tkanka mięśniowa, macica). Unikalne zalety antykoncepcji opartej jedynie na gestagenach umożliwiają wykorzystanie tej formy kontroli płodności u tych kobiet, u których ze względu na przeciwwskazania medyczne każda inna opcja hormonalna jest nie do zaakceptowania lub niesie za sobą poważne ryzyko powikłań zdrowotnych w terapii długoterminowej, głównie ze strony układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego, wątroby oraz dróg wyprowadzających żółć. Działanie antygonadotropowe progestagenów wykorzystuje się w przypadku kobiet ze schorzeniami narządu płciowego zależnymi od estrogenów (endometrioza, adenomioza, włókniaki, rozrosty *endometrium*, mastopatia) lub chorób/stanów, gdzie zastosowanie estrogenów jest prawdopodobnie niepożądane (zaburzenia widzenia, używanie soczewek kontaktowych, toczeń układowy, wrodzone wady serca, choroba Behceta, czerniak, porfiria, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk idiopatyczny, niedoczynność tarczycy, zaburzenia popędu płciowego, cukrzyca, genetycznie uwarunkowane zaburzenia krzepnięcia i choroby spichrzeniowe, choroby wątroby/dróg wyprowadzających żółć, hiperhomocysteinemia i inne markery stanu zapalnego lub aterogenezy, interakcje lekowe). Tabletki gestagenne są także metodą z wyboru w przypadku konieczności zastosowania antykoncepcji ratunkowej po niezabezpieczonym stosunku płciowym. Jest to również jedyna opcja hormonalna, która umożliwia nowoczesnej kobiecie w okresie pierwszych 6 miesięcy karmienia piersią, bezpieczne i efektywne zabezpieczenie antykoncepcyjne, bez wpływu na mechanizmy kontrolujące laktację, objętość i skład mleka oraz prawidłowy rozwój psychofizyczny noworodka [18, 34, 40, 44, 51, 52, 53, 56, 80, 98, 105, 108, 114, 115, 143], (Tabela II).

U podstaw eliminacji działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem minitabletki gestagennej (MTG) leży nie tylko zmniejszenie całkowitej dobowej dawki hormonu/systemowej ekspozycji na cykl leczenia, ale także zastosowanie substancji hormonalnie czynnej o trwałej strukturze chemicznej, która nie podlega dalszym przemianom metabolicznym i pozwala uzyskać *in vivo* najwyższy stopień selektywności progestagenu, tzn. sterydu nieaktywnego lub o minimalnej zdolności do pobudzenia receptora androgenowego, mineralokortykoidowego i glikokortykoidowego (cechy niepożądane) a charakteryzującego się maksymalną siłą wiązania z receptorem progesteronowym (cecha pożądana) [105].

Działanie prozakrzepowe i aterogenne progestagenów związane jest z ich aktywnością androgenową i mineralokortykoidową. Progestageny obniżają biosyntezę globuliny wiążącej sterydy płciowe (SHBG) co powoduje wzrost stężenia wolnego testosteronu w surowicy krwi. Z drugiej strony agonistyczne/antagonistyczne działanie w stosunku do receptora androgenowego oraz mniej lub bardziej nasilony wpływ związany z blokowaniem aktywności 5 α -reduktazy, enzymu przekształcającego testosteron do dihydrotestosteronu, formy metabolicznej o wyższej aktywności androgennej, warunkuje specyficzną odpowiedź ustroju kobiety na gestagen, zależną od tkanki docelowej, ekspozycji systemowej na substancję czynną i jej aktywne metabolity oraz indywidualnie zmienne stężenia pozostałych hormonów płciowych [39, 65, 66, 67, 68, 105, 116, 117, 118, 119].

Stanowisko PTG dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu.

Tabela I. Czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych naczyń żylnych i tętniczych [44, 107, 137].

Czynniki ryzyka zakrzepowego zapalenia naczyń żylnych (VTE)		
Zwolnienie przepływu krwi	Uszkodzenie ściany naczynia krwionośnego	Zmiany w układzie krzepnięcia
<ul style="list-style-type: none"> Wiek Epizod zakrzepowego zapalenia żył w wywiadzie Ciąża Położ Długotrwała podróż Duże zabiegi chirurgiczne Długotrwałe unieruchomienie Opatrunek gipsowy 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek Epizod zakrzepowego zapalenia żył w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> Niedobór antytrombiny Niedobór białka C Niedobór białka S Mutacja czynnika V Leiden Mutacja genu protrombiny 20210A Zespół antyfosfolipidowy Dysfibrinogemia Podwyższony poziom protrombiny Podwyższony poziom czynników: VIII, IX, XI Podwyższony poziom tkankowego aktywatora fibrynogenu Ciąża Schorzenia nowotworowe Estrogeny w połączeniu z progestagenami
Duże czynniki ryzyka zakrzepowego zapalenia żył		Małe czynniki ryzyka zakrzepowego zapalenia żył
<ul style="list-style-type: none"> Epizod zakrzepowego zapalenia żył w wywiadzie Obciążony wywiad rodzinny w kierunku zakrzepowego zapalenia żył u krewnych I° <45 r.ż. Długotrwałe unieruchomienie 		<ul style="list-style-type: none"> Duże zabiegi operacyjne z przedłużoną immobilizacją BMI >30
Czynniki ryzyka zakrzepicy naczyń tętniczych		
Zwolnienie przepływu krwi	Uszkodzenie ściany naczynia krwionośnego	Zmiany w układzie krzepnięcia
-	<ul style="list-style-type: none"> Wiek Nikotynizm Nadciśnienie tętnicze Hypercholesterolemia Cukrzyca Brak aktywności fizycznej 	<ul style="list-style-type: none"> Estrogeny w połączeniu z progestagenami Zespół antyfosfolipidowy Hyperhomocysteinemia Mutacja czynnika V Leiden (?) Mutacja genu protrombiny 20210A Podwyższony poziom czynników: VIII, IX, XI
Duże czynniki ryzyka zakrzepicy naczyń tętniczych		Małe czynniki ryzyka zakrzepicy naczyń tętniczych
<ul style="list-style-type: none"> Incydent zakrzepicy tętniczej aktualny lub w wywiadzie Obciążony wywiad rodzinny w kierunku schorzeń naczyń tętniczych u krewnych I° u kobiet <45 r.ż. Wrodzone trombofilie z nieprawidłowymi poziomem stężeniami czynników krzepnięcia i obecnością przeciwciał antykardiolipinowych Choroby układu sercowo-naczyniowego w przeszłości lub występujące aktualnie: <ul style="list-style-type: none"> Zawał serca, choroba niedokrwienna serca, dławica piersiowa Kardiomiopatia Zastawkowe wady serca Napadowe lub utrwalone zaburzenia rytmu Wada przegrody międzyprzedsionkowej Nadciśnienie płucne Migrena z objawami ogniskowymi i/lub stan migrenowy Przebyty niedokrwienny udar mózgu Hyperlipidemie Nikotynizm >15 papierosów na dobę u kobiet po 35 r.ż. Nadciśnienie tętnicze >140/90mmHg Patologiczna otyłość: BMI >35 		<ul style="list-style-type: none"> Wiek >40 r.ż. Nikotynizm >15 papierosów u kobiet <35 r.ż. Otyłość: BMI >30 <35 Cukrzyca insulinozależna Migrena bez aury Przebyty krwotoczny udar mózgu

Stanowisko PTG dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu.

Tabela II. Kryteria WHO uprawniające do zastosowania DTA i MTG w wybranych sytuacjach klinicznych [82].

Wybrane sytuacje kliniczne / jednostki chorobowe	DTA	MTG
Karmienie piersią 0-6 tygodni po porodzie >6 tygodni <6 miesięcy po porodzie >6 miesięcy po porodzie	4 3 2	3 1 1
Kobiety po porodzie nie karmiące piersią <21 dni od porodu >21 dnia od porodu	3 1	1 1
Po operacji ciąży pozamacicznej	1	2
Nikotynizm • kobiety <35 r.ż. • kobiety >35 r.ż. ▪ <15 papierosów/ dobę ▪ >15 papierosów/dobę	2 3 4	1 1 1
Otyłość BMI >30kg/m ²	2	1
Liczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: perimenopauza, nikotynizm, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze	3/4	2
Nadciśnienie tętnicze: • w wywiadzie • kontrolowane, z prawidłowymi wartościami skurczowo/rozkurczowymi • kontrolowane, z nieprawidłowymi wartościami skurczowo/rozkurczowymi – skurczowe 140-159 lub rozkurczowe 90-99 – skurczowe >160mmHg lub rozkurczowe >100mmHg	3 3 3 4	2 1 1 2
Nadciśnienie ze zmianami naczyniowymi	4	2
Nadciśnienie w ciąży (aktualnie kontrolowane lub wartości w normie)	2	1
Zakrzepica żył głębokich /naczyń płucnych w wywiadzie lub czynna • w wywiadzie • czynna • u krewnych I stopnia	4 4 2	2 3 1
Unieruchomienie zabiegach chirurgicznych: • Dużych – z przedłużoną immobilizacją – krótkotrwałe • Małych (bez unieruchomienia)	4 2 1	2 1 1
Genetycznie uwarunkowane zaburzenia krzepnięcia /mutacje trombogeniczne (Czynnik V Leiden, mutacja genu protrombiny, niedobór białka C, S i antytrombiny)	4	2
Choroby żył powierzchownych ▪ Żylaki ▪ Zapalenie zakrzepowe	1 2	1 1
Choroba niedokrwienności serca czynna lub przebyta	4	2(k)/3(d)
Czynny lub przebyty udar mózgu	4	2(k)/3(d)
Hyperlipidemia	2/3	2
Choroba zastawkowa serca ▪ Niepowikłana ▪ Powikłana (nadciśnienie płucne, migotanie przedsionków, zapalenie wsierdzia w wywiadzie)	2 4	1 1
Bóle głowy	1(k)/2(d)	1
Migrena z aurą (niezależnie od wieku biologicznego)	4	2(k)/3(d)
Migrena bez aury ▪ u kobiet <35 r.ż. ▪ u kobiet >35 r.ż.	2 (k)/3(d) 3(k)/4(d)	1(k)/2(d) 1(k)/2(d)
Depresja	1	1
Epilepsja	1	1
Krwawienia z dróg rodnych ▪ nieregularne (plamienia/brudzenia) ▪ przedłużone i/lub obfite ▪ niewyjaśnionego pochodzenia przed postawieniem diagnozy	1 1 2	2 2 2
Bolesne miesiączkowanie	1	1
Ciążowa choroba trofoblastyczna	1	1

