

Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Dopochwowy hormonalny system antykoncepcyjny (NuvaRing) – stan wiedzy na 2008 rok

NuvaRing – combined contraceptive vaginal ring: state of art in 2008. Expert Board of Polish Gynecological Society

The development of steroid-releasing vaginal rings over the past three decades is reviewed to illustrate the role of this device as an effective hormonal contraceptive for women.

NuvaRing is a combined contraceptive vaginal ring that releases constant low doses of ethinylestradiol and etonogestrel. The soft flexible combined ring is inserted in the vagina for three weeks and removed for seven days to allow withdrawal bleeding with no serious side-effects. Maximum levels of EE and ENG with NuvaRing were 30% and 40%, respectively, of those seen with the COC.

Because ENG bioavailability was higher following vaginal administration, the systemic progestogen exposures were comparable with the oral contraceptives. NuvaRing has been shown to be safe and effective, with high levels of user compliance, acceptance and patient satisfaction.

Zespół Ekspertów PTG na spotkaniu w dniu 08 czerwca 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 piśmiennictwa dotyczącego antykoncepcyjnego pierścienia dopochwowego.

Dopochwowy hormonalny system antykoncepcyjny

Nieplanowane ciąży w dalszym ciągu stanowią istotny problem zdrowia publicznego. Tylko w USA około 40 milionów aktywnych seksualnie kobiet co rok musi liczyć się z możliwością przypadkowego zajścia w ciążę. Szacuje się, że 25-50% wszystkich ciąż jest nieplanowana. Większość kobiet urodzi przynajmniej jedno dziecko które nie było wcześniej zaplanowane. Paradoksalnie aż 60% niepożądanych ciąż dotyczy kobiet stosujących metody świadomego planowania rodziny. Zdecydowana większość przypadkowych ciąż dotyczy nastolatek rozpoczynających aktywność seksualną oraz kobiet w okresie perimenopauzy, które uważają, że ze względu na ich wiek zajście w ciążę nie jest już możliwe. Prawie co druga nieplanowana ciąża kończy się aborcją. Dane szacunkowe wskazują, że pomiędzy 2000 a 2005 rokiem z powodu powikłań związanych z interwencją zmarło około 700 tysięcy kobiet [3, 8, 9, 14, 17, 44, 45, 51].

Na skuteczność złożonej antykoncepcji hormonalnej wpływa wiele czynników. Aż 47% kobiet nie stosuje doustnej tabletki antykoncepcyjnej (DTA) zgodnie z zaleceniami lekarza zapominając o przyjęciu 1 tabletki a 22% pacjentek pomija jedną lub więcej tabletek z miesięcznego blistra. Ponad 30% kobiet rezygnuje z DTA w ciągu pierwszych 6 miesięcy jej stosowania. Brak dyscypliny w przyjmowaniu DTA jest przyczyną nawet 1-8 a nawet 20% odsetka niepowodzeń związanych z tą metodą [17, 36, 37, 45, 52, 58].

Stanowisko zespołu ekspertów PTG. Dopochwowy hormonalny system antykoncepcyjny (NuvaRing).

Te statystyki jednoznacznie wskazują na konieczność poszukiwania i wdrażania nowych systemów antykoncepcyjnych, które charakteryzowałyby się jeszcze wyższą skutecznością w zapobieganiu nieplanowanej ciąży a błąd ludzki miałby tylko minimalne znaczenie na ich efektywność. Niezwykle istotne jest także podjęcie działań edukacyjnych mających na celu uświadomienie kobietom, jak wielkie znaczenie ma rygorystyczne przestrzeganie zaleceń lekarskich w przypadku stosowania metod regulacji poczęć [8, 9, 46, 51].

Aktualnie dysponujemy kilkoma metodami antykoncepcji hormonalnej pozwalającymi na alternatywne, w stosunku do drogi doustnej, systemowe podanie etynyloestradiolu (EE2) i/lub gestagenów, uwalnianych w sposób długotrwały z miejsca aplikacji (pochwa, skóra, tkanka mięśniowa, tkanka podskórna, macica) [19, 23, 45, 59].

Nowoczesną opcją antykoncepcji hormonalnej jest dopochwowy pierścień NuvaRing (*vaginal contraceptive ring* – VCR). Od momentu wprowadzenia na rynek w 2001 roku NuvaRing jest pierwszym i jedynym aktualnie dostępnym dopochwowym hormonalnym systemem antykoncepcyjnym przeznaczonym dla kobiet w okresie reprodukcyjnym, który spełnia wymagania *Food and Drug Administration* (FDA). Ta metoda antykoncepcji polecana zwłaszcza kobietom młodym, pomiędzy 21 a 35 rokiem życia, u których ryzyko przypadkowej ciąży jest wysokie. W chwili obecnej prowadzone są zakrojone na szeroką skalę badania nad innymi metodami antykoncepcji w formie insertów dopochwowych (estrogeny/progestageny, tylko gestageny lub opcje niehormonalne). Stopień zaawansowania tych projektów nie wykracza poza fazę badań klinicznych [2, 22, 58].

Dopochwowa droga podania antykoncepcji hormonalnej ma wiele zalet:

- jest nieinwazyjna i zapewnia kobiecie całkowitą dyskrecję związaną ze stosowaniem antykoncepcji,
- jest pod całkowitą kontrolą pacjentki (nie wymaga pomocy osób trzecich przy zakładaniu i usuwaniu pierścienia),
- umożliwia kobiecie czasowe usunięcie insertu (np. przed współżyciem, badaniem ginekologicznym),
- nie wpływa na jakość życia płciowego,
- nie wymaga codziennego podawania leku,
- duża powierzchnia wchłaniania oraz gęsta sieć naczyń krwionośnych (biodrowe wewnętrzne, maciczne, pęcherzowe, odbytnicze i sromowe) umożliwia szybki transfer hormonów płciowych przez śluzówkę pochwy do krążenia systemowego,
- pierścień dopochwowy długotrwałe uwalnia stałe, niskie dawki substancji hormonalnie aktywnych (estrogeny, gestageny),
- stężenia hormonów sterydowych w surowicy krwi są niskie i stabilne co odpowiada za korzystny profil krwawień z dróg rodnych,
- wysoka, w porównaniu do drogi doustnej, biodostępność komponenty gestagenowej oraz niska systemowa ekspozycja EE2 (redukcja o 50% w stosunku do DTA),
- omija krążenie jelitowo-wątrobowe (brak efektu pierwszego przejścia),
- wysoka efektywność antykoncepcyjna tak jak w przypadku DTA i plastrów skórnych,
- efekt antykoncepcyjny występuje już po 3 dniach od zastosowania leku i może być zachowany nawet do 35 dni od umieszczenia systemu w pochwie,
- szybki powrót do funkcji hormonalnej jajnika po zakończeniu stosowania pierścienia,
- mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Antykoncepcyjne hormonalne systemy dopochwowe nie są optymalnym wyborem u kobiet z zaburzeniami statyki narządu płciowego, prowadzących ryzykowne zachowania seksualne lub bardzo źle tolerujących antykoncepcję doustną [2, 23, 43, 44, 45, 48, 58, 59].

