

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa a antykoncepcja hormonalna



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Ustalenie standardów postępowania
w celu poprawy zdrowia kobiet

Guidelines Committee, Green-top Guideline, numer 40, lipiec 2010

1. Cel i zakres

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (venous thromboembolism, VTE) obejmuje zakrzepicę żył głębokich (deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucną oraz zakrzepicę zatok żylnych mózgu. Większość danych dotyczących zakrzepicy żylniej i stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych odnosi się do DVT i zatorowości płucnej. Rzeczywista zapadalność na VTE wśród kobiet w wieku rozrodczym jest często trudna do ilościowej oceny, ale na podstawie najnowszych danych wydaje się, że była ona zaniżana i mieści się raczej niż w zakresie 50-100 na 100 000 osobolat.¹ Jest to dziesięć razy więcej niż powszechnie cytowane ryzyko bezwzględne u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji (5 na 100 000 osobolat).² Ta większa zapadalność na VTE może częściowo wynikać z lepszego projektowania badań oraz pewniejszego rozpoznawania i definiowania VTE.

Pomimo wzrostu ryzyka VTE wśród kobiet w wieku rozrodczym, ryzyko bezwzględne jest wciąż małe.

Istnieje synergizm między czynnikami genetycznymi związanymi z zakrzepicą żylną (takimi jak mutacja Leiden czynnika V, mutacja 20210A genu protrombiny, niedobory białek C i S oraz antytrombiny III) a nabytymi czynnikami ryzyka (takimi jak zespół antyfosfolipidowy, ciąża, stosowanie środków antykoncepcyjnych, operacje, urazy, unieruchomienie i nowotwory złośliwe).³ W niniejszych wytycznych omówiono ryzyko VTE związane z antykoncepcją hormonalną oraz czynniki ryzyka, które są istotne, jeśli rozważyć wybór metody antykoncepcji oraz medyczną dopuszczalność stosowania różnych metod antykoncepcji. W brytyjskim dokumencie opisującym kryteria medycznej dopuszczalności stosowania różnych metod antykoncepcji uaktualniono ostatnio kategorie bezpiecznego stosowania antykoncepcji hormonalnej (UK Medical Eligibility Criteria, UKMEC).⁴ Szczególne znaczenie dla niniejszych wytycznych mają kategorie odnoszące się do stosowania antykoncepcji hormonalnej przez otyłe kobiety, kobiety z toczniem rumieniowatym układowym i zespołem antyfosfolipidowym oraz obecną (aktywną) VTE.

Nierandomizowane badania wskazują na zwiększone ryzyko VTE u kobiet stosujących dwuskładnikowe preparaty antykoncepcji hormonalnej (zawierające estrogen i progestagen), ale nie można wykluczyć wpływu czynników zakłócających oraz błędów

oceny.⁵⁻⁸ Zgodnie obserwowany wzrost ryzyka wśród kobiet stosujących dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne w większości spośród 20 lub więcej badań, w których oceniano ryzyko VTE, dobitnie wskazuje, że jest to rzeczywisty rezultat. Mniej danych dotyczy ryzyka VTE w przypadku preparatów antykoncepcyjnych zawierających tylko progestagen i chociaż brak dowodów nie musi oznaczać braku działania, powszechnie przyjmuje się, że metody antykoncepcji polegające na stosowaniu tylko progestagenów nie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem VTE.⁹⁻¹²

Klinicyści doradzający kobietom w kwestii stosowania antykoncepcji hormonalnej powinni umieć przekazać im informacje na temat ryzyka VTE. Posługiwanie się odpowiednimi sformułowaniami i pisemnymi materiałami, a także przedstawienie porównania ryzyka i korzyści może ułatwić kobiecie ocenę poziomu ryzyka, który będzie dla niej do zaakceptowania. Chociaż względne ryzyko VTE rzeczywiście zwiększa się w przypadku stosowania dwuskładnikowych preparatów antykoncepcji hormonalnej, ryzyko bezwzględne u kobiet w wieku rozrodczym jest bardzo małe.

2. Identyfikacja i ocena dowodów

Przeszukano elektroniczne bazy danych Medline (wersja OVID 1996-2009), Embase (1996-2009), PubMed (1996-2009), Cochrane Library (do 2009) oraz U.S. National Guideline Clearing House. Podczas zbierania informacji posługiwano się odpowiednimi słowami kluczowymi systemu indekso-

Jest to drugie wydanie tych wytycznych. Pierwsze opublikowano pod tym samym tytułem w 2004 roku. Poniższe wytyczne w imieniu Guidelines Committee Royal College of Obstetricians and Gynaecologists przygotowali: Dr S Brechin MRCOG, Aberdeen i Ms JE Allerton, Somerset.

i zrecenzowali (poprzedni recenzenci): Dr MA Bigg FRCOG, Faculty of Family Planning, Glasgow; Professor JO Drife FRCOG, Leeds; Professor J Guillebaud FRCOG, London; Professor P Hannaford RCGP, Centre for General Practice, Primary Care Research and Epidemiology, University of Aberdeen; Professor KJ Pasi, Department of Haematology, Leicester Royal Infirmary; RCOG Consumers' Forum; Dr A Scott MRCOG, Edinburgh; Dr A Szarewski, Clinical Consultant, Cancer Research UK, London.

Za ostateczną wersję odpowiada Guidelines Committee RCOG.

TABELA 1

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet stosujących złożoną antykoncepcję hormonalną (COC) (dane Committee on Safety Medicine z 1999 roku)¹

Populacja	Zapadalność na VTE (na 100 000 osobolat)	Ryzyko względne
Kobiety niebędące w ciąży, niestosujące COC	5	–
Kobiety stosujące COC zawierającą lewonorgestrel lub noretysteron	15	Wzrost 3-krotny
Kobiety stosujące COC zawierające gestoden lub desogestrel	25	Wzrost 5-krotny
Kobiety w ciąży niestosujące COC	60	Wzrost 12-krotny

wania Medical Subject Headings oraz słowami zawartymi w tekstach artykułów. Bazę danych Cochrane przeszukano w celu odnalezienia przeglądów systematycznych, metaanaliz oraz kontrolowanych prób klinicznych dotyczących VTE i antykoncepcji hormonalnej. Przeanalizowano uprzednio opublikowane zalecenia Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) oraz World Health Organization (WHO). Główne publikacje oceniono pod względem metodologicznym, zgodnie ze standardowymi listami kontrolnymi, zanim zawarte w nich wnioski uznano za dowody. We wszystkich przypadkach, w których było to możliwe, zalecenia kliniczne zawarte w niniejszych wskazówkach oparte są na dowodach. Zagadnienia, dla których brakuje dowodów, oznaczono jako „zasady dobrej praktyki” (good practice points).