Stanowisko PTG dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu.

Tabela II. (c.d.) Kryteria WHO uprawniające do zastosowania DTA i MTG w wybranych sytuacjach klinicznych [82].

Wybrane sytuacje kliniczne / jednostki chorobowe	DTA	MTG
Ektopia części pochwowej szyjki macicy	1	1
Nowotworzenie śród nabłonkowe szyjki macicy (CIN)	2	1
Rak szyjki macicy	2	1
Rak trzonu macicy	1	1
Rak jajnika	1	1
Choroby gruczołu piersiowego <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiany w trakcie diagnozy ▪ zmiany łagodne ▪ rodzinny wywiad w kierunku raka gruczołu piersiowego ▪ rak gruczołu piersiowego <ul style="list-style-type: none"> – zdiagnozowany i leczony – w wywiadzie, bez wznowy w okresie ostatnich 5 lat 	2 1 1 4 3	2 1 1 4 3
Endometrioza	1	1
Łagodne guzy jajnika (w tym torbiele)	1	1
Mięśniaki macicy	1	1
Stany zapalne miednicy mniejszej, choroby przenoszone drogą płciową, HIV/AIDS, gruźlica	1	1
Cukrzyca <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciążowa w wywiadzie ▪ bez zmian naczyniowych <ul style="list-style-type: none"> – insulinoniezależna – insulinozależna ▪ Cukrzyca od ponad 20 lat/lub z ciężkimi zmianami naczyniowymi / lub z ciężką nefropatią, retinopatią lub neuropatią 	1 2 2 3/4	1 2 2 2
Choroby tarczycy (wole, nadczynność, niedoczynność)	1	1
Choroby woreczka żółciowego Objawowe <ul style="list-style-type: none"> ▪ po leczeniu operacyjnym (cholecystektomia) ▪ leczone farmakologicznie ▪ w trakcie leczenia Bezobjawowe	2 3 3 2	2 2 2 2
Cholestaza <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciążowa ▪ po złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej w wywiadzie 	2 3	1 2
Wirusowe zapalenie wątroby <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywne ▪ nosicielstwo 	4 1	3 1
Marskość wątroby <ul style="list-style-type: none"> ▪ łagodna (skompensowana) ▪ ciężka (niezskompensowana) 	3 4	2 3
Łagodne lub złośliwe nowotwory wątroby	4	3
Anemia z niedoboru żelaza	1	1
Interakcje lekowe <ul style="list-style-type: none"> ▪ rifampicyna ▪ leki przeciwdrgawkowe ▪ antybiotyki za wyjątkiem rifampicyny <ul style="list-style-type: none"> – gryzeofulwina – inne antybiotyki ▪ leki przeciwwirusowe 	3 3 2 1 2	3 3 2 1 2
1. Nie ma przeciwwskazań medycznych do stosowania wybranej metody antykoncepcji. 2. Korzyści wynikające z zastosowania wybranej metody antykoncepcji przewyższają ryzyko z nią związane. 3. Teoretyczne lub udokumentowane ryzyko związane z zastosowaniem wybranej metody antykoncepcji przewyższa korzyści z niej wynikające. 4. Nie wolno stosować wybranej metody antykoncepcji ze względu na ryzyko zdrowotne, które jest nie do zaakceptowania ze względu na bezpieczeństwo i/lub zagrożenie zdrowia lub życia pacjentki. k – leczenie krótkotrwałe d – leczenie długotrwałe		

Stanowisko PTG dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu.

Cerazette jest nowoczesną minitabletką gestagenową zawierającą 75µg dezogestrelu (MTG-75µgDSG), progestagenu charakteryzującego się unikalnymi właściwościami farmakodynamicznymi, które wyróżniają ten preparat wśród innych leków hormonalnych. DSG wykazuje szereg cech tzw. „idealnego” progestagenu. Charakteryzuje się silnym działaniem progestagenowym oraz antyandrogenowym, brakiem lub szczątkowym efektem estrogenowym, androgenowym, glikokortykosteroidowym oraz mineralokortykosteroidowym [2, 14, 30, 60, 81, 105, 139].

Od momentu wprowadzenia na rynek w 2002 roku, Cerazette jest pierwszym dostępnym w Polsce systemem doustnej antykoncepcji hormonalnej opartej na gestagenach o efektywności zbliżonej do DTA (współczynnik Pearl'a: od 0,5 do 3,0-5,0). Mechanizm działania antykoncepcyjnego MTG-75µgDSG jest wielokierunkowy i polega na:

- zmianach właściwości fizykochemicznych śluzu szyjkowego, które prowadzą do zmniejszenia jego objętości i zagęszczenia tak, że jest on nieprzenikliwy i/lub unieruchamia plemniki. Efekt ten pojawia się już po 30 minutach od przyjęcia MTG-75µgDSG ze szczytem obserwowanym po 3-4 godzinach i jest zachowany przez okres co najmniej 23-27 godzin pod warunkiem regularnego stosowania leku w ściśle zdefiniowanych przedziałach czasowych (zakres nie powinien przekraczać 2-3 godzin) – działanie pewne,
- zablokowaniu owulacji poprzez supresję osi podwzgórze-przysadka mózgowo-jajnik (zmniejszenie częstości pulsacji GnRH, zmniejszenie wrażliwości przysadki na GnRH, modyfikacja uwalniania gonadotropin z przysadki, brak piku LH) – działanie pewne u 97-99% kobiet,
- zmianach w strukturze błony śluzowej macicy uniemożliwiających implantację i zagnieżdzenie blastocysty (hamowanie biosyntezy receptora dla progesteronu, zmniejszenie liczby i wielkości cew gruczołowych błony śluzowej macicy) – działanie prawdopodobne,
- zmniejszeniu aktywności perystaltycznej jajowodów i wydłużeniu pasażu zapłodnionej komórki jajowej, co prowadzi do desynchronizacji pomiędzy czasem, w którym jajo dociera do macicy a optymalną zdolnością błony śluzowej macicy do nidacji (okno implantacyjne), zmniejszenie ilości oraz częstotliwości ruchu rzęsek w jajowodzie – działanie możliwe
- zaburzeniu mechanizmów warunkujących mobilność i pojemność plemnika – działanie hipotetyczne [4, 14, 27, 36, 62, 63, 64, 81, 85, 98, 102, 103, 105, 111, 128].

Dawka progestagenu w MTG-75µgDSG jest o połowę mniejsza w porównaniu do DTA opartych na DSG i o 15µg przewyższa wartość, przy której dochodzi do zablokowania owulacji. W przypadku DTA zawierających DSG pożądany efekt terapeutyczny zależy od konwersji substancji prekursorowej do aktywnego metabolitu 3-keto-desogestrelu (etonogestrelu; ETN) przez wątrobę. Wydajność procesu biotransformacji DSG mieści się w granicach 62% a okres półtrwania czynnego metabolitu (ETN) wynosi około 12 godzin. Te dane jednoznacznie potwierdzają wysoką skuteczność antykoncepcyjną Cerazette, którego efektywność jest zbliżona do odnotowanej dla złożonych metod hormonalnych a długi okres półtrwania ETN zabezpiecza antykoncepcyjnie niezdiscyplinowaną pacjentkę, o ile opóźnienie w przyjęciu tabletki nie przekracza 12 godzin. Powrót do owulacji odnotowano najwcześniej po 7 dniach od zaprzestania leczenia (zakres 7-17,2 dnia). Nie wykazano działania mutagennego ETN na płód w przypadku zajścia w ciążę w trakcie stosowania Cerazette [14, 36, 55, 68, 81, 87, 105, 106].

