

# Antykoncepcja doustna: co należy wiedzieć o najnowszych preparatach

ELIZABETH MICKS, MD, JEFFREY T. JENSEN, MD, MPH

Nową strategią w antykoncepcji doustnej jest skrócenie lub eliminacja okresów bez hormonów, stosowanie nowych połączeń progestagenowo-estrogenowych oraz wprowadzenie nowych sposobów stosowania antykoncepcji hormonalnej. Potencjalna większa skuteczność, lepsza kontrola cyklu i łagodzenie objawów miesięczkowych powinny być oceniane z uwzględnieniem działań niepożądanych, kosztów oraz oczekiwań pacjentek.

*Dwudziest siedmioletnia pacjentka M.B. zgłasza się do ginekologa z zamiarem rozpoczęcia przyjmowania tabletek antykoncepcyjnych. Jest ogólnie zdrowa, jednak obficie miesiączkuje i ma trądzik. Z reklam prasowych dowiedziała się o nowym rodzaju pigułki i pyta lekarza o różnice w porównaniu z tabletkami antykoncepcyjnymi dostępnymi dotychczas. Chciałaby wiedzieć, czy nowa pigułka jest tańsza i jakie jest ryzyko jej stosowania. Czy lekarz jest przygotowany do udzielenia odpowiedzi na te pytania?*

Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych około 12 milionów kobiet stosuje antykoncepcję doustną (oral contraceptive, OC), co czyni ją najbardziej popularnym sposobem odwracalnej metody regulacji płodności.<sup>1</sup> Wiele nowych metod stosowania antykoncepcji hormonalnej oferuje większe korzyści niż wynikające ze stosowania pigułek. Krążek dopochwowy, zastrzyki oraz plaster antykoncepcyjny wymagają rzadszego dawkowania, co może poprawiać stosowanie się do zaleceń. Wkładka wewnątrzmaciczna oraz implant są znacznie skuteczniejsze niż pigułka, a odsetki niepowodzeń są porównywalne z ryzykiem nieskuteczności po zabiegu sterylizacji.<sup>2</sup> Tabletki pozostają jednak najczęściej wybieraną metodą antykoncepcji przez większość kobiet i dlatego firmy

farmaceutyczne są skłonne opracowywać nowe hormonalne środki antykoncepcyjne. Od czasu wprowadzenia pigułki przed 50 laty wiele z tych nowych preparatów nie różniło się niczym poza zaktualizowaną ulotką dla pacjentki. Ostatnio pojawiło się wiele nowych środków reklamowanych jako przynoszące korzyści pozaantykoncepcyjne, gwarantujące lepszy profil krwawień i działań niepożądanych w porównaniu z pigułkami starszej generacji.

Wielu ginekologów wzbrania się przed przepisywaniem nowych preparatów, gdyż chcą być pewni, że pacjentki stosują pigułki lub ich generyczne tańsze wersje, których długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo zostały udokumentowane. Z pewnością równie ważny jest koszt. Chociaż w niewielu badaniach porównywano bezpośrednio preparaty różnych producentów, istnieją dowody wskazujące, że niektóre nowe pigułki mogą przynieść pacjentkom korzyści w zakresie skuteczności, kontroli cyklu, zmniejszenia obfitości krwawień czy łagodzenia pozostałych dolegliwości miesięczkowych, a potencjalnie nawet zmniejszać ryzyko działań metabolicznych. Z drugiej strony istnieją dowody, że stosowanie niektórych preparatów może się wiązać z większym ryzykiem niż przyjmowaniem innych.

W tym artykule omówiono nowe rozwiązania w doustnej antykoncepcji hormonalnej, w tym nowe schematy dawkowania estrogenów i progestagenów, oraz dokonano przeglądu dowodów wskazujących na ich bezpieczeństwo i skuteczność.

## Skrócenie lub eliminacja okresu bez podawania hormonów

Schemat przedłużony dotyczy 28-dniowego cyklu ze skróceniem okresu bez podawania hormonów generalnie do 2-4 dni. Zasadą schematu przedłużonego jest odrocze-

Dr Micks, instructor and fellow in family planning, Department of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon.

Dr Jansen, Leon Speroff Professor, Vice Chair, Research, Department of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health & Science University.

Dr Micks otrzymała wsparcie finansowe z American College of Obstetricians and Gynecologists poprzez przyznanie nieograniczonej nagrody ufundowanej przez Bayer Healthcare i anonimową fundację.