NuvaRing jest przezroczystym, elastycznym, miękkim i odpornym na uszkodzenia mechaniczne pierścieniem o średnicy 54mm zbudowanym z polimerowego rdzenia (octan etylenowinyloowy) o grubości 4mm, charakteryzującym się wysokim stopniem adherencji do ściany pochwy. W polimerowej macierzy zawieszono 2,7mg EE2 oraz 11,7mg etonogestrelu (ETN), uwalnianych w stałej dawce dobowej, odpowiednio 15µg i 120µg, przez okres 21-35 dni. Pierścień uwalnia hormony z chwilą ogrzania go do temperatury ciała ludzkiego, które następnie przenikają przez ścianę pochwy do krążenia systemowego na drodze dyfuzji [43, 45, 54, 58].

Stężenie ETN wystarczające do zahamowania owulacji zostaje osiągnięte już po 24 godzinach od założenia NuvaRing. Koncentracja ETN osiąga stałą wartość w surowicy krwi po około 7 dniach od założenia pierścienia a następnie stopniowo obniża się przez okres kolejnych 4 tygodni. Biodostępność ETN wynosi 102,9% i jest o 30% wyższa w porównaniu do odnotowanej po DTA. Pík EE2, którego wartość wynosi 20% obserwowanej dla DTA i 35% odnotowanej dla plastrów, występuje po 2-3 dniach stosowania pierścienia a stężenie hormonu zmniejsza się stopniowo w ciągu 5 tygodni. Biodostępność EE2 jest zbliżona do stwierdzonego u kobiet stosujących DTA i wynosi 55,6%. Maksymalne stężenia ETN i EE2 u kobiet stosujących NuvaRing wynoszą odpowiednio 40% i 30% wartości obserwowanych u kobiet stosujących DTA (DSG/EE2 30) [58].

Van den Heuvel i wsp. [54] porównali ekspozycję na EE2 pacjentek stosujących NuvaRing, plastry antykoncepcyjne oraz DTA. Systemowa ekspozycja na EE2 była 3.4 krotnie niższa u kobiet z NuvaRing w porównaniu do pacjentek stosujących plastry oraz 2.1 krotnie niższa w porównaniu do kobiet przyjmujących DTA. Najniższy i najbardziej stabilny poziom EE2 zaobserwowano w grupie stosującej pierścień dopochwowy [54].

Mechanizm działania antykoncepcyjnego NuvaRing jest identyczny jak dla DTA oraz plastrów antykoncepcyjnych i polega na:

- zablokowaniu owulacji poprzez supresję osi podwzgórze-prysadka mózgowia-jajnik (niskie stężenia gonadotropin, brak piku LH, zmniejszenie częstości pulsacji GnRH, zmniejszenie wrażliwości przysadki na GnRH) – działanie pewne,
- zmianach w strukturze błony śluzowej macicy uniemożliwiających implantację blastocysty (skorupa „rzekomodoczesnowa”) – działanie prawdopodobne,
- zmianach właściwości fizykochemicznych śluzu szyjkowego powodujących jego nieprzenikliwość dla plemników – działanie pewne,
- zmianie aktywności perystaltycznej jajowodów – działanie możliwe [25, 32, 50].

Już trzydniowy okres stosowania pierścienia prowadzi do całkowitego zablokowania owulacji w porównaniu do DTA, gdzie efekt ten występuje zazwyczaj po 7 dniach przyjmowania tabletek. NuvaRing efektywnie hamuje uwalnianie komórki jajowej z pęcherzyka który osiągnął średnicę 13mm. Zazwyczaj taką wielkość pęcherzyka obserwuje się w 10-11 dniu cyklu. Po zakończeniu stosowania NuvaRing funkcja owulacyjna jajnika powraca po około 17-19 dniach (zakres od 12 do 28 dni) [6, 33, 43, 49].

Stanowisko zespołu ekspertów PTG. Dopochwowy hormonalny system antykoncepcyjny (NuvaRing).

Już w drugim tygodniu od założenia pierścienia antykoncepcyjnego średnica największego pęcherzyka jajnikowego nie przekraczała 6,4mm. Po 21 dniach stosowania NuvaRing poziom FSH, LH, estradiolu i progesteronu w surowicy krwi badanych kobiet był niski a oceniane wartości porównywalne do odnotowanych u pacjentek stosujących DTA. Ultrasonograficzna ocena wysokości błony śluzowej macicy potwierdziła hamujący wpływ NuvaRing na wzrost i zmiany struktury *endometrium*. Wysokość błony śluzowej macicy nie przekraczała 5mm i była zbliżona do odnotowanej u kobiet przyjmujących DTA już pod koniec pierwszego cyklu leczenia. Zbliżone rezultaty odnotowano dla wydłużonej o 14 dni opcji stosowania NuvaRing. Jest to dowód na obecność wystarczającej rezerwy aktywnych hormonalnie składników zawartych w macierzy NuvaRing, która umożliwia zachowanie efektu antykoncepcyjnego nawet do 35 dni od momentu założenia pierścienia [32].

Współczynnik Pearl dla NuvaRing mieści się w zakresie od 0,25 do 1,75, przy czym dla kobiet europejskich jego wartość jest najniższa. Skuteczność antykoncepcyjna pierścienia dopochwowego jest zbliżona do odnotowanej dla DTA i plastrów antykoncepcyjnych. Porównując NuvaRing z DTA (Levonorgestrel/EE2 30) nie wykazano różnic dotyczących ich efektywności antykoncepcyjnej (wsp. Pearl wyniósł odpowiednio 1,23 i 1,19). W badaniu porównującym efektywność CVR z DTA (Drospirenon/ EE2 30) po 13 cyklach trwania badania odnotowano tylko jedną ciążę w grupie stosującej NuvaRing i 4 ciąży do których doszło u kobiet przyjmujących DTA (współczynnik Pearl wyniósł odpowiednio 0,25 i 0,99). Różnice pomiędzy VCR i DTA nie były jednak istotne statystycznie. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w grupie 854 kobiet stosujących NuvaRing przez 3 kolejne cykle stwierdzono tylko 1 niepowodzenie związane z obecnością ciąży [1, 35, 41].