Minimalna dobowa ekspozycja na gestagen obecny w MTG-75µgDSG, w porównaniu do kobiet stosujących DTA z progestagenami II i III generacji, pozwala zredukować potencjalnie niekorzystne ogólnoustrojowe działanie metaboliczne DSG charakterystyczne dla MTG (depresja, senność, zmiany nastroju, przybór masy ciała, retencja płynów,

wzdęcia, plamienia/brudzenia, bóle głowy, nudności, trądzik, torbiele czynnościowe i przetrwale). W odróżnieniu od kobiet stosujących domięśniową iniekcję octanu medroksyprogesteronu, MTG-75µgDSG umożliwia szybki i przewidywalny powrót do funkcji rozrodczych już po kilku-kilkunastu dniach od zakończenia leczenia [94, 126].

W przeciwieństwie do klasycznych MTG opartych na lewonorgestrelu, linestrenolu, noretisteronie, etynodiolu czy norgestrelu, Cerazette jest formą regulacji poczęć dla kobiet nieakceptujących metod antykoncepcji innych niż hormonalne, niemogących lub nie chcących stosować złożonej antykoncepcji estrogenowo-progestagennej, dla których wymóg zdyscyplinowanego przyjmowania tabletki w ściśle zdefiniowanych odstępach czasu jest problematyczny.

Niska dawka syntetycznego sterydu w MTG-75µgDSG zapewnia komfort, bezpieczeństwo i wysoką efektywność antykoncepcyjną, przy minimalnych działaniach niepożądanych oraz ryzyku wystąpienia ciąży pozamacicznej zbliżonym dla DTA [2, 11, 45, 48, 64, 65, 102, 105, 113, 137].

Cerazette polecana jest wszystkim kobietom w okresie reprodukcyjnym, zwłaszcza matkom karmiącym piersią, u których ryzyko przypadkowej ciąży jest wysokie, a występują przeciwwskazania medyczne do stosowania złożonej antykoncepcji hormonalnej lub wcześniej zgłaszały nietolerancję na estrogeny syntetyczne (nudności, wymioty, bóle głowy, mastodynia, drażliwość/chwiejność emocjonalna).

Okres karmienia piersią

Mleko matki zabezpiecza noworodkowi dostęp do wszystkich substancji odżywczych niezbędnych do jego prawidłowego rozwoju a zawarte w nim immunoglobuliny chronią jego organizm przed infekcjami w pierwszych miesiącach życia. Złożona antykoncepcja hormonalna nie jest rekomendowana w przypadku kobiet karmiących piersią do 6 miesiąca po porodzie. DTA ma niekorzystny wpływ na laktację i prowadzi do zmniejszenia objętości produkowanego mleka, modyfikacji jego składu, co przekłada się na zmniejszenie wartości odżywczych pokarmu i/lub wpływ na rozwój noworodka. U dzieci pacjentek karmiących i stosujących złożoną antykoncepcję odnotowano zmniejszenie masy ciała niemowląt, przypadki ginekomastii, spodziectwo, cysty w najdrużu i atrofię jąder u chłopców a nawet raka groniastego pochwy u matek stosujących starsze DTA z dietylstilbestrolem.

Nie wykazano niekorzystnego wpływu antykoncepcji gestagennej na produkcję, objętość i skład biochemiczny mleka kobiecego oraz rozwój psychofizyczny dzieci matek stosujących tę formę regulacji poczęć [3, 21, 25, 26, 58, 129].

W badaniu WHO poddano ocenie wpływ antykoncepcji opartej na gestagenach na rozwój fizyczny dzieci karmionych piersią przez matki stosujące MTG, depozyty domięśniowe gestagenów, implanty, inserty wewnątrzmaciczne, sterylizację oraz metody barierowe regulacji poczęć. W ramieniu Assiut tego badania odnotowano większy przyrost masy ciała niemowląt po 6 i 12 miesiącach terapii enantanem norethisteronu, a w grupie kobiet stosujących przez 3 miesiące iniekcję z octanu medroksyprogesteronu – zwiększenie masy ciała i obwodu ramienia u dzieci. Podobnie w ramieniu Santiago badania WHO udokumentowano wzrost obwodu ramienia dzieci po 3-12 miesiącach stosowania MTG [96, 97]. Nie wykazano niekorzystnego wpływu domięśniowej iniekcji octanu medroksyprogesteronu, stosowanego w celach antykoncepcyjnych w okresie karmienia piersią na rozwój, zdolności intelektualne i psychikę dzieci, kontrolowanych aż do okresu pokwitania [50, 90, 99].

Stosowanie MTG w okresie laktacji, zwłaszcza przy równoczesnej suplementacji wapniowo-witaminowej, zapobiega utracie a nawet zwiększa masę kostną matek karmiących.

Stanowisko PTG dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu.

Przez okres 12 miesięcy obserwacji, gęstość mineralna kości u kobiet stosujących w okresie laktacji metody barierowe zmniejszyła się o 4,9%, w porównaniu do karmiących stosujących MTG, zwłaszcza w połączeniu z preparatami wapniowo-witaminowymi, gdzie odnotowano jej wzrost odpowiednio o 2,95% i 4,3% [9, 125].

Dziecko otrzymuje z mlekiem około 0,001 dawki dobowej sterydu. Około 2,6-3,7% matczynej puli ETN biernie przechodzi do mleka. Noworodek otrzymuje ok. 0,01-0,05µg/kg masy ciała ETN przy spożyciu mleka rzędu 150ml/kg masy ciała. Szczytowa koncentracja ETN w mleku pojawia się po ok. 4 godzinach od przyjęcia dawki leku. Przyjęcie MTG-75µgDSG bezpośrednio przed karmieniem pozwala zmniejszyć ekspozycję niemowlęcia na gestagen [3, 21, 25, 26, 58, 99, 127, 129].

Antykoncepcja hormonalna u kobiet po 40 roku życia

Okres reprodukcyjny jest pojęciem szerokim i dotyczy każdego wieku biologicznego pacjentki, w którym dochodzi do uwolnienia komórki jajowej zdolnej do zapłodnienia. Większość regularnie miesiączkujących kobiet pomiędzy 40-55 rokiem życia ma owulację.

Dla kobiet znajdujących się pomiędzy 40 a 44 rokiem życia ryzyko ciąży wynosi 10-20% oraz 2-3% dla kobiet w wieku 45-49 lat i, jeżeli pacjentka miesiączkuje regularnie, nie spada do zera nawet po 50 roku życia. Owulacja może mieć miejsce (sporadycznie) nawet po roku od zatrzymania miesiączki i taka szansa wynosi nawet do 10%. U pacjentek, które nie przekroczyły 50 roku życia a obawiających się nieplanowanej ciąży antykoncepcja powinna być kontynuowana przez co najmniej dwa lata od wystąpienia ostatniej miesiączki.

W przypadku kobiet powyżej 50 roku życia ochrona przed niepożądaną ciążą jest zalecana co najmniej przez okres 12 miesięcy od zaprzestania krwawienia. MTG-75µgDSG jest idealną formą antykoncepcji hormonalnej dla kobiet po 45 roku życia lub wchodzących w okres menopauzy, zwłaszcza z obciążonym wywiadem ogólnolekarskim i/lub rodzinnym, w tym na tle onkogenezy. Odpowiedzialność i zdyscyplinowanie przy zmniejszonej płodności jest czynnikiem potencjalizującym efektywność i bezpieczeństwo stosowania Cerazette u starszych kobiet (współczynnik Pearl'a: 0,3).

Co więcej, u pacjentek w okresie perimenopauzy obawiających się nieplanowanej ciąży, a które poszukują pomocy lekarskiej ze względu na uciążliwe zaburzenia rytmu krwawień miesiączkowych i/lub objawy neurowegetatywne, MTG-75µgDSG umożliwia, po wykluczeniu schorzeń organicznych w obrębie narządu płciowego, stworzenie indywidualnego schematu terapeutycznego łączącego efekt antykoncepcyjny z estrogenową terapią zastępczą opartą na preparatach zawierających naturalny 17β-estradiol.

Należy zwrócić uwagę, że u części kobiet w okresie perimenopauzy nieregularne krwawienia z dróg rodnych po i/lub nałożone na stosowanie MTG budzą ryzyko niepokoju onkologicznego. Nieprzewidywalny profil krwawienia z dróg rodnych po MTG może być nie tylko uciążliwy z punktu widzenia szeroko pojętej jakości życia, ale również odpowiadać za wzrost niepotrzebnych interwencji diagnostycznych związanych z zagrożeniami, jakie niesie za sobą niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych.

Dodatek naturalnego estradiolu wydaje się być optymalnym rozwiązaniem, zwłaszcza, że do całkowitego zatrzymania krwawień miesiączkowych dochodzi u 50% przyjmujących Cerazette w porównaniu do 30% kobiet stosujących klasyczne MTG [64, 71, 93, 102, 109].

Antykoncepcja hormonalna: czy zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych?

Prozakrzepowe i antyfibrynolityczne działanie złożonej antykoncepcji hormonalnej niesie za sobą istotny wzrost ryzyka zachorowania z powodu ostrego epizodu sercowo-naczyniowego (zakrzepica/zatorowość żył i tętnic, udary, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze). (Tabela III).

WHO oraz większość międzynarodowych towarzystw ginekologicznych nie rekomenduje stosowania złożonej antykoncepcji hormonalnej u kobiet palących po 35 roku życia. Pacjentki z podwyższonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, zwłaszcza palaczki, które stosują złożoną antykoncepcję hormonalną, należy poinformować o korzyściach wynikających z przejścia na MTG po przekroczeniu 35 roku życia. (Tabela IV).