Dr Jensen otrzymywał wynagrodzenie i honoraria z Population Council, wynagrodzenie za konsultacje od firm Bayer Healthcare i Merck oraz wynagrodzenie za promowanie, reklamowanie i usługi niezwiązane z ustawicznym samokształceniem świadczonym dla firmy Bayer Healthcare. Prowadził też kontraktowe badania dla firm Bayer Healthcare, Abbott i M360.

**Do zapamiętania**

- Doustna tabletki antykoncepcyjna pozostaje najpopularniejszą metodą odwracalnej kontroli urodzeń.
- Potencjalne korzyści muszą być oceniane w odniesieniu do ryzyka zakrzepowo-zatorowego i innych działań niepożądanych, wyższych kosztów oraz oczekiwań pacjentki.

nie okresu bez przyjmowania hormonów, czyli na przykład stosowanie 84 pigułek aktywnych, po których przez 7 dni przyjmuje się pigułkę placebo. Metoda ciągła oznacza przyjmowanie pigułek bez okresu placebo.

Dobrze wiadomo, że wymienione schematy wiążą się z występowaniem krótszych i mniej obfitych miesiączek.<sup>3,4</sup> Skracają się całkowita liczba dni krwawienia miesięczkowego, ale częściej występują nieoczekiwane plamienia. Szczęśliwie, wraz z upływem czasu następuje poprawa.<sup>5</sup> Ponadto niestandardowe schematy dawkowania przynoszą wyraźne korzyści kobietom z takimi dolegliwościami miesięczkowymi, jak wzdęcia, bolesne miesiączkowanie oraz bóle głowy.<sup>6,7</sup> Zatem w celu łagodzenia częstych dolegliwości towarzyszących miesiączkom sensowne jest eliminowanie lub skracanie okresów bez podawania hormonów. Co ważniejsze, przedłużony schemat dawkowania nie wydaje się wywoływać większych skutków metabolicznych niż schemat standardowy 21/7 dni.<sup>8</sup>

Przez wiele lat badacze przypuszczali, że skrócenie czasu bez podawania hormonów mogłoby gwarantować większą skuteczność antykoncepcyjną. W jednym z badań wykazano, że stężenie folikulotropiny zwiększało się i pęcherzyki rozwijały się po 4 dniach bez podawania hormonów, co świadczy o możliwości wystąpienia owulacji przy dłuższym okresie bez stosowania hormonów, zwłaszcza w sytuacji opóźnienia w przyjęciu tabletek z nowego opakowania.<sup>9</sup> Niedawne duże badanie kohortowe potwierdziło większą skuteczność schematów przedłużonych.<sup>10</sup> To nowe, ważne badanie określiło częstość niepowodzenia antykoncepcyjnego pigułek zawierających etynyloestradiol oraz różne progestageny. Porównanie preparatów zawierających etynyloestradiol oraz drospirenon lub noretysteron w schematach 21- i 24-dniowym wykazało, że przedłużone schematy charakteryzowały się niższym odsetkiem niepowodzeń antykoncepcji.

Firmy farmaceutyczne zwracały uwagę na te dane i w najnowszych preparatach skrócono okres bez hormonów do 2-4 dni lub całkowicie go wyeliminowano. W niektórych preparatach pigułki placebo zastąpiono zawierającymi wyłącznie estrogen. Nie ma bezpośrednich porównań z innymi preparatami, a schematy przedłużone potencjalnie mają poprawiać skuteczność oraz minimalizować częstość uciążliwych plamień.<sup>11</sup> Tylko jeden preparat (20 µg etynyloestradiolu/90 µg lewonorgestrelu) zatwierdzony przez Food and Drug Administration (FDA) jest konfekcjonowany i przeznaczony do ciągłego dawkowa-

nia. Żadne z badań nie porównało tego środka z preparatem generycznym zawierającym 20 µg etynyloestradiolu /100 µg lewonorgestrelu niezarejestrowanym do ciągłego dawkowania.

Eliminując okres nieprzyjmowania pigułek w jakimkolwiek opakowaniu stosowanym w schemacie 21/7 można uzyskać efekt przedłużonego dawkowania. Nie ma jednak badań porównujących taki niezarejestrowany schemat, który wiąże się z koniecznością częstszego zakupu preparatu.