3. Czy dwuskładnikowe metody antykoncepcji hormonalnej (tabletki, plastry i krążki dopochowowe) zwiększają ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej?

Względne ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest zwiększone w przypadku wszystkich dwuskładnikowych metod antykoncepcji hormonalnej (tabletek, plastrów i krążków dopochowowych). Rzadkie występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wśród kobiet w wieku

rozrodczym oznacza jednak, że ryzyko bezwzględne pozostaje małe. [B]

Względne ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zwiększa się w ciągu pierwszych kilku miesięcy od rozpoczęcia stosowania dwuskładnikowej metody antykoncepcji hormonalnej. W miarę dalszego stosowania antykoncepcji ryzyko to się zmniejsza, ale pozostaje zwiększone w stosunku do obserwowanego bez antykoncepcji aż do czasu przerwania stosowania dwuskładnikowej metody antykoncepcji hormonalnej. [B]

Większość dwuskładnikowych preparatów antykoncepcji hormonalnej (tabletek przyjmowanych doustnie, plastrów przezskórnych i krążków dopochowowych) zawiera etynyloestradiol oraz progestagen. Nowszy dwuskładnikowy doustny środek antykoncepcyjny zawiera zamiast etynyloestradiolu walerianian estradiolu, a także nowy progestagen, dienogest. Na razie nie ma długoterminowych danych na temat ryzyka VTE w przypadku stosowania tej kombinacji hormonów, a więc trzeba założyć, że ryzyko i korzyści są takie same, jak w przypadku innych dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych. Mimo że wiele danych dotyczących ryzyka VTE i stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej pochodzi z badań nad środkami przyjmowanymi doustnie, uważa się, że ryzyko VTE jest takie samo w przypadku wszystkich metod antykoncepcji hor-

monalnej niezależnie od sposobu podawania.

3.1. Dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne

Przed „paniką pigułkową” w 1995 roku uważano, że ryzyko VTE wśród kobiet przyjmujących wszystkie dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne zawierające mniej niż 50 µg etynyloestradiolu jest takie samo. W 1995 roku Committee on Safety of Medicines (CSM) ogłosił, że stosowanie dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających gestoden lub desogestrel (środki trzeciej generacji) wiąże się z dwukrotnie większym ryzykiem VTE niż w przypadku stosowania preparatów zawierających noretysteron lub lewonorgestrel (środki drugiej generacji) (tab. 1).¹ Ten raport oparto głównie na danych z czterech nierandomizowanych prób klinicznych,⁵⁻⁸ nie można zatem wykluczyć błędów oceny oraz wpływu czynników zakłócających.¹¹ [Poziom dowód 2+]

Dalsze badania przeprowadzone po 1995 roku potwierdziły wcześniejsze wyniki.¹³⁻¹⁹ [Poziom dowód 1+]

Progestagen norgestimat jest metabolizowany do lewonorgestrelu i uważa się, że wiąże się z podobnym ryzykiem VTE jak dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne drugiej generacji, chociaż

TABELA 2

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet stosujących złożoną antykoncepcję hormonalną (COC) (dane z badania EURAS z 2007 roku)²⁰

Populacja	Zapadalność na VTE na 100 000 osobołat (95% przedział ufności)
Kobiety niebędące w ciąży, niestosujące COC	44 (24-73)
Kobiety stosujące COC zawierającą drospirenon	91 (59-133)
Kobiety stosujące COC zawierającą lewonorgestrel	80 (52-117)
Kobiety stosujące inną COC	99 (74-130)
Kobiety w ciąży niestosujące COC	291 (60-828)

przemawiające za tym dane mają ograniczony charakter.¹⁷ [Poziom dowodów 2+]

W późniejszym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w całej Europie (EURAS) stwierdzono dwukrotny wzrost ryzyka VTE w przypadku stosowania dwuskładnikowych doustnych preparatów antykoncepcyjnych w porównaniu z ich niestosowaniem.²⁰ Nie stwierdzono różnicy ryzyka między poszczególnymi preparatami dwuskładnikowymi niezależnie od zawartego w nich progestagenu (włącznie z preparatami zawierającymi drospirenon).²⁰ [Poziom dowodów 2++]

Mimo że sposób zaprojektowania badania EURAS wiązał się z pewnymi ograniczeniami, w sumie uzyskano dobre dane pochodzące od 58 000 kobiet, obejmujące 142 000 osobołat ekspozycji na dwuskładnikowe doustne preparaty antykoncepcyjne, z małą liczbą kobiet, które wypadły z obserwacji (2,4%). Bezwzględne ryzyko VTE związane ze stosowaniem dwuskładnikowych doustnych preparatów antykoncepcyjnych w badaniu EURAS było dziesięciokrotnie większe od przytoczonego we wcześniejszych danych CSM, ale tendencja ta odzwierciedla wzrost ryzyka bez stosowania antykoncepcji (tab. 2). Na podstawie dużego badania kliniczno-kontrolnego można sądzić, że u kobiet przyjmujących dwuskładnikowe doustne preparaty an-

tykoncepcyjne zawierające desogestrel lub gestoden zmniejszenie dawki etynyloestradiolu do 20 µg zmniejsza ryzyko VTE o 18%.¹⁸ [Poziom dowodów 2+]

3.2. Dwuskładnikowy doustny preparat antykoncepcyjny zawierający octan cyproteronu

Jeden dwuskładnikowy doustny preparat antykoncepcyjny zawiera oprócz etynyloestradiolu lek przeciwoandrogenowy, octan cyproteronu, zamiast progestagenu. Ten preparat nie został zarejestrowany do stosowania wyłącznie jako środek antykoncepcyjny, ale może działać antykoncepcyjnie u kobiet przyjmujących go z zarejestrowanych wskazań (leczenie drugiego rzutu w przypadku nasilonego trądziku lub umiarkowanego do nasilonego hirsutyzmu).²¹ Uzyskano pewne dowody wskazujące, że stosowanie tego środka wiąże się z czterokrotnym wzrostem ryzyka VTE (iloraz szans [OR] 3,9, 95% przedział ufności [PU] 1,1-3,4).^{22,23} Dotychczas nie przeprowadzono żadnych randomizowanych prób klinicznych, a więc nie można wykluczyć wpływu czynników zakłócających oraz błędów oceny. Część tego dodatkowego ryzyka może wynikać z niezależnie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet, którym przepisuje się octan cyproteronu (na przykład kobiet z zespołem policystycznych jajników).²¹ [Poziom dowodów 2-]