Wydaje się, że stosowanie MTG przez kobiety starsze nie jest związane ze wzrostem zachorowalności/śmiertelności ze strony serca i naczyń. MTG tylko w minimalnym stopniu modyfikuje lub nie wpływa na parametry hemostazy, czynniki układu krzepnięcia, funkcje płytek krwi oraz gospodarkę lipidami. Nie wykazano istotnych zmian prokoagulacyjnych związanych ze wzrostem koncentracji fibrynogenu, czynnika II, V, VII, VIII i IX, antytrombiny III, skróceniem czasu krzepnięcia i aPTT, zaburzeniem funkcji agregacyjnej płytek krwi, wpływem na aktywność fibrynolityczną osocza, koncentrację plazminogenu, α-2-mikroglobuliny, α-1-antytrypsyny dla MTG opartych na octanie chlormadinonu, octanie megestrolu, lewonorgestrelu, norgestrelu, norethisterone i octanie chlormadinonu. Porównując wpływ MTG-75µgDSG na procesy krzepnięcia i fibrynolizy, z tabletką zawierającą 30mg lewonorgestrelu, nie wykazano istotnych różnic w ocenianych parametrach biochemicznych. Odnotowano zmniejszenie aktywności prokoagulacyjnej na tle zmniejszenia aktywności czynnika VII a także obniżenie koncentracji 1+2 fragmentu protrombiny.

Cerazette jest antykoncepcją z wyboru dla pacjentek o średnim i wysokim ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych (po wszczępieniu zastawek serca, z kardiomiopatią, migotaniem przedsionków, defektem przegrody międzyprzedsionkowej, przetrwałym otworem onalnym z czynnikami ryzyka zakrzepowego zapalenia żył, na tle wad sinicznych serca bez nadciśnienia płucnego, zespołu Eisenmengera, nadciśnienia, otyłości, nikotynizmu, cukrzycy, przebytego lub czynnego zakrzepowego zapalenia żył, także w wywiadzie rodzinnym, wrodzonych zaburzeń krzepnięcia) [15, 51, 66, 74, 84, 86, 91, 98, 104, 136].

Antykoncepcja hormonalna: bezpieczeństwo terapii u kobiet palących

Nikotynizm jest uznanym czynnikiem schorzeń układu sercowo-naczyniowego u kobiet. W USA aż 23% kobiet pomiędzy 18 a 23 rokiem życia oraz 27,5% kobiet pomiędzy 25 a 44 rokiem życia pali papierosy. W grupie kobiet stosujących DTA odsetek palących papierosy jest zbliżony. W badaniu Paulus przeprowadzonym na grupie 1526 nastolatek stosujących DTA w wieku pomiędzy 12 a 17 rokiem życia, odsetek dziewcząt palących wynosił 39%, w porównaniu do 20% palących nastolatek, ale niestosujących złożonej antykoncepcji hormonalnej [92].

Aż 85% palących kobiet pomiędzy 35 a 45 rokiem życia i stosujących DTA, przynajmniej do wypalania więcej niż 15 papierosów na dobę [54, 77, 87, 92].

Wydaje się, że złożona niskodawkowa antykoncepcja hormonalna nie zwiększa istotnie ryzyka epizodów zatorowości tętniczej u młodych kobiet w trzeciej dekadzie życia palących mniej niż 15 papierosów na

Stanowisko PTG dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu.

Tabela III. Ryzyko poważnych epizodów sercowo-naczyniowych u kobiet zdrowych, palących lub z nadciśnieniem tętniczym stosujących DTA [137].

Ryzyko wybranych schorzeń układu sercowo-naczyniowego u kobiet stosujących DTA			
	Kobiety niepalące z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi	Palaczki	Z nadciśnieniem
Zawał serca	Nie wzrasta	x 10	x 3
Udar krwotoczny	Nie wzrasta	x 2-3	x 10
Udar niedokrwienny	x 1,5	x 2-3	3

Tabela IV. Ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego związane z zastosowaniem terapii hormonalnej z progestagenami [66].

Rodzaj terapii hormonalnej	Powikłania ze strony naczyń żylnych	Powikłania ze strony naczyń tętniczych
Antykoncepcja gestagenna <ul style="list-style-type: none"> • MTG • Implanty • Długodziałające iniekcje domięśniowe • Preparaty wysoko-dawkowane 	- - - -	- - - wzrost
W połączeniu z naturalnymi estrogenami: efekt progestagenu <ul style="list-style-type: none"> • Zdrowe kobiety • Choroba wieńcowa 	- -	- skurcz naczyń
W połączeniu z syntetycznymi estrogenami (etynyloestradiol): efekt progestagenu <ul style="list-style-type: none"> • Miażdżyca • Nadciśnienie • Zakrzepica 	- - wzrost (?)	- wzrost wzrost

dobę lub stosujących plastry nikotynowe. W tej grupie kobiet częściej obserwuje się zakrzepowe zapalenie żył, zwłaszcza u nieródek w wieku <20 lat stosujących DTA z gestagenem III generacji krócej niż rok. Ryzyko to u nosicielki mutacji czynnika V Leiden i genu protrombiny G20210A wzrasta odpowiednio 20, 30-krotnie oraz 16-krotnie, aczkolwiek w przypadku młodych, heterozygotycznych kobiet, sam fakt bycia nosicielką nie wyklucza stosowania antykoncepcji hormonalnej o ile nie wystąpił uprzednio epizod zakrzepowego zapalenia żył.

W przypadku kobiet stosujących DTA i palących, odnotowano akcelerację szlaków enzymatycznych i wzrost metabolizmu wątrobowego przez składnik estrogenowy tabletki. Może być to powodem nieprzewidywalnych zmian profilu farmakodynamicznego złożonej antykoncepcji hormonalnej i wystąpienia lub nasilenia niektórych działań niepożądanych, głównie o charakterze krwawień przełomowych [5, 35, 69, 117].

Ryzyko zgonu z powodu wystąpienia zakrzepicy tętniczej po DTA u palaczki w okresie rozrodczym jest nie do zaakceptowania z powodu kryterium wieku. W przypadku kobiet stosujących DTA ale niepalących, ryzyko to wynosi 1 na 63 000, u palaczek 1 na 16 000 (przy 15 papierosach na dobę), w porównaniu do niepalących kobiet w ciąży, gdzie ryzyko to oceniane jest na 1 zgon na 11 000 ciężarnych. Dla kobiet po 30 roku życia palących więcej niż 25 papierosów dziennie ryzyko fatalnego epizodu sercowo-naczyniowego przewyższa ryzyko wyliczone dla ciąży o prawidłowym przebiegu.

W badaniu Vessey i wsp. przeprowadzonym na grupie 17 032 kobiet dokonano analizy ryzyka zawału mięśnia sercowego (889 zgonów/

479 400 kobieto-lat) u kobiet stosujących DTA i palących papierosy (16% stosowało antykoncepcję przez rok, 33% nie stosowało antykoncepcji w ciągu ostatnich 96 miesięcy) [134]. W przypadku niepalących kobiet przyjmujących DTA ryzyko zgonu z powodu fatalnego epizodu sercowo-naczyniowego wynosi 0,89 i wzrasta do 1,24 w przypadku pacjentek wypalających od 1 do 14 papierosów dziennie. Ryzyko to wzrasta ponad dwukrotnie (2,14) u kobiet w czwartej i piątej dekadzie życia, które wypalają 15 i więcej papierosów na dobę i odpowiada za 0,7 zgonu na 1000 kobieto-lat. Stosowanie DTA u palaczek pomiędzy 45 i 54 rokiem życia i powyżej 55 roku życia dramatycznie podnosi to ryzyko, odpowiednio do 2,0 i 4,9 zgonu na 1000 kobieto-lat [29, 134].

Potwierdzają to badania Oliveira i wsp., które wskazują na wzrost ryzyka zawału mięśnia sercowego u kobiet poniżej 45 roku życia palących papierosy w porównaniu do grupy niepalących (59,5% vs 35,8%) [89]. Ryzyko to wzrasta ponad 8-krotnie w przypadku pacjentek palących powyżej 25 papierosów na dobę i nie stosujących DTA [89].

Royal College of General Practitioners Study zaleca zwrócenie szczególnej uwagi na zagrożenie chorobami układu sercowo-naczyniowego u palących kobiet >35 roku życia stosujących DTA w porównaniu z pacjentkami, które nie palą. W obu grupach pacjentek, dla kobiet pomiędzy 24-34 rokiem życia, 35-44 rokiem życia oraz tych, które przekroczyły 45 lat, ryzyko zawału mięśnia sercowego wynosiło odpowiednio: 3,4 vs 1,6, 4,2 vs 3,3 oraz 7,4 vs 4,6. U pacjentek palących więcej niż 15 papierosów na dobę ryzyko to wzrasta ponad 20-krotnie [16, 31]. Podobnie w badaniu *Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives* (RATIO) u kobiet stosujących DTA odnotowano znaczący

Stanowisko PTG dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu.

wzrost ryzyka udaru niedokrwiennego w przypadku nikotynizmu (x4,4), nadciśnienia (x7,6), hipercholesterolemii (x10,8), cukrzycy (x5,3) i otyłości (x4,6) [57].