**Nowe progestageny**

Progestageny IV generacji zawierają drospirenon, dienogest, nestoron, octan nomegestrolu oraz trimegeston. Wykazują one swoiste działanie wobec receptora progesteronowego, nie wpływając lub mając mały wpływ na inne receptory steroidowe, w tym receptor dla estrogenów i testosteronu.<sup>12</sup> Zarówno drospirenon, jak i dienogest wykazują ponadto aktywność antyandrogenową, a drospirenon również antymineralokortykoidową.<sup>12,13</sup>

Dwa spośród czterech wymienionych progestagenów czwartej generacji znajdują się obecnie na liście środków antykoncepcyjnych zatwierdzonych przez FDA. Drospirenon jest dostępny od wielu lat w kombinacji z 20 lub 30 µg etynyloestradiolu do tradycyjnego 21/7 i przedłużonego dawkowania 24/4. Dowiedziona aktywność antymineralokortykoidowa i antyandrogenowa łagodzi objawy związane z retencją wody w ustroju, a drospirenon, w porównaniu do lewonorgestrelu, poprawia stan skóry trądzikowej.<sup>14</sup> Badania wykazały także korzystniejsze działanie drospirenonu w porównaniu z innymi pigułkami u kobiet z zespołem policystycznych jajników<sup>15</sup> oraz z przedmiesiączkowymi objawami dysforycznymi w porównaniu z placebo.<sup>16</sup> Najnowsza hormonalna doustna antykoncepcja z drospirenonem i etynyloestradiolem zawiera kwas foliowy zmniejszający ryzyko płodowych wad ośrodkowego układu nerwowego w przyszłych ciążach.<sup>17</sup> Większość kobiet w wieku rozrodczym podczas ciąży nie przyjmuje kwasu foliowego w rekomendowanej dawce dziennej, która powinna być podawana w okresie przedkoniecznym w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia wad wrodzonych ośrodkowego układu nerwowego.<sup>18</sup> Nie wiadomo jeszcze jednak, czy wzbogacenie pigułek o kwas foliowy faktycznie zmniejsza to ryzyko.

Niedawno w nowej czterofazowej pigułce połączono dienogest z nowym estrogenem – walerianianem estradiolu. Ten mocny progestagen zapewnia stabilność endometrium i dobrą kontrolę cyklu, co było znacznym problemem przy opracowaniu OC zawierającej estradiol.<sup>19</sup> Preparat ten charakteryzuje się wzrastającymi dawkami progestagenu i malejącymi estrogeny z krótkim dwudniowym okresem bez hormonów (tabela). Duże badania w Europie i Stanach Zjednoczonych wykazały odsetek skuteczności porównywalny z innymi dostępnymi tabletkami antykoncepcyjnymi.<sup>19,20</sup>

TABELA

## Nowe doustne preparaty antykoncepcyjne

Nazwa handlowa (zatwierdzona przez FDA)	Producent	Estrogen	Progestagen	Schemat	Kwestie kliniczne
Lo-Seasonique (październik 2008 r.)	Duramed Pharmaceuticals (Montvale, NY)	10-20 µg EE	0,1 mg LNG	84 dni EE 20 µg/LNG 7 dni EE 10 µg	Przedłużony cykl Ciągły EE może lepiej hamować owulację i zmniejszać krwawienie z odstawienia
Natazia (maj 2010 r.)	Bayer Schering Pharma AG (Leverkusen, Niemcy)	1-3 mg E2V	2-3 mg DNG	Dni 1-2: E2V 3 mg Dni 3-7: E2V 2 mg/ DNG 2 mg Dni 8-24: E2V 2 mg/ DNG 3 mg Dni 25-26: E2V 1 mg Dni 27-28: placebo	Przedłużony schemat Jedyna pigułka z estradiolem dostępna w Stanach Zjednoczonych Skuteczne leczenie obfitych miesiączek Skomplikowana instrukcja w przypadku nieprzyjęcia pigułki
Beyaz (wrzesień 2010 r.)	Bayer Schering Pharma AG (Leverkusen, Niemcy)	20 µg EE	3 mg DRSP	24 dni EE/DRSP/kwas foliowy 4 dni kwas foliowy	Przedłużony schemat DRSP korzystny w trądziku i objawach PCOS Dostarcza kwasu foliowego
Lo-Loestrin Fe (październik 2010 r.)	Warner Chilcott (Rockaway, NJ)	10 µg EE	1 mg NET	24 dni EE/NET 2 dni EE 2 dni placebo	Przedłużony schemat Najmniejsza dawka EE Najczęściej dla pacjentek, które chcą uniknąć krwawienia w okresie odstawienia

FDA – Food and Drug Administration, EE – etynyloestradiol, LNG – lewonorgestrel, E2V – walerianian estradiolu, DNG – dienogest, DRSP – drospirenon, PCOS – zespół policystycznych jajników, NET – noretyndron