Pierścień EE2/ENG zakłada się do pochwy pomiędzy 1 a 5 dniem cyklu i usuwa po 21 dniach od założenia. Jeżeli NuvaRing umieszcza się w pochwie pomiędzy 2 a 5 dniem pierwszego cyklu stosowania rekomenduje się dodatkową metodę zabezpieczenia antykoncepcyjnego na okres tygodnia. Po 7 dniowym okresie przerwy następny pierścień antykoncepcyjny zakłada się ponownie na kolejne 3 tygodnie. Krwawienie z odstawienia występuje zazwyczaj po 3-4 dniach od usunięcia NuvaRing z pochwy. NuvaRing można bezpiecznie usunąć z pochwy bez zniesienia zabezpieczenia antykoncepcyjnego o ile czas ten nie przekracza 3 godzin (stosunek, badanie ginekologiczne, ekspulsja). Alternatywnym schematem użycia jest pozostawienia pierścienia w pochwie przez okres 26 dni. Po 4 dniowym okresie przerwy w pochwie należy umieścić kolejny insert. Ta metoda pozwala na lepszą kontrolę cyklu u pacjentek długotrwale stosujących VCR. Inną opcją stosowania NuvaRing jest pozostawienie insertu w pochwie aż do momentu pojawienia się krwawienia z dróg rodnych. Po 4 dniach od rozpoczęcia krwawienia zakłada się kolejny pierścień. W tym schemacie CVR jest zakładany i usuwany w okresie krwawienia z odstawienia. Wadą tego schematu jest możliwość wystąpienia nieprawidłowego profilu krwawienia z dróg rodnych. NuvaRing można założyć także w dowolnym dniu cyklu (schemat „*quick-start*”) pamiętając o wymogu dodatkowego zabezpieczenia antykoncepcyjnego przy pomocy metod barierowych na okres 7-14 dni. Pewien odsetek kobiet wykazuje zainteresowanie rozszerzonym (84 dni) lub ciągłym schematem stosowania złożonej antykoncepcji hormonalnej. W przypadku schematu rozszerzonego NuvaRing zapewnia dobrą kontrolę cyklu. Aż 85% kobiet jest zadowolonych z wzorca krwawień występujących przy tym schemacie stosowania pierścienia. Z grupy 75 kobiet stosujących NuvaRing przez 3 kolejne cykle tylko 5 (17,3%) zrezygnowało z powodu braku akceptacji profilu krwawienia z dróg rodnych a odsetek ten był niższy w porównaniu do kobiet stosujących DTA (23%) w identycznym schemacie terapeutycznym. W randomizowanym badaniu dotyczącym kontroli cyklu przy długo-

trwałym stosowaniu NuvaRing (364 dni) odnotowano w grupie kobiet z CVR, odpowiednio 12, 15, 12 i 9,5 dnia z plamieniem z dróg rodnych przypadających na kolejne 4 kwartalne okresy obserwacji. Kontrola cyklu u pacjentek stosujących NuvaRing w schemacie 28-dniowym jest dobra. U 98,5% kobiet krwawienie z odstawienia występuje po 3 dniach od usunięcia pierścienia. Średnia długość krwawienia nie przekracza 4-5 dni. U co 5 pacjentki krwawienie w przerwie nałoży się na kolejny cykl stosowania CVR, jednak taką sytuację obserwuje się rzadziej niż kobiet przyjmujących DTA (21,7%-27,3 vs 33,8-39%). Krwawienia przełomowe występują rzadko i dotyczą tylko 5,5% kobiet. Najczęściej mają charakter plamienia i nie wymagają użycia więcej niż 2 wkładek higienicznych na dobę. Częstość występowania krwawień przełomowych u kobiet stosujących CVR jest kilkakrotnie niższa w porównaniu do pacjentek, które wybrały DTA jako metodę antykoncepcji hormonalnej [4, 5, 11, 21, 24, 30, 32, 35, 42, 58].

NuvaRing może zostać umieszczony w pochwie w ciągu pierwszych 7 dni po poronieniu, naturalnym lub jatrogennym, do którego doszło w I lub II trymestrze ciąży. Po porodzie, u matek nie karmiących piersią, system NuvaRing można założyć nie wcześniej niż przed upływem 21-28 dni. U matek karmiących zaleca się stosowanie VCR dopiero od 6 miesiąca po porodzie [28,44].

Założenie pierścienia NuvaRing jest dla większości kobiet jest intuicyjnie proste. Pierścień powinien zostać wprowadzony całym obwodem do pochwy, optymalnie w okolice jej tylnego sklepienia. Po wprowadzeniu do pochwy elastyczny polimer tworzący matrycę NuvaRing rozpręża się. Pierścień nie wymaga dodatkowej stabilizacji. Prawidłowo umieszczony pierścień antykoncepcyjny zmienia w pochwie kształt na elipsoidalny. Górny biegun NuvaRing znajduje się w tylnym sklepieniu pochwy, na poziomie ujść kanału szyjki macicy. Dolny biegun pierścienia jest zlokalizowany powyżej struktur mięśniowo-powięziowych przepony moczowo-płciowej, około 3cm (nieródki) do 4,5cm (wieloródki) od wejścia do pochwy. Górna część pochwy zaopatrywane jest jedynie przez autonomiczne włókna nerwowe, wrażliwe na rozciąganie ale słabo transmitujące bodźce bólowe i termiczne. Znikoma liczba nerwowych zakończeń czuciowych sprawia, że jest to optymalne miejsce do umieszczenia jakichkolwiek insertów pochwowych (tampony higieniczne, globulki, pierścienie dopochwowe *etc, etc.*). Aktywność ruchowa nie wiąże się z ryzykiem wysunięcia się pierścienia z pochwy. Wręcz przeciwnie, mięśnie przepony miedniczej zazwyczaj samoistnie przemieszczają wprowadzony NuvaRing do tylnego sklepienia pochwy w trakcie zwykłej aktywności ruchowej pacjentki. Już po 30 minutach od założenia dolny biegun pierścienia znajduje się około 4,5-5cm od przedsionka pochwy. Barnhart i wsp. [3] analizując metodą rezonansu magnetycznego lokalizację NuvaRing w pochwie, wykazali, że niezależnie od wywiadu położniczego, kobiety, które nie rodziły jak i wieloródki, za każdym razem prawidłowo umieszczały pierścień w optymalnym miejscu. Tylko w jednym przypadku doszło do skorygowania położenia NuvaRing, który po kilkudziesięciu minutowym okresie aktywności ruchowej nie przemieścił się do tylnego sklepienia pochwy. W większości przypadków pierścień obejmuje szyjkę macicy, jakkolwiek lokalizacja szyjki w środku pierścienia nie jest wymogiem warunkującym jego prawidłowe działanie. Nie odnotowano przypadków kompresji cewki moczowej przez pierścień, które prowadziłoby do zaburzeń w odpływie moczu [3].

Teal i Craven [47] opisali kazuistyczny przypadek nieprawidłowego założenia pierścienia do pęcherza moczowego.

Odsetek pacjentek, u których odnotowano odleżyny, owrzodzenia lub wybroczyny na ścianie pochwy w związku z obecnością NuvaRing nie różnił się od odnotowanego dla kobiet stosujących inne formy antykoncepcji [15, 16, 22].

Stanowisko zespołu ekspertów PTG. Depochwowy hormonalny system antykoncepcyjny (NuvaRing).

NuvaRing nie wpływa na pogorszenie parametrów cytoonkologicznych nabłonka szyjki macicy. W badaniu Diebena i wsp. [11] po 13 cyklach stosowania pierścienia depochwowego odnotowano prawidłowe wyniki rozmazów cytologicznych u 98 % kobiet. U 33 kobiet (1,3%) z prawidłowym wyjściowym wynikiem cytologii stwierdzono transformację komórek w kierunku śródnabłonkowej neoplazji małego stopnia (L-SIL) a u 7 kobiet (0,4%) w kierunku dysplazji stopnia wysokiego (HSIL/ *in situ carcinoma*). Z grupy 11 kobiet, u których na początku badania stwierdzono LSIL, w 8 przypadkach doszło do samoistnego wyleczenia a u pozostałych 3 kobiet stopień cytoonkologiczny rozmazu nie uległ pogorszeniu [11].