Dopiero po upływie 12 miesięcy od zaprzestania palenia można rozważyć ponowne zastosowanie złożonej antykoncepcji hormonalnej, z tym zastrzeżeniem, że często lekarzowi trudno jest zweryfikować wywiad uzyskany w tym względzie od pacjentki.

Bezpieczną opcją terapeutyczną dla kobiet palących, zwłaszcza znajdujących się w 4 i 5 dekadzie życia, poszukujących doustnej metody antykoncepcji hormonalnej, jest minitabletka gestagenna (Tabela II).

Niektóre badania obserwacyjne wskazują na bezpieczeństwo antykoncepcji opartej na gestagenach w tej grupie wiekowej pacjentek a ryzyko poważnych epizodów sercowo-naczyniowych, np. udaru niedokrwiennego, oceniane jest jako niskie (pomiędzy 0,88 a 0,9; zakres 0,38-2,06). Ryzyko zakrzepowego zapalenia żył po MTG (octan chlormadinonu) po uwzględnieniu czynników ryzyka (wiek, otyłość, trombofilia) było istotnie podwyższone w porównaniu do kobiet niestosujących antykoncepcji hormonalnej (RR: 0,8; zakres RR od 0,2-3,9).

Wytłumaczeniem tego faktu jest znikomy wpływ MTG na funkcję układu krzepnięcia. Jednak ciągle nie dysponujemy obiektywnymi wynikami randomizowanych badań klinicznych bezspornie uwiarygadniających korzyści i bezpieczeństwo wynikające ze stosowania MTG u starszych kobiet obciążonych ryzykiem schorzeń sercowo-naczyniowych [8, 10, 15, 75, 105].

Antykoncepcja hormonalna: bezpieczeństwo terapii u kobiet z nadciśnieniem tętniczym

Związek pomiędzy wzrostem ryzyka zdrowotnego ze strony układu sercowo-naczyniowego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym stosujących złożoną antykoncepcję hormonalną został jednoznacznie udokumentowany. DTA z progestagenami o dużym powinowactwie do receptora androgenowego istotnie podwyższają w ostrych sytuacjach stresowych napięcie ściany naczyń i ciśnienie tętnicze u palaczek stosujących DTA [123].

Wzrost ciśnienia skurczowego o 7,5mmHg zwiększa ryzyko udaru mózgu o 46% a zawału mięśnia sercowego o 29%. U kobiet pomiędzy 20-24 rokiem życia z nadciśnieniem tętniczym, stosujących DTA, ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych oceniono na 312 przypadków a dla kobiet pomiędzy 40-44 rokiem życia na 1213 epizodów na milion kobieto-lat. U kobiet z nadciśnieniem niestosujących DTA wartości te wynoszą odpowiednio 134 i 529 na milion kobieto-lat.

W badaniu WHO *Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception* wśród Europejki z nadciśnieniem tętniczym stosujących DTA szansa na wystąpienia epizodu udaru niedokrwiennego/krwotocznego, w porównaniu do zdrowych, nie stosujących tabletek kobiet z grupy kontrolnej, wahała się pomiędzy 3,1 a 10,7. Dla kobiet z krajów rozwijających się iloraz szans był wyższy i mieścił się w granicach pomiędzy 14,3-14,5. W trzech innych badaniach, ryzyko udaru mózgu u pacjentek z nadciśnieniem stosujących DTA było dwukrotnie wyższe w porównaniu do kobiet bez antykoncepcji hormonalnej. Tylko w jednej analizie odnotowano trzykrotny spadek ryzyka udaru mózgu u kobiet stosujących DTA w porównaniu do nieleczonych.

U kobiet, u których przed rozpoczęciem stosowania DTA nie wykonano pomiaru ciśnienia tętniczego krwi, szansa na epizod udaru niedokrwiennego mózgu jest 1,7-2,5 razy wyższa w porównaniu do pacjentek, u których taki pomiar został wykonany przed wdrożeniem antykoncepcji. Ryzyko udaru krwotocznego było zbliżone w obu badanych grupach.

Nadciśnienie tętnicze u Europejki stosujących DTA jest czynnikiem 68,1-krotnie zwiększającym ryzyko zawału mięśnia sercowego, w porównaniu do zdrowych kobiet nie stosujących antykoncepcji hormonalnej oraz odpowiednio 12-krotnie w porównaniu do pacjentek z nadciśnieniem, niestosujących DTA. Dla kobiet w krajach rozwijających się ryzyko było niższe i wynosiło odpowiednio 15,3 i 1,6. W grupie kobiet amerykańskich oraz Brytyjek stosujących DTA nie wykazano wzrostu ryzyka zawału mięśnia sercowego (RR: 1,0), nawet w przypadku czynnika ryzyka jakim jest nadciśnienie tętnicze. Nie odnotowano wzrostu ryzyka udaru krwotocznego i zakrzepowego zapalenia żył w trakcie stosowania DTA w grupie kobiet, u których nie wykonano pomiaru ciśnienia tętniczego krwi przed rozpoczęciem leczenia [1, 17, 24, 28, 38, 42, 49, 77, 112, 133, 140].

Dane dotyczące wpływu doustnej terapii progesteronem/progestagenami na ciśnienie tętnicze krwi są niejednoznaczne a uzyskane wyniki sprzeczne. Badania na zwierzętach laboratoryjnych dokumentują działanie relaksacyjne progesteronu na ścianę naczyń tętniczego. Uważa się, że naturalny progesteron nie wpływa lub wręcz obniża ciśnienie tętnicze krwi, co obserwuje się np. w ciąży. W jednym z badań, doustne podanie mikronizowanego progesteronu u kobiet po menopauzie z łagodnym i średnim nadciśnieniem tętniczym, znacząco obniżało jego wartość bez potrzeby stosowania leków hipotensyjnych. W innym z badań nie wykazano działania hipotensyjnego 200mg doustnego progesteronu u kobiet po menopauzie. Część analiz naukowych wskazuje na hipertensyjne działanie syntetycznych gestagenów. Za efekt ten, w odróżnieniu od naturalnego progesteronu, miałyby odpowiadać aktywność androgenowa gestagenu. Siła działania hipertensyjnego miałaby zależeć od powinowactwa progestagenu do receptora androgenowego. Inna hipoteza łączy nadciśnienie związane ze stosowaniem gestagenów z retencją jonów sodu w ustroju [24].

Minitabletka gestagenna jest bezpieczną alternatywą w stosunku do DTA dla kobiet poszukujących hormonalnych metod antykoncepcji a cierpiących lub leczonych z powodu nadciśnienia. W czterech badaniach o dużej sile statystycznej nie wykazano wpływu antykoncepcji gestagennej na wzrost ciśnienia tętniczego krwi w trakcie leczenia oraz w ciągu 2-3 lat od jego zakończenia u zdrowych kobiet. W przypadku kobiet stosujących MTG opartą na norgestrelu wykazano wręcz trend spadkowy. U 5% kobiet stosujących DTA nadciśnienie tętnicze rozwinię się *de novo*. W przypadku doustnej antykoncepcji gestagennej nie stwierdzono takiej korelacji [41, 48].

Inne wskazania do zastosowania doustnej antykoncepcji gestagennej

Antykoncepcja ratunkowa

Wiedza dotycząca zastosowania syntetycznych sterydów w antykoncepcji ratunkowej pozwala na potencjalne wykorzystanie MTG-75µgDSG w ciągu 72 godzin od niezabezpieczonego stosunku płciowego (12 tabletek jednorazowo lub dwukrotnie po 6 tabletek w odstępach 12 godzin). Działania niepożądane po gestagenach są rzadziej obserwowane niż w przypadku zastosowania DTA w metodzie Yuzpe a ryzyko ciąży pozamacicznej jest porównywalne.

Efektywność ratunkowej antykoncepcji gestagennej w porównaniu do dużych dawek DTA jest ponad trzykrotnie wyższa (1,1% vs 3,2%).

W porównaniu do spodziewanego odsetka ciąży po niezabezpieczonym współżyciu (8%), metoda Yuzpe jest skuteczna w 57% przypadków podczas gdy antykoncepcja ratunkowa oparta na gestagenach aż w 85% przypadków. Bezpieczeństwo antykoncepcji ratunkowej opartej na gestagenach jest wysokie.

Stanowisko PTG dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu.

WHO kwalifikuje zastosowanie gestagenów w antykoncepcji ratunkowej jako wskazane, gdy korzyści przewyższają ryzyko wynikające z terapii (grupa II), w tym dla kobiet z ciężkimi schorzeniami sercowo-naczyniowymi, wątroby, migreną oraz dławicą piersiową. Brak jest przeciwwskazań do zastosowania metody (grupa I) w okresie laktacji, w przypadku gwałtu, ciąży pozamajicznej w wywiadzie czy konieczności powtórzenia antykoncepcyjnej dawki gestagenu np. z powodu wymiotów czy biegunki. Ryzyko związane z zastosowaniem gestagenów w antykoncepcji ratunkowej jest niższe niż globalne ryzyko związane z ciążą. W dostępnym piśmiennictwie nie napotkaliśmy jednak na żadne badanie, które dokumentuje zastosowanie Cerazette dla takiego wskazania terapeutycznego.