3.3. Plastry przeskórne

Długoterminowe dane na temat ryzyka VTE w przypadku stosowania dwuskładnikowego plastra przeskórnego zawierającego etynyloestradiał i norelgestromin są ograniczone. W badaniu EURAS stwierdzono, że zapadalność na VTE wśród kobiet stosujących plastry wynosiła 7,4 na 10 000 osobołat.²⁰ Przedział ufności był szeroki, ponieważ badanie obejmowało tylko 371 kobiet stosujących plastry. Ze skróconej informacji o leku wynika, że ryzyko VTE podczas stosowania plastra jest nieco zwiększone w porównaniu ze środkiem antykoncepcyjnym zawierającym lewonorgestrel (OR 1,4, 95% PU 0,9-2,3), ale ten wynik nie był istotny statystycznie.²⁰ [Poziom dowodów 2++]

W próbie klinicznej ($n=3330$, 1704 osobołata ekspozycji) odnotowano jeden przypadek nieprowadzącej do zgonu zatorowości płucnej podczas stosowania plastra antykoncepcyjnego oraz jeden przypadek nieprowadzącej do zgonu zatorowości płucnej w okresie poporodowym po stosowaniu plastra antykoncepcyjnego.²⁴ Czas obserwacji w tym badaniu był krótki i odnotowano niewiele incydentów VTE, a więc miało ono ograniczoną moc statystyczną wykrycia różnicy ryzyka VTE między grupami. Z innego badania wynika, że stosowanie plastrów nie wiąże się ze wzrostem ryzyka VTE w porównaniu z dwu-

składnikowymi doustnymi preparatami antykoncepcyjnymi. W tym badaniu odnotowano 68 przypadków idiopatycznej VTE wśród 334 kobiet stosujących plastry (zapadalność 52,8/100 000 osobolat, 95% PU 35,8-74,9), podobnie jak wśród kobiet przyjmujących norgestimat (zapadalność 41,8/100 000 osobolat, 95% PU 29,4-57,6). Porównanie tych dwóch grup dało iloraz szans skorygowany względem wieku wynoszący 1,1 (95% PU 0,7-1,8).¹⁷ [Poziom dowodów 2+]

W kolejnym badaniu stwierdzono zwiększone ryzyko VTE wśród kobiet stosujących plastry w porównaniu ze stosującymi dwuskładnikowe doustne preparaty antykoncepcyjne (OR 2,4, 95% PU 1,1-5,5).²⁵ [Poziom dowodów 2-]

W jeszcze jednym badaniu stwierdzono podobny dwukrotny wzrost ryzyka VTE w związku ze stosowaniem plastrów.²⁶ Obserwacja kobiet stosujących plastry jest wciąż prowadzona.²⁷

3.4. Krążek dopochwowy

Dwuskładnikowy krążek dopochwowy (zawierający 2,7 mg etynyloestradolu i 11,7 mg etonorgestrelu) uwalnia około 15 µg etynyloestradolu na dobę.²⁸ Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania krążka dopochwowego była bardzo mała we wszystkich badaniach. Mimo że opisywano przypadki DVT u stosujących go kobiet, nie ma wystarczających danych epidemiologicznych pozwalających na ocenę względnego ryzyka VTE związanego z tą metodą w porównaniu z innymi metodami dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej. W badaniu, w którym porównano parametry hemostazy u kobiet stosujących krążek dopochwowy i dwuskładnikowe doustne preparaty antykoncepcyjne, stwierdzono większą aktywność antytrombiny, białka C oraz czynnika VII u kobiet stosujących krążek. Kliniczne zna-

czenie tych zmian krzepnięcia jest nieznane.²⁹ [Poziom dowodów 2-]

3.5. Długość okresu stosowania

Ryzyko VTE jest największe w ciągu 4 pierwszych miesięcy stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej,³⁰ a następnie maleje i pozostaje na stabilnym poziomie.^{7,16,31,32} Chociaż ryzyko VTE jest największe w ciągu pierwszych kilku miesięcy stosowania dwuskładnikowego doustnego środka antykoncepcyjnego, a następnie się zmniejsza, pozostaje zwiększone w stosunku do ryzyka obserwowanego u kobiet niestosujących takich środków aż do czasu przerwania przyjmowania środka antykoncepcyjnego. [Poziom dowodów 2+]

4. Czy metody antykoncepcji polegające na podawaniu tylko progestagenu (tabletki, wstrzyknięcia, implanty i wkładki wewnątrzmaciczne) zwiększają ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej?

Wydaje się, że tabletki zawierające tylko progestagen, wstrzyknięcia, implanty oraz wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel nie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. [B]

Dane z badania przeprowadzonego przez WHO wskazują na co najwyżej niewielki wzrost ryzyka VTE w związku ze stosowaniem środków antykoncepcyjnych zawierających tylko progestagen (w tabletkach lub wstrzyknięciach), chociaż ograniczeniem tego badania była mała liczba kobiet stosujących te metody.⁹ Iloraz szans wśród kobiet przyjmujących tabletki zawierające progestagen wyniósł 1,74 (95% PU 0,76-3,99), a wśród stosujących wstrzyknięcia progestagenu 2,19 (95% PU 0,66-7,26). W niedawnym badaniu kliniczno-kontrolnym nie stwierdzono zwiększonego ry-

zyka zakrzepicy w przypadku stosowania metod antykoncepcji polegających na podawaniu tylko progestagenu.¹⁹ [Poziom dowodów 2++]

W analizie General Practice Research Database stwierdzono nieistotny związek między ekspozycją na same progestageny a VTE (ryzyko względne 2,4, 95% PU 0,8-6,5).³³ [Poziom dowodów 2+]

Nie odnaleziono dowodów odnoszących się swoiście do ryzyka VTE w przypadku stosowania implantów zawierających tylko progestagen, wkładek wewnątrzmacicznych uwalniających lewonorgestrel lub środków antykoncepcyjnych zawierających progestagen, stosowanych jako antykoncepcja awaryjna.