Podobnie Roumen i wsp. [38], na grupie 1145 kobiet stosujących depochwowy pierścień antykoncepcyjny, wykazali brak wpływu NuvaRing na pogorszenie wyników cytologii eksfoliatywnej nabłonka szyjki macicy. Odsetek pacjentek u których doszło do niekorzystnej zmiany charakteru wyjściowego obrazu cytologicznego wynosił 1,8% i był niższy od obserwowanego w populacji kobiet zdrowych nie stosujących antykoncepcji hormonalnej (2,8%) [6, 38].

Roumen i wsp. [40] zbadali tkankową dystrybucję EE₂ i ETN w macicy kobiet stosujących NuvaRing lub antykoncepcję doustną (Mercilon). Nie wykazano różnic w koncentracji EE₂ i ETN w *myometrium* i tkance szyjki macicy pomiędzy badanymi grupami. W porównaniu z kobietami przyjmującymi Mercilon, u pacjentek z grupy stosującej NuvaRing odnotowano niższe stężenie EE₂ i ETN w tkance *endometrium*, odpowiednio o 55% i 40%, co jest pośrednim dowodem na niską ekspozycję systemową EE₂ w tej metodzie antykoncepcji [40].

U pacjentek długotrwale stosujących NuvaRing nie wykazano niekorzystnego wpływu insertu na błonę śluzową macicy. Bulten i wsp. [7], w 24 miesięcznym, wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym na grupie 103 kobiet w wieku 18-35 lat, po 26 cyklach stosowania NuvaRing, nie odnotowali istotnych nieprawidłowości w histopatologicznej ocenie biopłatów *endometrium*. Większość badanych próbek została zakwalifikowana jako *endometrium* atroficzne, nieaktywne lub wydzielnicze. Nie stwierdzono tkanki rozrostowego lub nowotworowo zmienionego *endometrium* [7].

NuvaRing wywiera znikomy wpływ ogólnoustrojowy. Nie wykazano istotnych klinicznie zmian w zakresie parametrów biochemicznych, morfologii krwi oraz wartości ciśnienia tętniczego krwi u kobiet stosujących VCR. Depochwowa antykoncepcja hormonalna nie powoduje istotnych zaburzeń dotyczących gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz funkcji gruczołów wydzielania dokrewnego (tarczyca, nadnercza). W badaniu Hirsch-Elkind i wsp. [20] wykazali nieznaczny, w porównaniu do DTA, wpływ NuvaRing na gospodarkę węglowodanową oraz korzystny efekt dotyczący obniżenia koncentracji wolnych androgenów i siarczanu dehydroepiandrosteronu. Podobnie, analiza parametrów hematologicznych dotycząca zmian w zakresie aktywacji/hamowania mechanizmów regulujących krzepnięcie i fibrynolizę, wykazała brak różnic w stosunku do wyników uzyskanych od kobiet stosujących DTA. NuvaRing, podobnie jak DTA, nie powinien być zalecany kobietom z wywiadem obciążonym w kierunku genetycznie uwarunkowanych schorzeń dotyczących zaburzeń krzepliwości oraz leczonych w przeszłości lub aktualnie z powodu epizodów zakrzepowo-zatorowych. Po dwuletnim okresie stosowania NuvaRing nie wykazano istotnych zmian dotyczących gęstości mineralnej kości [1, 5, 13, 20, 26, 27, 28, 35, 53].

Wpływ NuvaRing na masę ciała jest znikomy i zbliżony do zaobserwowanego po DTA [5,11]. Milsom i wsp. [30] nie wykazali istotnych zmian dotyczących masy i kompozycji ciała po roku stosowania CVR i DTA (Drospirenon/EE₂30μg) (+0,37kg dla CVR, -0,03kg dla DTA).

W innym z badań wykazano nieznaczny przybór masy ciała (+0,84kg) dopiero po roku stosowania NuvaRing. W randomizowanym badaniu porównującym NuvaRing z DTA (LNG/EE₂30μg) odnotowano po 6 cyklach leczenia zmniejszenia masy ciała w grupie pacjentek stosujących CVR (-0,13kg) oraz jej wzrost u kobiet stosujących DTA (+0,40kg) [5,11]. Również w badaniu Oddsson i wsp. [35] zaobserwowano istotne zmniejszenie masy ciała ale tylko w grupie stosującej NuvaRing.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem NuvaRing są rzadkie. Podobnie jak w przypadku DTA pacjentki zgłaszają bóle głowy, mastodynę, nudności, trądzik, chwiejność emocjonalną, wzrost masy ciała czy bolesne miesiączkowanie. Częściej skarżą się na zwiększoną ilość wydzieliny i stany zapalne w pochwie oraz dolegliwości związane z obecnością pierścienia (dyskomfort, uczucie ciała obcego, wysuwanie insertu, problemy ze współżyciem). W jednym z badań, porównującym NuvaRing z niskodawkowaną DTA (LNG 100/EE₂ 20) pacjentki skarżyły się na nadmierną produkcję wydzieliny pochwowej ale nie wykazano różnic dotyczących składu ilościowego i jakościowego biocenozy pochwy, stopnia czystości pochwy, odczynu wydzieliny pochwowej, liczby białych krwinek czy objętości upławów. Poważne działania niepożądane obserwowane są rzadziej niż przypadku DTA (depresja, nadciśnienie, zakrzepica kończyn dolnych i żył OUN, schorzenia dróg wyrowadzających żółć oraz uczucie ciężaru za mostkiem) [1, 5, 6, 11, 29, 35, 41, 55].

Wybór NuvaRing jako formy regulacji poczęć nie wymaga zmiany nawyków związanych z wyborem metody higienicznej stosowanej w okresie krwawienia miesiączkowego. U pacjentek preferujących tampony higieniczne i stosujących depochwowy pierścień antykoncepcyjny nie wykazano istotnych różnic związanych z uwalnianiem, wchłanianiem i systemową ekspozycją EE₂ i ETN w czasie ich używania (4 tampony/dobę/3 dni) [56].

Miejscowa aplikacja leków przeciwgrzybiczych u kobiet z NuvaRing nie wpływa na stężenie EE₂ i ETN w surowicy krwi. Pojedyncza, jak wielokrotnie powtarzane dawki mikonazolu, zarówno w formie globulek jak i kremu, zwiększały o 16-17% uwalnianie substancji hormonalnie czynnych z macierzy pierścienia (związczą w przypadku globulek), jednak efekt ten był opóźniony i przypadał na okres wymiany pierścienia, nie wpływając w istotny sposób na efektywność antykoncepcyjną, tolerancję oraz bezpieczeństwo metody [57].

W badaniach randomizowanych nie stwierdzono zależności pomiędzy zastosowaniem doustnych antybiotyków a stężeniem w surowicy krwi EE₂/ETN oraz wpływem takiego leczenia na skuteczność antykoncepcyjną NuvaRing [12].