W dużym randomizowanym badaniu uczestniczki przyjmujące dienogest z walerianianem estradiolu odnotowały mniejszą całkowitą liczbę dni z krwawieniem i plamieniem oraz krótsze plamienia w okresie przyjmowania pigułki bez hormonów w porównaniu z kobietami przyjmującymi pigułkę zawierającą etynyloestradiol z lewonorgestrel w standardowym schemacie 21/7.<sup>21</sup> Stwierdzono także znacząco rzadsze występowanie krwawień z odstawienia. Przepisując tę pigułkę, jak i inne, kobietom, które często cierpią na brak miesiączki, należy je uprzedzić, że nie we wszystkich cyklach, ale w niektórych, miesiączka nie wystąpi. Brak planowego krwawienia może budzić obawy o ciążę, zwłaszcza jeśli pacjentka zapomni przyjąć pigułkę. Rzeczywiście, podczas stosowania czterofazowej tabletki antykoncepcyjnej wznowienie przyjmowania pigułek po przypadkowym pominięciu jest skomplikowane.

Istnieją dowody, że nowa pigułka z walerianianem estradiolu i dienogestem jest równie skuteczna w leczeniu obfitych krwawień miesiączkowych (nowsza definicja menorrhagia). Dwa badania kontrolowane placebo wykazały, że utrata krwi miesiączkowej była znacząco mniejsza w grupie aktywnego leku niż w grupie placebo<sup>22,23</sup> oraz że u około 40% uczestniczek leczonych OC miesiączkowanie całkowicie się unormowało, w porównaniu z mniej niż 5% z grupy

placebo.<sup>23</sup> Oba badania wykazały także znaczące zmniejszenie całkowitej liczby dni krwawienia.<sup>22,23</sup> Skuteczności tej tabletki w powyższym wskazaniu nie porównano jeszcze z innymi doustnymi preparatami antykoncepcyjnymi. Chociaż w codziennej praktyce OC jest często stosowana w leczeniu obfitego miesiączkowania, to w Stanach Zjednoczonych nadal jest to postępowanie pozarejestryjne.

W przyszłości przybędzie progestagenów czwartej generacji połączonych z różnymi estrogenami podawanych różnymi drogami. W Europie dostępnych jest kilka nowych doustnych preparatów antykoncepcyjnych; jeden z nich zawiera octan nomegestrolu i 17β-estradiol, inny dienogest i etynyloestradiol. Nestoron po podaniu doustnym nie jest aktywny, ale obecnie jest badany jako składnik wielu różnych krążków dopochwowych.<sup>24</sup> Wykazał obiecujące działanie po zastosowaniu w postaci żelu, aerozolu oraz implantu.<sup>12</sup>

### Drospirenon a ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Badania epidemiologiczne wykazały, że przyjmowanie pigułki z drospirenonem jest obciążone 2-3-krotnie większym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (venous thromboembolism, VTE) niż stosowanie OC z le-

wonorgestrem.<sup>25,26</sup> Czy w świetle tych doniesień powinniśmy zaprzestać przepisywania OC z drospironem?

Dwa duże badania prospektywne nie potwierdziły częstszego występowania VTE u kobiet stosujących OC z drospironem.<sup>27,28</sup> To sugeruje, że ryzyko lub obawy mogą rodzić się częściowo na skutek wniosków wyciągniętych z badań retrospektywnych. Na przykład lekarze mogą częściej przepisywać pigułkę z drospironem kobietom obciążonym większym pierwotnym ryzykiem VTE wynikającym z otyłości lub obecności zespołu policystycznych jajników (policystic ovary syndrome, PCOS) skoro wiadomo, że drospiron działa korzystnie u kobiet z innymi objawami androgenizacji zależnymi od PCOS (np. nadmierne owłosienie). W wielu badaniach stwierdzających zwiększone ryzyko zakrzepicy nie podano danych o masie ciała lub te dane były niekompletne.<sup>25,26</sup> Ponadto z uwagi na krążące opinie, że przyjmowanie nowych progestagenów może być bardziej ryzykowne, kobiety stosujące drospiron będą starannie nadzorowane i w konsekwencji częściej u nich będzie rozpoznawana VTE.