Nie stwierdzono związku tabletek zawierających tylko desogestrel ze zwiększonym ryzykiem VTE, ale dostępne dane są ograniczone.⁵⁴ W randomizowanej kontrolowanej podwójnie ślepej próbie klinicznej, w której oceniano tabletki zawierające tylko desogestrel i tylko lewonorgestrel, nie stwierdzono żadnych zmian parametrów hemostatycznych.³⁵ W celu potwierdzenia braku ryzyka potrzebne są większe badania. [Poziom dowodów 1+]

Nie ma dowodów wskazujących na to, aby awaryjna antykoncepcja za pomocą środków zawierających tylko progestagen (1,5 mg lewonorgestrelu) wiązała się ze zwiększonym ryzykiem VTE.

5. Jakie stany mogące zwiększać ryzyko VTE są istotne, kiedy zbiera się wywiad kliniczny od kobiet rozważających stosowanie antykoncepcji hormonalnej?

Uzgodnione przez ekspertów zalecenia dotyczące stosowania antykoncepcji zawarto w dokumencie opisującym kryteria medycznej dopuszczalności stosowania różnych metod antykoncepcji (United Kingdom Medical Eligi-

TABELA 3

Definicje kategorii stosowania środków antykoncepcyjnych według UK Medical Eligibility Criteria (UKMEC)⁴

Kategoria według UKMEC	Definicja
1	Stan, który nie wiąże się z ograniczeniami stosowania danej metody antykoncepcji.
2	Stan, w którym zalety stosowania danej metody zasadniczo przeważają nad teoretycznymi lub udowodnionymi zagrożeniami.
3	Stan, w którym teoretyczne lub udowodnione zagrożenia zwykle przeważają nad zaletami stosowania danej metody. Zastosowanie danej metody wymaga oceny klinicznej przez eksperta lub skierowania do specjalisty zajmującego się antykoncepcją, ponieważ ta metoda zwykle nie jest zalecana, chyba że bardziej odpowiednie metody nie są dostępne lub akceptowane.
4	Stan, w którym stosowanie danej metody antykoncepcji stwarza niemożliwe do zaakceptowania ryzyko dla zdrowia.

bility Criteria for Contraceptive Use). Należy zbierać wywiady kliniczne w celu identyfikacji wszelkich istotnych stanów medycznych, które mogą wpłynąć na wybór metody antykoncepcji. [✓]

W opracowaniu United Kingdom Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC)⁴ uaktualniono kategorie zawarte we wcześniejszym dokumencie UKMEC³⁶ i przedstawiono zalecenia uzgodnione przez ekspertów, które mają umożliwić parom wybór najodpowiedniejszej metody antykoncepcji bez wprowadzania niepotrzebnych ograniczeń.⁴ U większości kobiet antykoncepcja hormonalna jest bezpieczna, ale pewne stany medyczne mogą stanowić przeciwwskazania do stosowania określonych metod (tab. 3).

Wywiad kliniczny powinien pozwolić na zidentyfikowanie wszystkich stanów, które mieszczą się w kategoriach 3 i 4 dotyczących stosowania antykoncepcji hormonalnej. Ponieważ metody polegające na podawaniu tylko progestagenów nie zwiększają ryzyka VTE, większość oceny ryzyka odnosi się do stosowania dwuskładnikowych preparatów do antykoncepcji hormonalnej. UKMEC jest dokumentem przedstawiającym w pełni i wszechstronnie bezpieczne stosowanie antykoncepcji i zachęca się klinicystów do posługiwania się jego obecną wersją dostępną na stronie internetowej Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare pod adresem www.fsrh.org.uk.

5.1. Obecna lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Kobietom z obecną lub przebyłą żyłną chorobą zakrzepowo-zatorową należy odradzać stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej, ponieważ stwarza ona niemożliwe do zaakceptowania ryzyko dla zdrowia. [C]

U kobiet z obecną żyłną chorobą zakrzepowo-zatorową otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub po przebytej żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej stosowanie metod antykoncepcji polegających na podawaniu tylko progestagenów jest bezpieczne. [C]

W dokumencie UKMEC tabletki, plastry i krążki dopochwowe omówiono pod wspólnym hasłem dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej, a więc te same kategorie odnoszą się do wszystkich tych środków. W dalszej części niniejszego opracowania będą one określane jako dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna, chyba że podano inaczej. U kobiet z obecną VTE otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub po przebytej VTE nie zaleca się stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej (kategoria 4 według UKMEC, niemożliwe do zaakceptowania ryzyko dla zdrowia).⁴

U kobiet z obecną VTE otrzymujących leki przeciwzakrzepowe korzyści ze stosowania samych progestagenów (tabletki, implanty, wstrzyknięcia,

wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel) przeważają nad możliwym ryzykiem (kategoria 2 według UKMEC). Chociaż stosowanie samych progestagenów w postaci implantów lub wstrzyknięć wiąże się z małym ryzykiem powstawania krwawiaków, to zagrożenie jest niewielkie. U kobiet z VTE w wywiadzie korzyści ze stosowania samych progestagenów przeważają nad możliwym ryzykiem (kategoria 2 według UKMEC).⁴ [Poziom dowódów 2+ +]

Nie ma dowodów wskazujących, że w momencie wprowadzenia antykoncepcyjnej wkładki wewnątrzmacicznej lub implantu podskórnego u kobiet stosujących leki przeciwzakrzepowe powstają krwaki lub występują krwawienia przynoszące szkodę. Wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel mogą być stosowane w leczeniu obfitych krwawień miesięcznych związanych ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych.