NuvaRing nie zabezpiecza przed chorobami przenoszonymi drogą płciową (STD). U kobiet często zmieniających partnerów lub podejmujących ryzykowne zachowania seksualne, zastosowanie barierowych metod antykoncepcyjnych, zwłaszcza w połączeniu ze spermicydami, jest uznaną formą profilaktyki zakażeń STD. Nie wykazano niekorzystnego wpływu nanoksynolu-9 na uwalnianie, absorpcję i koncentrację w surowicy krwi EE₂/ETN u kobiet stosujących NuvaRing [18, 31].

Przegląd najważniejszych badań klinicznych dotyczących NuvaRing zamieszczono w tabeli I.

Stanowisko zespołu ekspertów PTG. Dopochwowy hormonalny system antykoncepcyjny (NuvaRing).

Tabela I. Przegląd wybranych badań klinicznych dotyczących dopochwowego pierścienia antykoncepcyjnego NuvaRing [1, 5, 10, 26, 34, 35, 38, 39, 41, 53].

Piśmiennictwo	Rodzaj, czas trwania i miejsce badania	Liczba pacjentek i wiek	Założenia badania	Wyniki	Stopień wiarygodności danych
Ahrendt i wsp. (2006)	Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe 13 cykli Europa (10 krajów)	N=983 CVR: 499 DTA: 484 >18 lat	Ocena: Efektywność Akceptacja Tolerancja	<p>- Ciąża:</p> <ul style="list-style-type: none"> VCR: 1 (wsp. Pearl'a 0,245) DTA: 4 (wsp. Pearl'a 0,988; 2 ciąży z powodu nieprzestrzegania protokołu badania) <p>- Akceptacja:</p> <p>CVR:</p> <ul style="list-style-type: none"> 84% zadowolonych a 87% rekomenduje metodę innym 96% kobiet uznało zakładanie NuvaRing jako proste 97% nie miało problemów z usunięciem pierścienia Znikomy odsetek pacjentek usuwał pierścień lub wyczuwał go podczas współżycia Większość partnerów nie zorientowała się o obecności pierścienia w pochwie 66,9% kobiet uznało CVR za metodę znakomitą <p>DTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> 87% zadowolonych a 92% rekomenduje metodę innym Bez trudności w stosowaniu tabletki Większość partnerów nie wiedziała o stosowanej metodzie antykoncepcji 76,3% kobiet uznało DTA za metodę znakomitą <p>- Tolerancja leczenia w obu grupach była dobra</p> <p>- Działania niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> CVR: 65,3% DTA: 63,3% <p>- Poważne działania niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> CVR: 1,2% (1 epizod głębokiej zakrzepicy) DTA: 2,1% (2 epizody: poboлевania podbrzusza, kamica pęcherzyka żółciowego) <p>- Odsetek dyskontynuacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> CVR: 12,2% DTA: 9,9% 	
Roumen i wsp. (2006)	Obserwacyjne, wieloośrodkowe (257) 3 cykle Holandia	N=1130	Ocena: Akceptacji Satysfakcji Działań niepożądanych	<p>- Akceptacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> 82% kobiet i 67% ich partnerów seksualnych nie wyczuwało pierścienia podczas aktywności seksualnej 86%-94% kobiet nie usuwało pierścienia na czas stosunku 25% usuwało pierścień incydentalnie z przyczyn innych niż współżycie (wysunięcie, higiena, niedogodność, inne przyczyny) <p>- Satysfakcja:</p> <ul style="list-style-type: none"> W trakcie badania odsetek zadowolonych pacjentek wzrósł z 34% do 72% a niezadowolonych zmalał z 44% do 16% Na końcu badania 82% kobiet wyraziło pozytywną opinię o metodzie 80% pacjentek wyraziło zamiar dalszego stosowania NuvaRing <p>- Działania niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zwiększona ilość wydzieliny z pochwy: 1% Poboлевania podbrzusza: 1% Bóle głowy/migrena: 1% <p>- Poważne działania niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 przypadki: zakrzepica żylna OUN, uczucie ciężaru za mostkiem, 1 ciąża 	niski

Stanowisko zespołu ekspertów PTG. Dopochwowy hormonalny system antykoncepcyjny (NuvaRing).

Tabela I. (c. d.) Przegląd wybranych badań klinicznych dotyczących dopochwowego pierścienia antykoncepcyjnego NuvaRing [1, 5, 10, 26, 34, 35, 38, 39, 41, 53].

Oddsson i wsp. (2005)	Randomizowane, otwarte, wielośrodkowe 13 cykli Europa (9 krajów), Brazylia i Chile	N=1030 CVR: n=512 DTA: n=518 >18 lat	Działania niepożądane Tolerancja leczenia Skuteczność antykoncepcyjna	- Cięższe <ul style="list-style-type: none"> CVR: n=10 (w tym 5 z powodu nieprzestrzegania protokołu badania) DTA: n=5 - Współczynnik Pearl'a <ul style="list-style-type: none"> CVR: 1,23 DTA: 1,19 - Działania niepożądane <ul style="list-style-type: none"> CVR: 28,9% COC: 22,1% W grupie CVR pacjentki częściej zgłaszały zapalenie pochwy (3,9%) oraz leukorrhea (3,5%) - Poważne działania niepożądane <ul style="list-style-type: none"> CVR: zapalenie żył głębokich DTA: nadciśnienie tętnicze - Brak znaczących różnic pomiędzy PVR a DTA na ciśnienie tętnicze krwi, wybrane parametry biochemiczne krwi, tętno, funkcję nadnercza i tarczycy, metabolizm węglowodanów oraz morfologię krwi.	średni
O'Connell K i wsp. (2005)	Randomizowane 3 cykle USA	N=201 CVR: n=101 DTA: n=100 18-40	Zmiana masy ciała podczas badania: <ul style="list-style-type: none"> Subiektywna Obiektywna 	Pacjentki otyłe subiektywnie zgłaszały nadmierny przybór masy ciała niezależnie od wyboru drogi metody antykoncepcji hormonalnej Wzrost masy ciała w czasie trwania badania był znikomy Subiektywna opinia pacjentek o wzroście masy ciała nie została potwierdzona obiektywnym pomiarem wagi	średni
Miller i wsp. (2005)	Randomizowane, otwarte, porównawcze, wielośrodkowe 12 miesięcy Europa (10 ośrodków), USA (10 ośrodków)	N=429	Ocena profilu krwawień z dróg rodnych po 28, 49, 91, 364 dniach stosowania NuvaRing	- Przedłużony okres stosowania NuvaRing nie zmniejsza liczby dni z plamieniami w porównaniu do standardowego cyklu 28 dniowego. Odsetek pacjentek usatysfakcjonowanych z zastosowanego schematu leczniczego był wyższy dla krótszych protokołów - Odsetek dni z plamieniami dla cykli: <ul style="list-style-type: none"> 28 dniowych: 17,6% 49 dniowych: 15,5% 91 dniowych: 20,9% 364 dniowych: 24,4% - Odnotowano 1 ciążę dla schematu 91-dniowego - Dobra tolerancja leczenia - Odsetek pacjentek zgłaszających działania niepożądane oraz ich typ był zbliżony we wszystkich badanych grupach - Poważne działanie niepożądane odnotowano w 9 przypadkach ale tylko u 3 kobiet (ostre i przewlekłe zapalenie woreczka żółciowego, kamica woreczka żółciowego) mogły być powiązane z badanym lekiem - Nie wykazano istotnych różnic w badaniu fizykalnym, ginekologicznym, analizach laboratoryjnych pomiędzy grupami	średni
Magnusdottir i wsp. (2004)	Nierandomizowane 6 cykli Islandia	N=87 CVR: n= 44 DTA: n=43 18-40 lat	Parametry hematologiczne: <ul style="list-style-type: none"> Krzepnięcie Fibrynoliza Działania niepożądane	- Działanie prokoagulacyjne <ul style="list-style-type: none"> CVR: Wzrost aktywności cz. VII (cykl 6) - Działanie antykoagulacyjne <ul style="list-style-type: none"> CVR: wzrost aktywności białka C (cykl 3). W cyklu 6 i po zakończeniu leczenia (NS) CVR: wzrost koncentracji AT III CVR: wzrost stężenia białka S (cykl 3) ale niższy w porównaniu do zaobserwowanego dla DTA w cyklu 6 i po leczeniu - Działanie profibrynolityczne <ul style="list-style-type: none"> CVR/DTA: wzrost aktywności plazminogenu (cykl 3 i 6) CVR: koncentracja aktywatora t-PA była niższa w porównaniu do DTA CVR/DTA: wzrost aktywności kompleksu plazmina-antyplazmina (cykl 3 i 6) - Działanie antyfibrynolityczne <ul style="list-style-type: none"> Brak różnic pomiędzy VCR a DTA - Metabolizm fibryny <ul style="list-style-type: none"> Brak różnic pomiędzy VCR a DTA - Działania niepożądane <ul style="list-style-type: none"> Nie odnotowano 	niski