Endometrioza

MTG-75µgDSG jest alternatywą dla kobiet wymagających długotrwałego hormonalnego leczenia uzupełniającego po zabiegach operacyjnych z powodu endometriozy. Desogestrel stymuluje apoptozę a działanie przeciwzapalne i antygonadotropowe leku prowadzi do atrofii, decydualizacji ognisk ektopowego *endometrium* oraz zahamowania lokalnej produkcji prostaglandyn, co zmniejsza odczyn zapalny i neoangiogenezę w okolicy zmian chorobowych, łagodząc dolegliwości bólowe i ryzyko nawrotu schorzenia. U pacjentek z IV stopniem klinicznego zaawansowania endometriozy działanie MTG-75µgDSG może być potencjalizowane równoczesnym zastosowaniem inhibitorów aromatazy (Letrozol). W grupie pacjentek leczonych MTG-75µgDSG nie odnotowano wzrostu masy ciała, w porównaniu do 15% wzrostu masy u kobiet przyjmujących DTA [4, 46, 79, 83, 98, 101].

Padaczka

Estrogeny mogą odpowiadać za zmniejszenie progu wrażliwości dla gotowości drgawkowej u kobiet z padaczką. Nie udowodniono związku DTA ze wzrostem częstości napadów padaczkowych u kobiet leczonych z tego powodu jak i w grupie pacjentek zdrowych stosujących złożoną antykoncepcję hormonalną. Wysznuo jednak hipotezę o korzystnym wpływie czynnika gestagenowego DTA, który ma równoważyć gotowość drgawkową związaną z działaniem estrogenów. Zaleca się odstąpienie DTA w przypadku potwierdzenia związku pomiędzy stosowaniem złożonej antykoncepcji doustnej a wzrostem częstości napadów padaczkowych. Alternatywą w takim przypadku jest antykoncepcja gestagenowa, zwłaszcza długodziałająca. W przypadku chorych leczonych z powodu padaczki lekami silnie indukującymi szlaki enzymatyczne wątroby efektywność klasycznych, niskodawkowanych MTG była niezadawalająca. Brak na rynku DTA zawierających wysokie dawki etynyloestradiolu (50 i 100µg) powoduje, że MTG-75µgDSG jest alternatywą dla niskodawkowanej DTA, zwłaszcza, że optymalny schemat terapeutyczny u tych pacjentek powinien być oparty na terapii ciągłej. W odróżnieniu od długodziałającej antykoncepcji gestagennej, zarówno w przypadku Cerazette jak i niskodawkowanej DTA, u pacjentek z padaczką stosujących tabletki hormonalne zaleca się dodatkową ochronę antykoncepcyjną np. metody barierowe [62, 98, 105, 106, 135].

Zabiegi histeroskopowe

Cerazette może być elementem terapii umożliwiającej szybkie przygotowanie pacjentek do zabiegu histeroskopowego. Schemat leczniczy oparty na dziesięciodniowej terapii MTG-75µgDSG w połączeniu z douchowo podawanym selektywnym modulatorem receptora estrogenowego (Raloxifen) prowadzi do zmniejszenia wysokości błony śluzowej macicy o 50%, z 6,3mm do 3,0mm. Grubość *endometrium* u kobiet leczonych tylko DSG lub danazolem istotnie się nie zmniejszyła i wynosiła odpowiednio 6,9mm vs 5,9mm oraz 6,8mm vs 5,4mm w 11 dniu od rozpoczęcia terapii [13].

Leki generyczne w doustnej antykoncepcji gestagennej

W ostatnich latach obserwuje się zwiększenie odsetkowego udziału leków generycznych o działaniu antykoncepcyjnym dostępnych w aptekach. Zastępowanie leków oryginalnych lekami generycznymi ma na celu zwiększenie dostępności do nowoczesnych metod hormonalnej regulacji poczęć przy jednoczesnym zmniejszeniu kosztów terapii, o ile jest ona częściowo/całkowicie refundowana ze środków budżetowych. Zamiana leków oryginalnych preparatami generycznymi może być brana pod uwagę w sytuacji, gdy w sposób bezsporny udokumentowano równoważność biologiczną obu substancji: oryginalnej i generycznej. Lek uważa się za biologicznie równoważny, jeżeli zawiera identyczną substancję czynną, ich biodostępność po podaniu tej samej dawki molowej jest podobna i warunkuje zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Jednak w praktyce klinicznej nie jest to mierzone. Agencja rządu USA ds. Kontroli i Nadzoru nad Żywnością i Lekami (*Food and Drug Administration; FDA*) dopuszcza możliwość stosowania leków generycznych po obiektywnym udokumentowaniu biorównoważności z substancją oryginalną na grupie 24-36 zdrowych ochotników. Każda zamiana leku oryginalnego na generyczny niesie za sobą możliwość ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i to nie bezpośrednio związanych z substancją hormonalnie czynną ale ze składnikami pomocniczymi czy postacią leku. Typowym przykładem jest dodatek laktozy, który odpowiada za nietolerancję lub wzmożoną motorykę przewodu pokarmowego, co z punktu widzenia farmakodynamiki leku antykoncepcyjnego jest niezwykle ważne.

Decyzję o zamianie oryginalnego leku hormonalnego na jego odpowiednik należy podjąć dopiero po wnikliwej analizie wiedzy dotyczącej stanu zdrowia i obciążeń pacjenta, farmakokinetyczno/farmakodynamiczno/farmakofizycznych uwarunkowań skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej terapii, zwłaszcza w przypadku tzw. „wrażliwych” grup pacjentów do których zalicza się niemowlęta, dzieci, ciężarne, kobiety w okresie laktacji, z nadciśnieniem czy osoby starsze. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z upośledzeniem wydolności wątroby i nerek, genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami metabolizmu czy stosujących leki o silnym działaniu indukującym metabolizm wątrobowy.

Kwestią sporną pozostaje odpowiedź na pytanie: czy wykazanie biorównoważności substancji hormonalnych stosowanych w tak newralgicznej dziedzinie farmakoterapii jaką jest antykoncepcja hormonalna upoważnia do bezkrytycznego wyboru preparatu generycznego, czy też argumentem rozstrzygającym jest przeprowadzenie wiarygodnych badań klinicznych, które w sposób jednoznaczny potwierdzą nie tylko równoważność ale i efektywność oraz bezpieczeństwo terapii lekami generycznymi [12, 33, 43, 141, 142].

Podsumowanie

Wiedza dotycząca unikalnych cech farmakologicznych leków stosowanych w antykoncepcji hormonalnej pozwala praktykującemu lekarzowi na indywidualizację leczenia i wybór optymalnej metody terapeutycznej. Skuteczność i bezpieczeństwo antykoncepcji hormonalnej opartej na gestagenach potwierdzają badania kliniczne o wysokim współczynniku wiarygodności naukowej.

Stanowisko PTG dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu.

Cerazette jest ciekawą, nowoczesną opcją terapeutyczną dla kobiet w okresie rozrodczym, zwłaszcza matek karmiących piersią, które są zainteresowane aktywnym podejściem do kontroli rozrodu, nieakceptujących metod antykoncepcji innych niż hormonalne, niemogących lub niechających stosować złożonej antykoncepcji estrogenowo-progestagennej, dla których wymóg zdyscyplinowanego przyjmowania tabletki w ściśle zdefiniowanych odstępach czasu jest problematyczny.

Niska dawka dezogestrelu zapewnia komfort, bezpieczeństwo i wysoką efektywność antykoncepcyjną, przy minimalnych działaniach niepożądanych oraz ryzyku wystąpienia ciąży pozamacicznej. Dobra tolerancja leczenia, możliwość zastosowania u kobiet z obciążonym wywiadem medycznym, działania niepożądane o minimalnym wpływie na jakość życia, wysoki poziom akceptacji metody ze strony kobiet karmiących piersią i starszych pacjentek, daje specjalistom zajmującym się problematyką regulacji poczęć doskonałe narzędzie terapeutyczne.

Zespół ekspertów PTG dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych. Celem działań ekspertów PTG które doprowadziły do powstania niniejszej monografii **nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególny sposób** produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w artykule.