5.2. Wywiad rodzinny

Nie zaleca się stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej u kobiet z VTE w wywiadzie u krewnego pierwszego stopnia w wieku poniżej 45 lat. [C]

Występowanie VTE w rodzinie może zwrócić uwagę klinicysty na możliwość zwiększonego ryzyka VTE u danej kobiety.³⁷⁻⁴¹ [Poziom dowódów 2+]

Sam wywiad rodzinny nie pozwala jednak na jednoznaczną identyfikację trombofilii. U kobiet z VTE u krewnego pierwszego stopnia w wieku poniżej 45 lat ryzyko stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej może przeważać nad korzyściami (kategoria 3 według UKMEC). [Poziom dowodów 2++]

Warto zauważyć, że u niektórych młodych kobiet rozważających stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej żaden krewny pierwszego stopnia mógł jeszcze nie osiągnąć wieku 45 lat, co pozwoliłoby na wykluczenie ryzyka związanego z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku VTE. Brak takiego wykluczenia nie powinien prowadzić do odmowy zastosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej. Metody polegające na podawaniu tylko progestagenów mogą być stosowane niezależnie od wywiadu rodzinnego.

5.3. Znane mutacje trombogene

U kobiet ze znaną mutacją trombogeniczną stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej stwarza niemożliwe do zaakceptowania ryzyko dla zdrowia. [C]

U kobiet ze zmniejszonym stężeniem naturalnie występujących czynników o działaniu przeciwzakrzepowym (antytrambina III, białko C lub S), a także mutacją Leiden czynnika V, które stosują dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, ryzyko VTE może być zwiększone nawet pięciokrotnie w porównaniu z kobietami bez tych zaburzeń, nie stosującymi dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej.^{41,42} [Poziom dowodów 1+]

U kobiet z mutacją Leiden czynnika V ryzyko VTE w przypadku stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zwiększone nawet 35 razy.⁴³ [Poziom dowodów 2+]

Nie u wszystkich kobiet z mutacją trombogeniczną wystąpi VTE, a więk-

szość zachorowań występuje u kobiet bez takich zaburzeń. Jeśli jednak u kobiety występuje znana mutacja trombogeniczna, ryzyko VTE jest na tyle duże, aby przestrzegać, że stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej stwarza niemożliwe do zaakceptowania ryzyko dla zdrowia (kategoria 4 według UKMEC).⁴ [Poziom dowodów 2++]

Metody polegające na podawaniu tylko progestagenów nie zwiększają ryzyka VTE ponad to, które wynika z samej obecności mutacji trombogenicznej, i w związku z tym mogą być stosowane bez dalszego wzrostu ryzyka VTE.

5.4. Stosowanie antykoncepcji hormonalnej po ciąży

U kobiet po porodzie, które nie karmią piersią, nie należy rozpoczynać stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej (w postaci tabletek, plastrów lub krążka dopochwowego) przed upływem 21 dni od porodu. [C]

Wszystkie metody antykoncepcji hormonalnej można bezpiecznie rozpocząć natychmiast po terminacji ciąży w pierwszym lub drugim trymestrze. [C]

W ciągu pierwszych 3 tygodni po porodzie aktywność czynników krzepnięcia i czynników fibrynolitycznych nie powróciła do stanu sprzed ciąży i w związku z tym ryzyko VTE jest wciąż większe niż u kobiet niebędących w ciąży. Z tego powodu ryzyko stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej przed upływem 21 dni od porodu zwykle przeważa nad korzyściami (kategoria 3 według UKMEC).⁴ Począwszy od 21 dnia po porodzie korzyści ze stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej u kobiet, które nie karmią piersią, przeważają nad ryzykiem (kategoria 1 według UKMEC, brak ograniczeń stosowania). Biorąc pod uwagę ryzyko VTE, stosowanie metod polegających na podawaniu tylko progestagenu można rozpo-

czynać w dowolnym momencie po porodzie, ponieważ takie metody nie powodują wzrostu ryzyka VTE. Zalecenia dotyczące momentu rozpoczynania poszczególnych metod polegających na podawaniu tylko progestagenu u kobiet po porodzie, które karmią lub nie karmią piersią, zawarto w dokumencie UKMEC.⁴ Biorąc pod uwagę ryzyko VTE, wszystkie metody antykoncepcji hormonalnej można bezpiecznie rozpoczynać natychmiast po terminacji ciąży w pierwszym lub drugim trymestrze, tj. do 24 tygodni ciąży. [Poziom dowodów 2++]

5.5. Palenie tytoniu

U kobiet w wieku powyżej 35 lat, które palą tytoń lub przestały palić przed upływem mniej niż roku, nie zaleca się stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej. [C]

Większość danych na temat związku palenia tytoniu z zakrzepicą odnosi się do zakrzepicy tętniczej, a nie żyłnej, i dotyczy ryzyka zawału mięśnia sercowego. W porównaniu z niepalącymi kobietami ryzyko zawału mięśnia sercowego wśród kobiet palących niewiele (mniej niż 15 papierosów dziennie) jest niemal dwukrotnie zwiększone, a wśród palących dużo (więcej niż 15 papierosów dziennie) zwiększone czterokrotnie (ryzyko względne [RR] 4,3, 95% PU 2,6-6,9).⁴⁴ Wydaje się, że stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej przez kobiety palące dużo powoduje 20-krotny wzrost ryzyka (RR 20,8, 95% PU 5,2-83,1). Inne badania potwierdzają zwiększenie się ryzyka VTE wraz ze wzrostem liczby wypalanych papierosów.^{45,46} Ryzyko udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego i VTE zwiększa się z wiekiem, a umieralność z powodu palenia tytoniu zwiększa już, począwszy od wieku 35 lat. Kobietom palącym tytoń w wieku powyżej 35 lat należy odradzać stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej (kategoria 3 według

UKMEC u wypalających mniej niż 15 papierosów dziennie oraz kategoria 4 według UKMEC u wypalających 15 lub więcej papierosów dziennie). U kobiet palących tytoń nie ma ograniczeń stosowania samych progestagenów.⁴ [Poziom dowodów 2++]

5.6. Otyłość

U kobiet ze wskaźnikiem masy ciała wynoszącym 35 kg/m² lub więcej ryzyko związane ze stosowaniem dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej może przeważać nad korzyściami. [B]

Otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i VTE. Z badań kliniczno-kontrolnych wynika, że u otyłych kobiet stosujących dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne VTE jest bardziej prawdopodobna niż u stosujących taką antykoncepcję szczupłych.^{16,30,47-49} U otyłych kobiet stosujących dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne ryzyko VTE jest zwiększone 5-8 razy w porównaniu z niestosującymi takiej antykoncepcji oraz nawet 10 razy w porównaniu z niestosującymi takiej antykoncepcji i nieotyłymi. Bez względu na ryzyko VTE wśród kobiet ze zwiększonym wskaźnikiem masy ciała (BMI) jest wciąż małe. Podział otyłości na stopnie I, II i III według klasyfikacji brytyjskiego National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) zależy od BMI.⁵⁰ U kobiet z otyłością I stopnia (BMI 30,0-4,9 kg/m²) korzyści ze stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej zwykle przeważają nad ryzykiem (kategoria 2 według UKMEC).⁴ U kobiet z otyłością II (BMI 35,0-39,9 kg/m²) oraz III stopnia (BMI 40,0 kg/m² lub więcej) ryzyko związane ze stosowaniem dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej może przeważać nad korzyściami (kategoria 3 według UKMEC). Można jednak rozważać stosowanie takich metod po dokonaniu oceny klinicznej przez eksperta lub skierowaniu do specja-

listy zajmującego się antykoncepcją, jeżeli inne metody są niedostępne lub niemożliwe do zaakceptowania. Podawanie tylko progestagenów może być stosowane bezpiecznie niezależnie od masy ciała.⁴ [Poziom dowodów 2++]

5.7. Operacje i inne stany prowadzące do unieruchomienia

Na co najmniej cztery tygodnie przed planową dużą operacją, z którą związane jest unieruchomienie, należy przerywać stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej i stosować zamiast niej alternatywną metodę niewymagającą podawania estrogenów, ale nie trzeba przerywać takiej antykoncepcji przed drobnymi zabiegami, które nie wiążą się z unieruchomieniem. [B]

Korzyści ze stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej przeważają nad ryzykiem u kobiet poddawanych drobnym zabiegom, niezwiązanym z unieruchomieniem, a także dużym operacjom bez długotrwałego unieruchomienia. U kobiet poddawanych planowym dużym operacjom, które wiążą się z długotrwałym unieruchomieniem, stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej stwarza niemożliwe do zaakceptowania ryzyko dla zdrowia (kategoria 4 według UKMEC).⁴ [Poziom dowodów 2++]

Należy zachęcać kobiety do stosowania takich metod antykoncepcji (na przykład polegających na podawaniu tylko progestagenów), które nie zwiększają ryzyka VTE i ich stosowania nie trzeba przerywać przed operacją. Jeżeli przed operacją nie przzerwano stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej (na przykład w przypadku operacji wykonywanej w trybie nagłym), należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi profilaktyki przeciwzakrzepowej. Ta profilaktyka w takich przypadkach polega na stosowaniu metody mechanicznej lub farmakologicznej.

5.8. Inne stany mogące sprzyjać występowaniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

U kobiet ze stanami medycznymi, które mogą sprzyjać występowaniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, należy dokonać bilansu ryzyka oraz korzyści związanych ze stosowaniem dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej, w tym możliwości uniknięcia ciąży. [✓]

U kobiet z zapalnymi chorobami jelit sama choroba nie zwiększa ryzyka VTE i dlatego należy oferować im taki sam wybór metod antykoncepcji jak innym kobietom.^{45,51} [Poziom dowodów 2++]

U kobiet, które są unieruchomione z powodu zaostrzenia choroby lub dużej operacji, zaleca się przerwanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej i zastosowanie alternatywnej metody antykoncepcji.

U kobiet z żyłakami i zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych ryzyko VTE nie jest zwiększone, można zatem stosować dowolną metodę antykoncepcji.⁴ U kobiet z żyłakami można stosować wszystkie metody hormonalne (kategoria 1 według UKMEC, brak ograniczeń stosowania). U kobiet z zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych nie ma ograniczeń stosowania metod polegających na podawaniu tylko progestagenu (kategoria 1 według UKMEC), a korzyści związane ze stosowaniem dwuskładnikowych metod hormonalnych przeważają nad ewentualnym ryzykiem (kategoria 2 według UKMEC).

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa jest przewlekłą, dziedziczną chorobą hematologiczną, która może być powikłana zamknięciem naczyń przez słabo odkształcające się krwinki czerwone. W badaniu obserwacyjnym, w którym porównywano antykoncepcję hormonalną (dwuskładnikową i progestagenową) i mechaniczną u kobiet z niedokrwistością sierpowatokrwinkową nie stwierdzono istotnych różnic pa-

rametrów hemostatycznych.⁵² [Poziom dowodów 2+]

W badaniu kliniczno-kontrolnym stwierdzono rzadsze występowanie przełomów bólowych w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej w przypadku stosowania progestagenu we wstrzyknięciach (octan medroksyprogesteronu w postaci o przedłużonym uwalnianiu [depot]).⁵³ [Poziom dowodów 2+]

Korzyści ze stosowania wszystkich typów antykoncepcji hormonalnej u kobiet chorych na niedokrwistość sierpowatokrwinkową przeważają nad ryzykiem.⁴ U tych kobiet istnieje duże ryzyko nadciśnienia płucnego⁵⁴ i w przypadku jego wystąpienia nie zaleca się dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej. [Poziom dowodów 2+]

U kobiet chorych na toczeń rumieniowaty układowy (SLE) istnieje zwiększone ryzyko chorób serca, udaru mózgu i VTE. Mimo to VTE występuje u bardzo niewielu kobiet ze SLE.^{4,55,56} Stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej przez kobiety chore na SLE, u których wykryto przeciwciała antyfosfolipidowe lub nie przeprowadzono badań w tym kierunku, stwarza niemożliwe do zaakceptowania ryzyko dla zdrowia (kategoria 4 według UKMEC).³⁶ Stosowanie metod antykoncepcji polegających na podawaniu tylko progestagenu u kobiet chorych na SLE, u których wykryto przeciwciała antyfosfolipidowe lub nie przeprowadzono badań w tym kierunku, uzyskało kategorię 3 w dokumencie UKMEC, co oznacza, że ryzyko może przeważać nad korzyściami. W takiej sytuacji stosowanie tylko progestagenu jest jednak możliwe w zależności od indywidualnego ryzyka oraz pod warunkiem współpracy między specjalistami zajmującymi się antykoncepcją i leczeniem SLE.⁴ [Poziom dowodów 2+]

6. Czy zaleca się przesiewowe wykrywanie trombofilii przed przepisaniem antykoncepcji hormonalnej?

Nie zaleca się rutynowych badań przesiewowych w kierunku trombofilii przed zastosowaniem antykoncepcji hormonalnej. [C]