Stanowisko zespołu ekspertów PTG. Dopochwowy hormonalny system antykoncepcyjny (NuvaRing).

Tabela I. (c. d.) Przegląd wybranych badań klinicznych dotyczących dopochwowego pierścienia antykoncepcyjnego NuvaRing [1, 5, 10, 26, 34, 35, 38, 39, 41, 53].

Tuppurainen i wsp. (2004)	Nierandomizowane 6 cykli Finlandia	N=83 CVR: n=40 DTA: n=43 18-40 lat	Profil lipidowy SHBG CBG Działania niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> - Całkowity cholesterol <ul style="list-style-type: none"> • CVR: brak zmian w koncentracji - Cholesterol HDL/HDL2/HDL3 <ul style="list-style-type: none"> • CVR: HDL znacząco podwyższony (cykl 3 i 6), HDL2 podwyższony, HDL3 obniżony w porównaniu do DTA - Cholesterol LDL <ul style="list-style-type: none"> • CVR: LDL znacząco obniżony (cykl 3 i 6) w stosunku do DTA - Trójglicerydy <ul style="list-style-type: none"> • CVR/DTA: podwyższone - SHBG <ul style="list-style-type: none"> • CVR/DTA: podwyższone. Odnotowano wyższe wartości SHBG dla CVR w porównaniu do DTA - CBG <ul style="list-style-type: none"> • CVR/DTA: podwyższone. Odnotowano niższe wartości CBG dla CVR w porównaniu do DTA - Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> • CVR: zez, zakrzepica żył głębokich • DTA: depresja - Brak znaczących różnic pomiędzy PVR a DTA na ciśnienie tętnicze krwi, wybrane parametry biochemiczne krwi, tętno, funkcję nadnercza i tarczycy, metabolizm węglowodanów oraz morfologię krwi. 	niski
Bjarnadottir i wsp. (2002)	3 badania: 1 randomizowane, 2 nierandomizowane 6 cykli Europa	N=247 CVR: n=121 DTA: n=126 18-40 lat	Działania niepożądane Kontrola cyklu	<ul style="list-style-type: none"> - Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> • CVR: 33,9% • DTA: 24,6% • Najczęściej zgłaszane dolegliwości (wspólnie dla CVR/DTA; odsetek skarg <5%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trądzik ▪ Mastodynia ▪ Dyskomfort związany metodą ▪ Bóle głowy ▪ Nudności ▪ Leukorhea ▪ Zapalenia pochwy ▪ Dyskomfort w pochwie ▪ Wzrost masy ciała ▪ Drażliwość ▪ Obniżenie libido (8,3%) - Epizody nieregularnych krwawień: <ul style="list-style-type: none"> • CVR : <5% • DTA: 5,4%-38,8% - Odsetek kobiet zgłaszających brak krwawienia z odstawienia w przerwie 7-dniowej był niższy w grupie stosującej CVR - Brak znaczących różnic pomiędzy PVR a DTA na ciśnienie tętnicze krwi, wybrane parametry biochemiczne krwi , tętno, funkcję nadnercza i tarczycy, metabolizm węglowodanów oraz morfologię krwi - Obie metody antykoncepcji były dobrze tolerowane 	niski
Dieben i wsp. (2002)	Wieloośrodkowe, 2 nieporównawcze badania 13 cykli Europa, Kanada, USA	N= 2322 18-40	Skuteczność anty- konieczna Działania niepożądane Kontrola cyklu	<ul style="list-style-type: none"> - Cięża: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 21 (z tego 11 z powodu niezgodności stosowania pierścienia z protokołem badania) - Współczynnik Pearl: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowity: 1,18 ▪ Protokołu: 0,77 ▪ Odsetek ciąży: 1,18 - Działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-6% <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bóle głowy ▪ Zapalenie pochwy ▪ Plamienie/brudzenie ▪ < 5% <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leukorhea ▪ Wzrost masy ciała ▪ Dyskomfort związany z metodą 	niski

Stanowisko zespołu ekspertów PTG. Dopochwowy hormonalny system antykoncepcyjny (NuvaRing).

Tabela I. (c. d.) Przegląd wybranych badań klinicznych dotyczących dopochwowego pierścienia antykoncepcyjnego NuvaRing [1, 5, 10, 26, 34, 35, 38, 39, 41, 53].

				<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 4% <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nudności ▪ Chwiejność emocjonalna ▪ <i>Mastodynia</i> ▪ Trądzik ▪ <i>Dysmenorrhea</i> ▪ Dyskomfort w pochwie <p>- Kontrola cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krwawienia z odstawienia: 98, % • Nieregularne krwawienia: 5,5% (u większości badanych kobiet wczesne/późne brudzenia/plamienia z odstawienia) <p>- Dobra tolerancja leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tylko 2,5% kobiet zrezygnowało z badania z przyczyn zależnych od postaci leku • 85% kobiet było zadowolonych z metody a 90% rekomendowałoby ją innym • W odczuciu większości kobiet zakładanie/usuwanie pierścienia było proste • NuvaRing nie wpływał istotnie na jakość współżycia seksualnego 	
Roumen i wsp. (1996)	Prospektywne, nieporównawcze 20 cykli Holandia	N=76 18-35	Zmiany cytomorfologiczne pochwy i szyjki macicy Biocenoza pochwy HPV Morfologia szyjki macicy	<p>- Cytomorfologia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bez zmian <p>- HPV</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykryto u 3 kobiet, remisja u dwóch kobiet, aneuploidia stwierdzono u 11 kobiet a transformacja w kierunku diploidii miała miejsce u 7 badanych <p>- Biocenoza pochwy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bez zmian <p>- Morfologia szyjki macicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 przypadek łagodnej dysplazji 	bardzo niski
Davies i wsp. (1992)	Prospektywne, nieporównawcze 1 cykl w różnych przedziałach czasowych <ul style="list-style-type: none"> ▪ 15-21 dni ▪ 15-28 dni ▪ 14-42 dni ▪ 15-56 dni Wielka Brytania	N=59	Biocenoza pochwy: (<i>Gardnerella vaginalis</i> , drożdżaki, dwóinki rzeżączki, chlamydia, paciorkowce)	Nie stwierdzono istotnych zmian dotyczących składu ilościowego i jakościowego biocenozy pochwy w okresie przed i po zakończeniu stosowania CVR	niski