Celem ujawnienia ewentualnych konfliktów interesów związanych z niniejszą publikacją, autorzy oświadczają, że współpracowali w badaniach lub grantach edukacyjnych z następującymi firmami medycznymi, w których portfolio znajdują się preparaty o działaniu antykoncepcyjnym:

prof. dr hab. Romuald Dębski	– Organon, Bayer, Jansen-Cilag, Gedeon-Richter, Wyeth, Pfizer
prof. dr hab. Jan Kotarski	– Organon, Jansen-Cilag, Schering, Gedeon-Richter
prof. dr hab. Tomasz Paszkowski	– Organon, Schering, Janssen-Cilag, Wyeth
prof. dr hab. Leszek Pawelczyk	– Organon, Jansen-Cilag, Schering, Wyeth, Ferring, Merck, Adamed, Serono
prof. dr hab. Violetta Skrzypulec	– Gedeon-Richter, Janssen-Cilag, Organon, Schering, Wyeth, Jenapharm
dr n. med. Jacek Tomaszewski	– Organon, Jenapharm, Wyeth

Piśmiennictwo

1. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1997, 349, 1202-1209.
2. Ahrendt H, Karck U, Pichl T, [et al.]. The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhea. *Europ J Contracept Reprod Health Care*. 2007, 12, 354-361.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Educational Bulletin. No. 258, July 2000. Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet Gynecol*. 2000, 96, 1-16.
4. Arya P, Shaw R. Endometriosis: current thinking. *Curr Obstet Gynecol*. 2005, 15, 191-198.
5. Benowitz N, Lessov-Schlagar C, Swan G, [et al.]. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006, 79, 480-488.
6. Bloemenkamp K, Helmerhorst F, Rosendaal F, [et al.]. Thrombophilias and gynaecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003, 17, 509-528.
7. Burkman R, Schlesselman J, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 190, S5-S22.
8. Bushnell C. Oestrogen and stroke in women: assessment of risk. *Lancet Neurol*. 2005, 4, 743-751.
9. Caird L, Reid-Thomas V, Hannan W, [et al.]. Oral progestogen-only contraception may protect against loss of bone mass in breast-feeding women. *Clin Endocrinol*. 1994, 41, 739-745.
10. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraception and combined injectable contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Contraception. *Contraception*. 1998, 57, 315-324.
11. Chi I. The safety and efficacy issues of progestin-only oral contraceptives - an epidemiological perspective. *Contraception*. 1993, 47, 1-21.
12. Chojnowska-Jezierska J. Leki generyczne-podstawowe wiadomości praktyczne. *Problemy terapii monitorowanej*. 2003, 14, 27-31.
13. Cicinelli E, Pinto V, Tinelli R, [et al.]. Rapid endometrial preparation for hysteroscopic surgery with oral desogestrel plus vaginal raloxifene: a prospective, randomized pilot study. *Fertil Steril*. 2007, 88, 698-701.
14. Collins D. Selectivity information on desogestrel. *Am J Obstet Gynecol*. 1993, 168, 1010-1016.
15. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, [et al.]. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 2002, 70, 437-441.
16. Croft P, Hannaford P. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners oral contraception study. *BMJ*. 1989, 298, 165-168.
17. Curtis K, Chrisman C, Peterson H, [et al.]. Contraception for women in selected circumstances. *Obstet Gynecol*. 2002, 99, 1100-1112.
18. D'Souza R, Guillebaud J. Risk and benefits of oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002, 16, 133-154.
19. Darney P. The androgenicity of progestins. *Am J Med*. 1995, 98, 104S-110S.
20. David P, Boatwright E, Tozer B, S [et al.]. Hormonal contraception update. *Mayo Clin Proc*. 2006, 81, 949-955.
21. Diaz S, Peralta O, Juez G, [et al.]. Fertility regulation in nursing women: III. short-term influence of low-dose combined oral contraceptive upon lactation and infant growth. *Contraception*. 1983, 27, 1-11.
22. Doring A, Frohlich M, Lowel H, [et al.]. Third generation oral contraceptive use and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2004, 172, 281-286.
23. Dubey R, Oparil S, Imthurn B, [et al.]. Sex hormones and hypertension. *Cardiovascular Res*. 2002, 53, 688-708.
24. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, [et al.]. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case control study. *BMJ*. 1999, 318, 1579-1583.
25. Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. World Health Organization Task Force on Oral Contraceptives. *Stud Fam Plann*. 1988, 19, 361-369.
26. Erwin P. To use or not use combined hormonal oral contraceptives during lactation. *Fam Plann Perspect*. 1994, 26, 26-30, 33.
27. Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Clinical Effectiveness Unit. New product review: Desogestrel-only pill (Cerazette). *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2003, 29, 162-164.
28. Farley TM, Collins J, Schlesselman J. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception*. 1998, 57, 211-230.
29. Flynn M, Ledger W. The pros and cons of the oral contraceptive pill. *Curr Obstet Gynecol*. 2000, 10, 91-98.
30. Fotherby K, Caldwell AD. New progestogens in oral contraception. *Contraception*. 1994, 49, 1-32.
31. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Lancet*. 1981, 1, 541-546.
32. Gaffield M, Curtis K, Mohllajee A, [et al.]. Medical eligibility criteria for new contraceptive methods: combined hormonal patch, combined hormonal vaginal ring and the etonogestrel implant. *Contraception*. 2006, 73, 134-144.
33. Gleiter C, Klotz U, Kuhlmann J, [et al.]. When are bioavailability studies required? A German proposal. *J Clin Pharmacol*. 1998, 38, 904-911.
34. Gompel A. Birth control in women with lupus and other high-risk groups: do we need a paradigm shift? *Joint Bone Spine*. 2006, 73, 485-487.

Stanowisko PTG dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu.

35. Grossman M, Nakajima S. Menstrual cycle bleeding patterns in cigarette smokers. *Contraception*. 2006, 73, 562-565.
36. Guillebaud J. CEU New Product Review of the desogestrel-only pill. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2004, 30, 64.
37. Guillebaud J. Update on contraception. *Rev Gynecol Pract*. 2001, 1, 24-31.
38. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid hormone Contraception. *Lancet*. 1996, 348, 505-510.
39. Hapgood J, Koubovec D, Louw A, [et al.]. Not all progestins are the same: implications for usage. *Trends Pharmacol Sci*. 2004, 25, 554-557.
40. Harper M. In search of a second contraceptive revolution. *Sex Reprod Menopause*. 2005, 3, 59-67.
41. Heinemann L, Assmann A, DoMinh T, [et al.]. Oral progestogen-only contraceptive and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the health of young women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1999, 4, 67-73.
42. Heinemann L, Lewis M, Spitzer W, [et al.]. Thromboembolic stroke in young women. A European case-control study on oral contraceptives. Transnational research group on oral contraceptives and the health of young women. *Contraception*. 1998, 57, 29-37.
43. Hellstrom J, Rudholm N. Side effects of generic competition? *Eur J Health Econom*. 2004, 5, 203-208.
44. Helmerhorst F. Epidemiology of hormonal therapy related thrombosis. 2nd Int. Symp. On Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis Res*. 2007, 119, Suppl. 1, S1-S96.
45. Hickey M, Salamonsen L. Endometrial structural and inflammatory changes with exogenous progestogens. *Trends Endocrinol Metab*. 2008, 19, 167-174.
46. Ho P, Tang O, Ng EH. Emergency contraception. *Rev Gynecol Pract*. 2003, 3, 98-102.
47. Hormonal contraception: recent advances and controversies. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2006, 86, Suppl. 5, S229-S235.
48. Hussain S. Progestogen-only pill and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception*. 2004, 69, 89-97.
49. Ischemic stroke and combined oral contraceptives: Results of an international multicentre, case control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1996, 348, 498-505.
50. Jaffe B, Harlap S, Baras M, [et al.]. Long-term effects of MPA on human progeny: intellectual development. *Contraception*. 1988, 37, 607-619.
51. Jamin C, Madelenat P. Rationalizing progestin – only contraception (except IUS with levonorgestrel). *Gynecol Obstet Fertil*. 2008, 36, 557-562.
52. Johansson E, Sitruk-Ware R. New delivery systems in contraception: vaginal ring. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 190, S54-S59.
53. Johansson E. Future developments in hormonal contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 190, S69-S71.
54. John S, Jacobi J, Schlaich M, [et al.]. Effects of oral contraceptives on vascular endothelium in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2000, 183, 28-33.
55. Joosten H, van Acker F, van den Dobbelen D, [et al.]. Genotoxicity of hormonal steroids. *Toxicol Lett*. 2004, 151, 113-134.
56. Kaunitz A. Beyond the pill: new data and options in hormonal and intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2005, 192, 998-1004.
57. Kemmeren J, Tanis B, van den Bosch M, [et al.]. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study; oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2002, 33, 1202-1208.
58. Kennedy K, Trussell J. Postpartum contraception and lactation. In: *Contraceptive Technology* Ed. Hatcher R, Trussell J, Nelson A, [et al.]. Wyd.19. New York: *Ardent Media Inc.*, 2007, 403-431.
59. Khader Y, Rice J, John L, [et al.]. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception*. 2003, 68, 11-17.
60. Kloosterboer H, Vonk-Noordergraaf C, Turpijn E. Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestogens used in oral contraceptives. *Contraception*. 1988, 38, 325-332.
61. Klufft C, Leuven J, Helmerhorst F, [et al.]. Pro-inflammatory effects of oestrogens during use of oral contraceptives and hormone replacement treatment. *Vascul Pharmacol*. 2002, 39, 149-154.
62. Korver T, Dieben T, Vree M i wsp. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen- only pills containing desogestrel 75 micrograms day or levonorgestrel 30 micrograms/day. Collaborative Study Group on the Desogestrel – containing Progestogen – only pill. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1998, 3, 169-178.
63. Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, [et al.]. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception*. 2005, 71, 8-13.
64. Kubba A, Guillebaud J, Anderson R, [et al.]. Contraception. *Lancet*. 2000, 356, 1913-1919.
65. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs*. 1996, 51, 188-215.
66. Kuhl H. Effects of progestogens on haemostasis. *Maturitas*. 1996, 24, 1-19.
67. Kuhl H. New gestagens-advantages and disadvantages. *Ther Umsch*. 2001, 58, 527-533.
68. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005, 8, Suppl 1, 3-63.
69. Kyrle P, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 2005, 365, 1165-1174.
70. La Vecchia C. Oral contraceptives, menopause hormone replacement therapy, and risk of stroke. *Maturitas*. 2004, 47, 265-268.
71. Laurence V, Gbolade B, Morgan S, [et al.]. Contraception for teenagers and young adults with cancer. *Eur J Cancer*. 2004, 40, 2705-2716.
72. Lawrenson R, Farmer R. Venous thromboembolism and combined oral contraceptives: does the type of progestogen make a difference. *Contraception*. 2000, 62, 215-285.
73. Lee DJ. Cerazette and HRT. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007;33:222
74. Leng X, Bray P. Hormone therapy and platelet function. *Drug Discovery Today: Disease mechanism*. 2005, 2, 85-91.
75. Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case control study. *BMJ*. 1993, 306, 956-963.
76. Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine, and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynecol*. 1995, 102, 153-159.
77. Lidegaard O. Smoking and use of oral contraceptives: Impact on thrombotic diseases. *Am J Obstet Gynecol*. 1999, 180, S357-S363.
78. Likis F. Contraceptive applications of estrogen. *J Midwifery Womens Health*. 2002, 47, 139-156.
79. Loder E, Buse D, Golub J. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2005, 193, 636-649.
80. Mairovitz V, Labrune P, Fernandez H, [et al.]. Contraception and pregnancy in women affected by glycogen storage diseases. *Eur J Pediatr*. 2002, 161, S97-S101.
81. McClamrock H, Adashi E. Pharmacokinetics of desogestrel. *Am J Obstet Gynecol*. 1993, 168, 1021-1028.
82. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Geneva: *World Health Organization, Reproductive Health and Research, Third Edition*, 2004.
83. Meresman G; Abello V; Baran_ao R, [et al.]. Desogestrel Suppresses Cell Proliferation and Enhances Apoptosis of Eutopic Endometrial Tissue From Patients With Endometriosis. *Fertil Steril*. 2005, 84, Suppl 1, S190.
84. Merki-Feld G, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestogen-only contraceptive implant implanon on cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol*. 2008, 68, 355-360.
85. Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2008, 34, 237-246.
86. Miner P. Contraceptive choices for females with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol*. 2004, 19, 15-24.
87. Mulders T, Dieben T, Coelingh Bennink H. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod*. 2002, 17, 2594-2599.
88. Nusbaum M, Gordon M, Nusbaum D, [et al.]. Smoke alarm: a review of the clinical impact of smoking on women. *Prim Care Update Ob Gyns*. 2000, 7, 207-214.
89. Oliveira A, Barros H, Maciel M, [et al.]. Tobacco smoking and acute myocardial infarction in young adults: a population-based case-control study. *Prev Med*. 2007, 44, 311-316.
90. Pardthaisong T, Yeudt C, Gray R. The long-term growth and development of children exposed to Depo-Provera during pregnancy or lactation. *Contraception*. 1992, 45, 313-324.
91. Parkin L, Skegg D, Wilson M, [et al.]. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet*. 2000, 355, 2133-2134.
92. Paulus D, Saint-Remy A, Jeanjean M. Oral contraception and cardiovascular risk factors during adolescence. *Contraception*. 2000, 62, 113-116.
93. Pitkin J. Contraception and the menopause. *Maturitas*. 2000, 34, Suppl 1, S29-S36.
94. Porter C, Rees M. Bleeding problems and progestogen-only contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2002, 28, 178-181.
95. Practice Committee, American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril*. 2004, 82, 520-526.
96. Progestogen only contraceptives during lactation: I. Infant growth. World Health Organization Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health; Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction. *Contraception*. 1994, 50, 35-53.
97. Progestogen-only contraceptives during lactation: II. Infant development. World Health Organization Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health. Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction. *Contraception*. 1994, 50, 55-68.
98. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, [et al.]. Use of progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007, 135, 188-190.
99. Reinisch J. Prenatal exposure of human foetuses to synthetic progestin and estrogen affects personality. *Nature*. 1977, 266, 561-562.
100. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące antykoncepcji hormonalnej- stan na rok 2006. *Ginekol Dopl*. 2006, wyd. spec. 27-31.
101. Remorgida V, Abbamonte L, Ragni N, [et al.]. Letrozole and desogestrel-only contraceptive pill for the treatment of stage IV endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007, 47, 222-225.
102. Rice C, Killick S, Dieben T, [et al.]. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 mcg daily. *Hum Reprod*. 1999, 14, 982-985.
103. Robin G, Letombe M. Contraception in French teenage girls in 2007. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007, 35, 951-967.
104. Schindler A. Differential effects of progestins on hemostasis. *Maturitas*. 2003, 46, Suppl. 1, S31-S37.
105. Schnare S. Progestin contraceptives. *J Midwifery Womens Health*. 2002, 47, 157-166.