Większość epizodów VTE występuje u kobiet bez mutacji trombogenicznej. Nie zaleca się rutynowych populacyjnych badań przesiewowych w kierunku trombofilii.⁵⁷ W analizie efektywności kosztowej opublikowanej w 2005 roku, opartej na hipotetycznym modelu odnoszącym się do warunków brytyjskich, stwierdzono, że wybiórcze badania przesiewowe (wynikające z osobistego lub rodzinnego wywiadu VTE) byłyby bardziej efektywne kosztowo niż powszechne badania przesiewowe.⁵⁸ Biorąc natomiast pod uwagę kliniczne zdarzenia niepożądane, których można by uniknąć, wybiórcze badania przesiewowe przed przepisaniem antykoncepcji hormonalnej zapobiegłyby mniejszej liczbie takich zdarzeń (1/10 000) niż powszechne badania przesiewowe (3/10 000).⁵⁸ [Poziom dowodów 1-]

Autorzy niedawnego systematycznego przeglądu piśmiennictwa doszli do wniosku, że ze względu na to, że nie można określić ryzyka bezwzględnego związanego z poszczególnymi trombofiliami, identyfikacja krewnych pierwszego stopnia bez objawów może nie być możliwa, a udział genetycznie uwarunkowanych trombofilii w rozwoju VTE nie został jednoznacznie wykazany, badania przesiewowe nie przynoszą żadnych korzyści klinicznych.⁵⁹ [Poziom dowodów 2+]

© 2010 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tłumaczenie i publikowanie artykułu Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception, Green-top Guideline No. 40 przez Medical Tribune Polska za zgodą RCOG. Jakikolwiek kopiowanie w którymkolwiek języku w części lub w całości bez uprzedniego pisemnego zezwolenia wydawcy całkowicie zabronione.

PIŚMIENNICTWO

1. Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007;75:328–36.
2. Committee on Safety of Medicines; Medicines and Healthcare products, Regulatory Agency. Combined oral contraceptives containing desogestrel or gestodene and the risk of venous thromboembolism. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1999;25:11–12.
3. Rosendall FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1993;353:1167–73.
4. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. United Kingdom Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use Update. London: FRS; 2009. [www.fsrh.org.uk].
5. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormonal Contraception. Effect of progestogens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582–8.
6. Jick H, Jick S, Gurewich V, Myers M, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestogen components. *Lancet* 1995;346:1589–93.
7. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandembroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep venous thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593–6.
8. Spitzer O, Lewis M, Heinemann L, Thorogood M, MacRae K. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996;312:83–8.
9. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormonal Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraception. *Contraception* 1998;57:315–24.
10. Altman DG, Bland IM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995;311:485.
11. Lewis MA, Heinemann L, MacRae KD, Bruppacher R, Spitzer WO. The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestogens; role of bias and in observational research. *Contraception* 1996;54:5–13.
12. Westhoff C. Oral contraceptives and venous thromboembolism: should epidemiologic associations drive clinical decision making? *Contraception* 1996;54:1–13.
13. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third-generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000;321:1190–5.
14. Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson I, Lewis M, Heinemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1997;56:141–6.
15. Kemmeren IM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:1–7.
16. Farmer RD, Lawrenson RA, Todd IC, Williams TI, MacRae KD, Tyrer F, et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Pharmacol* 2000;49:580–90.
17. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 mcg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006;73:223–8.
18. van Hylckama V, Helmerhorst F, Vandembroucke J, Doggen C, Rosendaal F. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
19. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen A, Agger C. Hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a national follow up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
20. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kuehl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on oral contraceptives (EURAS-OC) based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75:344–54.

21. Medicine and Healthcare products Regulatory Agency; Commission on Human Medicines. Drug Safety Update 2008; 1(9):1–10 [www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON014505ate].
22. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001;358:1427–9.
23. Seaman H, Vries C, Farmer R. The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol: observational study. *BMJ* 2001; 32:1024–5.
24. Ortho-McNeilPharmaceuticals. Ortho-EvraTransdermalSystem-SafetyInformation. [www.fda.gov/CDER/foi/label/2006/021180s022lbl.pdf].
25. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007; 109:339–46.
26. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Postmarketing study of ORTHO EVRA® and levonorgestrel oral contraceptives with 30 g of EE in relation to non-fatal venous thromboembolism, ischemic stroke and myocardial infarction. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00511784].
27. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Report on the 2007 update on postmarketing study of ORTHO EVRA® in relation to nonfatal venous thromboembolism, ischemic stroke, acute myocardial infarction, and cerebral vascular sinus thrombosis. May 2008 [www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Oct/Pl/Ortho%20Evra_Pl.pdf].
28. Summary of Product Characteristics. NuvaRing. [http://emc.medicines.org.uk/document.aspx?documentId=21419].
29. Magnúsdóttir EM, Bjarnadóttir RI, Onundarson PT, Gudmundsdóttir BR, Geirsson RT, Magnúsdóttir SD, et al. The contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and hemostasis: a comparative study. *Contraception* 2004;69:461–7.
30. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestogens in low oestrogen containing oral contraceptives on venous thromboembolism. *Lancet* 1995; 346:1575–82.
31. Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cousin I, Lewis M, Heineemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1997; 56:141–6.
32. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism a five year national case-control study. *Contraception* 2002;65:187–96.
33. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999;354:1610–11.
34. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. New Product Review. Desogestrel-only pill (Cerazette) [www.fprhc.org.uk/pdfs/Cerazette%20CEC%20Approved%2029.04.03.pdf].
35. Winkler UH, Howie H, Buhler K, Korver T, Geurts TBP, Coelingh Bennink HA. Randomized controlled double-blind study of the effects on haemostasis of two progestogen only pills containing 75 microgram desogestrel or 30 microgrammes levonorgestrel. *Contraception* 1998;57:385–92.
36. Faculty of Family Planning and Reproductive Healthcare. United Kingdom Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Update 2005/06. London: FFRHC; 2006 [www.fprhc.org.uk/Default.asp?Section=Publications&SubSection=ClinicalGuidance2].
37. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: observational study. *BMJ* 2001;322:1024–5.
38. Aznar J, Mira Y, Vaya A, Fernando F, Villa P. Is family history sufficient to identify women with risk of venous thromboembolism before commencing the contraceptive pill? *Clin Appl Thromb Haemost* 2002;8:139–41.
39. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003;163:1105–9.
40. Vandenbroucke J, van der Meer F, Helmerhorst F, Rosendaal F. Family history of venous thromboembolism with oral contraception *BMJ* 2001;323:752.
41. British Society for Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *B J Haematol* 2001;114: 512–28.
42. Vandenbroucke J, Rosing J, Bloemenkamp K, Middeldorp S, Helmerhorst F, Bouma B et al. Oral contraceptive and the risk of venous thrombosis. *N Eng J Med* 2001;344:1527–35.
43. Vandenbroucke J, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina R, Rosendaal F. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carrier for Factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453–7.
44. Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners oral contraception study. *BMJ* 1989; 298:165–8.
45. Rosenberg L, Palmer HR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction in women who stop smoking. *N Eng J Med* 1990;322:213–17.
46. Dunn N, Thorogood M, Farahar B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999;318:1579–84.
47. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal RDT. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89:493–8.
48. Sideny S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Queensberry CP Jr. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004;70:3–10.
49. Pomp ER, le Cessi CS, Rosendall FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke* 1998;29:2277–84.
50. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity Guidance on the Prevention, Identification, Assessment, and Management of Overweight and Obese Adults and Children. Clinical Guideline 43. London: NICE; 2006.
51. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Sexual and Reproductive Health for Individuals with Inflammatory Bowel Disease (Update 2009) [www.fsrh.org.uk].
52. Yoong WC, Tuck SM, Pasi KJ, Owens D, Perry DJ. Markers of platelet activation, thrombin generation and fibrinolysis in women with sickle cell disease: effects of differing forms of hormonal contraception. *Eur J Haematology* 2003;70:310–14.
53. de Abood M, de Castillo Z, Guerrero F, Espino M, Austin KL. Effect of Depo-Provera or Microgynon on the painful crises of sickle cell anemia patients. *Contraception* 1997;56:313–16.
54. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Eng J Medicine* 2004; 350:886–95.
55. Petri M, Kim M, Kalunian K, Grossman J, Hahn B, Sammaritano L, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 2005;353:2550–8.
56. Sanchez-Guerrero J, Uribe A, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc A, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 2005;353:2539–49.
57. Faculty of Family Planning and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. First prescription of combined oral contraception [www.fprhc.org.uk/admin/uploads/FirstPresc-CombOralContJan06.pdf].
58. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilia and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005;94:17–25.
59. Blickstein D, Blickstein I. Oral contraception and thrombophilia. *Cur Opin Obstet Gynecol* 2007;19:370–6.