Wiedza dotycząca unikalnych cech farmakologicznych leków stosowanych w złożonej antykoncepcji hormonalnej, zarówno tych klasycznych jak i najnowocześniejszych, pozwala praktykującemu lekarzowi na indywidualizację leczenia i wybór optymalnej drogi podania leku. NuvaRing jest ciekawą, nowoczesną opcją terapeutyczną dla kobiet w okresie rozrodczym, które są zainteresowane aktywnym podejściem do kontroli rozrodu. Skuteczność i bezpieczeństwo dopochwowej antykoncepcji hormonalnej potwierdzają badania kliniczne o wysokim współczynniku wiarygodności naukowej. Co więcej, dobra tolerancja leczenia, rzadkie działania niepożądane, korzystny profil krwawień z dróg rodnych, wysoki poziom akceptacji metody ze strony pacjentki 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 szczególności 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:

prof. dr hab. Romuald Dębski
Nie zgłoszono konfliktu interesów

prof. dr hab. Jan Kotarski
Organon, Novo-Nordisk, Biomed Kraków, ASA, Merck, Johnson-Johnson, BMS, Pliva, Astellas, Bayer, Schering, Schering Plough, GSK, MSD, Adamed, Gedeon Richter

Stanowisko zespołu ekspertów PTG. Dopochwowy hormonalny system antykoncepcyjny (NuvaRing).

prof. dr hab. Tomasz Paszkowski

Adamed, Astellas, GSK, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Gedeon-Richter, Janssen-Cilag, MarMed, Medagro, Merck, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Polfa-Kutno, Schering, Servier, Solvay, Wyeth

prof. dr hab. Leszek Pawelczyk

Nie zgłoszono konfliktu interesów

prof. dr hab. Violetta Skrzypulec

Nie zgłoszono konfliktu interesów

dr n. med. Jacek Tomaszewski:

Pharmacia-Upjohn, Organon, NovoNordisk, Fournier, IBSS Biomed Kraków, ASA, Tyco, Gynecare J&J, Polhernia, Merck, Eli Lilly, Jenapharm, Wyeth, BMS, Yamanouchi, Pliva, Astellas, Novartis, Allergan, Helsinn Healthcare, Kyowa, Schwarzpharma, Solvay, Orion, Bayer, Hexal

Piśmiennictwo

- Ahrendt HJ, Nisand I, Bastianelli C, [et al.]. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 µg of ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception*. 2006, 74, 451-457.
- Alexander N, Baker E, Kaptein M, [et al.]. Why consider vaginal drug administration? *Fertil Steril*. 2004, 82, 1-12.
- Barnhart K, Timbers K, Pretorius E, [et al.]. In vivo assessment of NuvaRing placement. *Contraception*. 2005, 72, 196-199.
- Barreiros F, Guazzelli C, de Araujo F, [et al.]. Bleeding patterns of women using extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Contraception*. 2007, 75, 204-208.
- Bjarnadottir R, Tuppurainen M, Killick S. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol*. 2002, 186, 389-395.
- Bjarnadottir R. Update on contraceptive vaginal ring. *Reviews Gynecol Pract*. 2003, 3, 156-159.
- Bulten J, Grefte J, Siebers B, [et al.]. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and endometrial histology. *Contraception*. 2005, 72, 362-365.
- Carey A, Chiappetta L, Tremont K, [et al.]. The contraceptive vaginal ring: female adolescent's knowledge, attitudes and plans for use. *Contraception*. 2007, 76, 444-450.
- David P, Boatwright E, Tozer B, [et al.]. Hormonal contraception update. *Mayo Clin Proc*. 2006, 81, 949-954.
- Davies G, Feng L, Newton J, [et al.]. The effects of a combined contraceptive vaginal ring releasing ethinylestradiol and 3-ketodesogestrel on vaginal flora. *Contraception*. 1992, 45, 511-518.
- Dieben T, Roumen R, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*. 2002, 100, 585-593.
- Dogterom P, van den Heuvel M, Thomsen T. Absence of pharmacokinetic interactions of the combined contraceptive vaginal ring NuvaRing with oral amoxicillin or doxycycline in two randomized trials. *Clin Pharmacokinet*. 2005, 44, 429-438.
- Duijkers I, Killick S, Bigrigg A, [et al.]. A comparative study on the effects of a contraceptive vaginal ring NuvaRing and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004, 9, 131-140.
- Fine P, Tryggstad J, Meyers N, [et al.]. Safety and acceptability with the use of contraceptive vaginal ring after surgical or medical abortion. *Contraception*. 2007, 75, 367-371.
- Fraser I, Lacarra M, Mishell D, [et al.]. Vaginal epithelial surface appearances in women using vaginal rings for contraceptives. *Contraception*. 2000, 61, 131-138.
- Fraser I, Lahtenmaki P, Elomaa K, [et al.]. Variations in vaginal epithelial surface appearance determined by colposcopic inspection in healthy, sexually active women. *Hum Reprod*. 1999, 14, 1974-1978.
- 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.
- Haring T, Mulders T. The combined contraceptive ring NuvaRing and spermicide co-medication. *Contraception*. 2003, 67, 271-272.
- Harper M. In search of a second contraceptive revolution. *Sexual Reprod Menop*. 2005, 3, 59-67.
- Elkind-Hirsch K, Darensbourg C, Ogden B, [et al.]. Contraceptive vaginal ring use for women has less adverse metabolic effects than an oral contraceptive. *Contraception*. 2007, 76, 348-356.
- Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J Control Release*. 2005, 103, 301-303.
- Johansson E, Sitruk-Ware R. New delivery systems in contraception: vaginal ring. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 190, Suppl. 4, S54-S59.
- Johansson E. Future developments in hormonal contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 190, Suppl. 4, S69-S71.
- Kaunitz A. Beyond the pill: New data and options in hormonal and intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2005, 192, 998-1004.
- Killick S. Complete and robust ovulation inhibition with NuvaRing. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2002, 7, Suppl. 2, 13-18.
- Magnusdottir E, Bjarnadottir R, Onundarson P, [et al.]. The contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and hemostasis: a comparative study. *Contraception*. 2004, 69, 461-467.
- Massai R, Makarainen L, Kuukankorpi A, [et al.]. The combined contraceptive vaginal ring and bone mineral density in health pre-menopausal women. *Hum Reprod*. 2005, 20, 2764-2768.
- Medical eligibility criteria for contraceptive use. *World Health Organization, Reproductive Health and Research*, Third Edition, Geneva, 2004.
- Miller L, Verhoeven C, Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*. 2005, 106, 473-482.
- Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, [et al.]. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod*. 2006, 21, 2304-2311.
- Mohllajee A, Curtis K, Martins S, [et al.]. Hormonal contraceptive use and risk of sexually transmitted infections: a systematic review. *Contraception*. 2006, 73, 154-165.
- Mulders T, Dieben T. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil Steril*. 2001, 75, 865-870.
- Mulders T, Dieben T, Bennink H. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod*. 2002, 17, 2594-2599.
- O'Connell K, Osborne L, Westhoff C. Measured and reported weight change for women using a vaginal contraceptive ring vs. a low-dose oral contraceptive. *Contraception*. 2005, 72, 232-237.
- Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo N, [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.
- Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące antykoncepcji hormonalnej - stan na rok 2006. *Ginekologia po Dyplomie*. 2006, wydanie specjalne, 27-31.
- Rosenberg M, Waugh M. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol*. 1998, 179, 577-582.
- Roumen F, Apter D, Mulders T, [et al.]. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl estradiol. *Hum Reprod*. 2001, 16, 469-475.
- Roumen F, Boon M, van Velzen D, [et al.]. The cervico-vaginal epithelium during 20 cycles use of a combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod*. 1996, 11, 2443-2448.
- Roumen F, Dieben T. Comparison of uterine concentrations of ethinyl estradiol and etonogestrel after use of a contraceptive vaginal ring and oral contraceptive. *Fertil Steril*. 2006, 85, 57-62.
- Roumen F, op ten Berg M, Hoomans E. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing): first experience in daily clinical practice in the Netherlands. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006, 11, 14-22.
- Schafer J, Osborne L, Davis A, [et al.]. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive ring versus an oral contraceptive. *Contraception*. 2006, 73, 488-492.
- Seidman D. Current developments in vaginal hormonal contraception. *Rev Gynaecol Pract*. 2004, 4, 169-174.
- Sitruk-Ware R. Contraception: an international perspective. *Contraception*. 2006, 73, 215-222.
- Sitruk-Ware R. Delivery options for contraceptives. *Drug Discov Today*. 2005, 10, 977-985.
- Stewart F, Brown B, Raine T, [et al.]. Adolescent and young women's experience with the vaginal ring and oral contraceptive pills. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2007, 20, 345-351.
- Teal S, Craven W. Inadvertent vesicular placement of a vaginal contraceptive ring presenting as persistent cystitis. *Obstet Gynecol*. 2006, 107, 470-472.
- Hormonal contraception: recent advances and controversies. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2004, 82, Suppl. 1, S26-S32.
- Timmer C, Mulders T. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet*. 2000, 39, 233-242.
- Trends in oral contraceptive development and utilization: looking to the future. *Contracept Report*. 1997, 7, 4-13.
- Trussell J, Wynn L. Reducing unintended pregnancy in the United States. Editorial. *Contraception*. 2008, 77, 1-5.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2004, 70, 89-96.
- Tuppurainen M, Klimscheffskij R, Venhola M, [et al.]. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and lipid metabolism: a comparative study. *Contraception*. 2004, 69, 389-394.
- van den Heuvel M, van Bragt A, Alnabawy A, [et al.]. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005, 72, 168-174.
- Veres S, Miller L, Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraception. *Obstet Gynecol*. 2004, 104, 555-563.
- Verhoeven C, Dieben T. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and tampon co-usage. *Contraception*. 2004, 69, 197-199.
- Verhoeven C, Heuvel M, Mulders T, [et al.]. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and antimycotic co-medication. *Contraception*. 2004, 69, 129-132.
- Wagner M, Arias R, Nucatala D. The combined etonogestrel/ethinyl estradiol contraceptive ring. *Expert Opin Pharmacother*. 2007, 8, 1769-1777.
- Yoo J, Lee C. Drug delivery systems for hormone therapy. *J Control Release*. 2006, 112, 1-14.