Stanowisko PTG dotyczące zastosowania antykoncepcyjnej minitabletki gestagennej zawierającej 75µg dezogestrelu.

106. Schwenkhausen A, Stodieck S. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure*. 2008, 17, 145-150.
107. Scott A, Glasier A. Evidence based contraceptive choices. *Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006, 20, 665-680.
108. Seidman D. Current developments in vaginal hormonal contraception. *Rev Gynaecol Pract*. 2004, 4, 169-174.
109. Shaaban M. The perimenopause and contraceptions. *Maturitas*. 1996, 23, 181-192.
110. Shapiro S. Oral contraceptives, hormone therapy and cardiovascular risk. *Climacteric*. 2008, 11, 355-363.
111. Sherif K. Benefits and risk of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1999, 180, S343-S348.
112. Sidney S, Siscovick D, Petitti D, [et al.]. Myocardial infarction and use of low dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies. *Circulation*. 1998, 98, 1058-1063.
113. Silberstein S. Hormone-related headache. *Med. Clin North Am*. 2001, 85, 1017-1035.
114. Sitruk-Ware R. Contraception: an international perspective. *Contraception*. 2006, 73, 215-222.
115. Sitruk-Ware R. Delivery options for contraceptives. *Drug Discov Today*. 2005, 10, 977-985.
116. Sitruk-Ware R. Hormonal replacement therapy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2002, 3, 243-256.
117. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2004, 47, 277-283.
118. Sitruk-Ware R. Progestins in the menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1999, 69, 185-193.
119. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits. *Menopause*. 2002, 9, 6-15.
120. Spitzer W. Oral contraceptives and cardiovascular outcomes: cause or bias? *Contraception*. 2000, 62, 35-95.
121. Stefanick M. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. *Am J Med*. 2005, 118, 645-735.
122. Stone S. Desogestrel. *Clin Obstet Gynecol*. 1995, 38, 821-828.
123. Straneva P, Hinderliter A, Wells E, [et al.]. Smoking, oral contraceptives and cardiovascular reactivity to stress. *Obstet Gynecol*. 2000, 95, 78-83.
124. Tanis B. Oral contraception and the risk of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003, 24, 377-380.
125. The effect of female sex hormones on fetal development and infant health. Technical Report Series 657. Geneva: WHO, 1981.
126. Tierney R, Prentice A. The medical management of endometriosis. *Rev Gynaecol Pract*. 2002, 2, 91-98.
127. Timmer C, Srivastava N, Dieben T, [et al.]. Bioavailability and bioequivalence of etonogestrel from two oral formulations of desogestrel: Cerazette and Liseta. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1999, 24, 335-343.
128. Trends in oral contraceptive development and utilization: looking to the future. *The Contraception Report*. 1997, 2, 4-14.
129. Truitt S, Fraser A, Grimes D, [et al.]. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, 2, CD003988.
130. Trussell J. Contraceptive failures in the United States. *Contraception* 2004; 70:89-96
131. Trussell J, Wynn L. Reducing unintended pregnancy in the United States. *Contraception*. 2008, 77, 1-5.
132. Upton G, Corbin A. Contraception for the transitional years of women older than 40 years of age. *Clin Obstet Gynecol*. 1992, 35, 855-864.
133. Venous thromboembolism disease and combined oral contraceptives. Results of an international multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1995, 346, 1575-1582.
134. Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet*. 2003, 362, 185-191.
135. Vessey M, Painter R, Yeates D. Oral contraception and epilepsy: findings in a large cohort study. *Contraception*. 2002, 66, 77-79.
136. Vieira C, Ferriani R, Garcia A, [et al.]. Use the etonogestrel-releasing implants associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod*. 2007, 22, 2196-2201.
137. Webberley H, Mann M. Oral contraception – updated. *Curr Obstet Gynecol*. 2006, 16, 21-29.
138. Westhoff C. Oral contraceptives and cardiovascular risk –an end to the debate? *Contraception*. 2000, 62, 15-25.
139. Wiegatz I, Kuhl H. Progestogen therapies: differences in clinical effects? *Trends Endocrinol Metab*. 2004, 15, 277-285.
140. Wolf P. Prevention of stroke. *Lancet*. 1998, 352, suppl 3, 15-18.
141. Woron J, Kostka-Trąbka E. Leki generyczne czy oryginalne w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego? *Kardioprofil*. 2007, 5, 209-212.
142. Woron J. Leki oryginalne i generyczne w farmakoterapii kardiologicznej. *Moda na farmację*. 2007, 3, 12-13.
143. Yoo J, Lee C. Drug delivery systems for hormone therapy. *J Control Release*. 2006, 112, 1-14.