Dodatek

Wytyczne kliniczne są „systematycznie opracowanymi stanowiskami, które ułatwiają klinicytom i pacjentom podejmowanie decyzji dotyczących właściwego leczenia określonych stanów”. Wszystkie wytyczne są opracowywane systematycznie z wykorzystaniem standaryzowanej metodologii. Szczegóły tego procesu przedstawiono w dokumencie Clinical Governance Advice No. 1: Development of RCOG Green-top Guidelines (dostępnym na stronie internetowej RCOG pod adresem: www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/development-rcog-green-top-guidelines-policies-and-processes). Tych wytycznych nie opracowano z zamiarem dyktowania jedyne go sposobu postępowania lub leczenia. Muszą one być oceniane w odniesieniu do potrzeb poszczególnych pacjentek, zasobów i ograniczeń swoistych dla danego ośrodka, a także charakterystyki lokalnych populacji. Można mieć nadzieję, że ten proces lokalnych adaptacji ułatwi wykorzystywanie tych wytycznych w rutynowej praktyce. Należy zwrócić uwagę na obszary wymagające głębszej analizy klinicznej, w których mogą się okazać potrzebne dalsze badania prowadzone w odpowiednich ośrodkach opieki zdrowotnej.

Dowody wykorzystane w niniejszych wytycznych zostały usystematyzowane za pomocą schematu przedstawionego poniżej, a zalecenia sformułowano podobnie, posługując się standaryzowanym schematem stopni zaleceń. W sytuacji przystosowania ich do lokalnej praktyki RCOG odstępują od ich autoryzacji.

Klasyfikacja poziomu dowodów	Stopnie zaleceń
[1++]	[A] Co najmniej jedna metaanaliza, przeglądy systematyczne lub randomizowana, kontrolowana próba kliniczna, sklasyfikowane jako źródło dowodów kategorii 1++ i odnoszące się bezpośrednio do docelowej populacji; albo
[1+]	Systematyczny przegląd randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych lub ogół dowodów pochodzących głównie z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 1+, odnoszące się bezpośrednio do docelowej populacji i dowodzące ogólnej zgodności wyników
[1-]	[B] Ogół dowodów pochodzących również z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2++, odnoszący się bezpośrednio do docelowej populacji i dowodzący ogólnej zgodności wyników; albo
[2++]	[C] Ogół dowodów pochodzących również z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2+, odnoszący się bezpośrednio do docelowej populacji i dowodzący ogólnej zgodności wyników; albo
[2+]	[D] Dowody kategorii 3 lub 4; albo
[2-]	Ekstrapolacja dowodów z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2++
[3]	Ekstrapolacja dowodów z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2+
[4]	Zasady dobrej praktyki
	[✓] Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne

Uwaga. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) opracowuje wytyczne jako pomoc edukacyjną dla celów dobrej praktyki klinicznej. W wytycznych przedstawione są znane metody i techniki stosowane w postępowaniu klinicznym zgodnie z opublikowanymi danymi mające pomagać położnikom, ginekologom oraz innym specjalistom w podejmowaniu decyzji. Ostatecznego rozstrzygnięcia o wdrożeniu konkretnej procedury medycznej lub planu leczenia dokonuje lekarz lub osoba sprawująca opiekę medyczną, opierając się na danych klinicznych konkretnego pacjenta oraz dostępnych możliwościach diagnostycznych i terapeutycznych. Oznacza to, że wytyczne RCOG, w przeciwieństwie do rekomendacji i protokołów opracowanych przez ośrodki, nie są pomyślane jako dokument, w którym zaleca się jedyny sposób postępowania. Odstępstwo od lokalnych normatywnych protokołów lub wytycznych powinno być szczegółowo odnotowane w dokumentacji pacjenta w chwili podejmowania takiej decyzji