KOMUNIKAT



Komitet Naukowy
XXX Jubileuszowego Kongresu
Polskiego Towarzystwa
Ginekologicznego

uprzejmie informuje,
że tematami wiodącymi Kongresu będą:

- ginekologia onkologiczna
- medycyna matczyjno-łożyskowa
- ginekologia operacyjna
 - medycyna rozrodu
- kontrowersje w ginekologii i położnictwie

Ponadto planowane są sesje plakatowe.

Komitet Naukowy zwraca się do pt.
pracowników naukowych o nadesłanie
do dnia 30 października 2008 roku

na adres e-mail: gionkol@am.lublin.pl

proponując tematów:

- wykładów plenarnych (25 minut)
- sesji naukowych (90 minut – 5-6 wystąpień
15 minutowych wraz z podaniem tematów wykładów
i nazwisk wykładawców)
- wykładów tematycznych (15 minut)

Komitet Naukowy wprowadził ograniczenie tj. wygłoszenie
jednego referatu przez jednego wykładawcę
w czasie Kongresu

(nie dotyczy sesji sponsorowanych).

Nadesłane propozycje tematów zostaną ocenione
przez Komitet Naukowy, który podejmie decyzję
o ich zakwalifikowaniu do prezentacji.

Komitet Naukowy
**XXX Jubileuszowy Kongres PTG
Lublin, 16-19 września 2009 roku**

**„KONTROWERSJE W PRENATALNEJ
DIAGNOSTYCE ULTRASONOGRAFICZNEJ
I LECZENIU NIEPŁODNOŚCI”**



KURS ULTRASONOGRAFII SEKCJI USG PTG

Z UDZIAŁEM:

POŁOŻNIKÓW, NEONATOLOGÓW, CHIRURGÓW, GENETYKÓW

Forum dyskusyjno-szkoleniowe 2008 cz. II

POZNAŃ 03.10.2008

Centrum Kongresowo- Dydaktyczne Uniwersytetu
Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Przybyszewskiego 37

Kierownik Naukowy:

prof. dr hab. n. med. Jacek Brzązert

Organizatorzy:

- Sekcja USG PTG
- Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych Uniwersytetu
Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,
- Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu,
- Stowarzyszenie na Rzecz Zdrowia Matki i Dziecka

Kurs specjalistyczny

- 40 pkt akredytacyjnych Sekcji USG PTG
- 10 punktów edukacyjnych OIL

Koszt uczestnictwa : 500 zł

Zgłoszenia listownie, faxem lub e-mailem:

**Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych UM w
Poznaniu, 60-535 Poznań, ul. Polna 33**

fax. 061 8419-647 ,

tel. 061 8419-334, 560

e-mail: kpichk@gpsk.am.poznan.pl

Proszę przy zgłoszeniu podać nr NIP oraz dane do faktury

Oplatę za kurs proszę przelać na konto:

**STOWARZYSZENIE NA RZECZ ZDROWIA MATKI
I DZIECKA, UL. POLNA 33, 60-535 POZNAŃ
74 10901463 0000 0001 03381687
I Oddział BZ WBK S.A. w Poznaniu**

(na przelewie proszę wpisać nazwisko osoby,
której dotyczy wpłata)

Nie pośredniczymy w rezerwacji hoteli.