Niestety, przekonanie o zwiększonym ryzyku VTE podczas stosowania progestagenów nowej generacji oraz plastra antykoncepcyjnego spowodowało, że niektóre kobiety zamieniły antykoncepcję hormonalną na mniej skuteczne niehormonalne środki antykoncepcyjne. Jedno jest pewne, niezależnie od składowej progestagenowej czy drogi podania antykoncepcji ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania jakiegokolwiek antykoncepcji hormonalnej jest nadal znacznie mniejsze niż w okresie ciąży (50-200 przypadków na 100 000 ciążarnych).<sup>29</sup> Należy zachęcać kobiety do stosowania metod, które im odpowiadają. Ważne, aby uwzględniać potrzeby i życzenia danej pacjentki oraz określić, czy pigułka z drospironem dostarczy oczekiwanych korzyści pozaantykoncepcyjnych, czego wynikiem będzie poprawne i stałe jej stosowanie. Pacjentce rozpoczynającej jakąkolwiek doustną antykoncepcję należy szczegółowo przedstawić korzyści i ryzyko danego preparatu oraz odnotować ten fakt w dokumentacji.

### Pigułki z estradiolem

Pigułka z walerianianem estradiolu i dienogestem jest jedyną zatwierdzoną przez FDA antykoncepcją doustną zawierającą biologicznie aktywny komponent estrogenowy, taki jak endogeny 17 $\beta$ -estradiol. Dane sugerują, że poprawia ona profil krwawień, jest też skuteczna w leczeniu obfitych krwawień miesięczkowych.

Przez dekady składową wszystkich pigułek antykoncepcyjnych był etynyloestradiol. Bez względu na drogę podania etynyloestradiol silnie aktywuje enzymy wątrobowe, nasilając ryzyko zakrzepicy żyłnej i tętniczej.<sup>30,31</sup> Wysiłki zmierzające do opracowania OC z naturalnym estradiolem, będącym słabszym estrogenem, trwały od lat 70. ubiegłego wieku, ale tego typu pigułki dawały niezadowolający profil

krwawień.<sup>32</sup> Dopiero połączenie walerianianu estradiolu z dienogestem (IV generacja progestagenów) w schemacie czterofazowym rozwiązało ten problem.

Czy istnieje dowód, że tabletki z estradiolem są bezpieczniejsze? Niezbyt duże liczebnie badania wykazały, że OC zawierająca walerianian estradiolu i dienogest ma słabszy wpływ na układ krzepnięcia niż tabletki zawierająca etynyloestradiol i lewonorgestrel.<sup>33</sup> Badanie z udziałem kobiet po menopauzie udokumentowało również, że walerianian estradiolu miał minimalny wpływ na lipidy i lipoproteiny, natomiast etynyloestradiol zwiększał stężenie triglicerydów w surowicy.<sup>34</sup> Duże badania epidemiologiczne są obecnie w toku, więc musimy przyjąć, że wszystkie tabletki antykoncepcyjne niosą podobne ryzyko. Niezależnie od tego możemy się spodziewać, że na rynku pojawi się więcej pigułek z estradiolem.

### Mniejsze dawki etynyloestradiolu

Dla kobiet pragnących przyjmować antykoncepcję hormonalną z możliwie najmniejszą dawką estrogenu opracowano nową pigułkę zawierającą 10  $\mu$ g etynyloestradiolu. Kompozycja etynyloestradiolu lub etynyloestradiolu z octanem noretynodronu w schemacie 28-dniowym z 4 pigułkami bez progestagenu oraz 2 bez estrogenu zapewnia małą dawkę hormonów stosowaną w OC przez dekady i jej bezpieczeństwo jest potwierdzone. Obserwacja kobiet przyjmujących pigułki z 20  $\mu$ g etynyloestradiolu wykazała wyższy odsetek nieprawidłowych krwawień niż u stosujących OC z większą dawką estrogenu, co sprawiło, że producenci zaprzestali dalszego zmniejszania dawki etynyloestradiolu.<sup>35</sup> Ten problem został rozwiązany przez połączenie etynyloestradiolu z noretynodronem, pochodną 19-nortestosteronu, która słabo wiąże się z receptorem estrogenowym i w małym stopniu jest metabolizowana do etynyloestradiolu.<sup>36</sup> Chociaż nie są dostępne dane o tej nowej 10-mikrogramowej pigułce, to jej skuteczność opisywana w ulotce dołączonej do opakowania jest porównywalna do innych tabletek antykoncepcyjnych z większą dawką hormonu. Ponadto ten preparat wiąże się z częstszym brakiem miesiączki (32% w pierwszym cyklu i prawie 50% do 13 cyklu), co może odpowiadać wielu kobietom.

Pacjentki często proszą swoich ginekologów o przepisanie pigułek z najmniejszą dawką hormonów, ponieważ uważają, że mniejsze dawki są bezpieczniejsze. Czy zatem możemy przyjąć, że pigułka z 10  $\mu$ g etynyloestradiolu spełnia te oczekiwania? Jak w przypadku innych pigułek z estradiolem, nie są dostępne żadne duże badania epidemiologiczne rozstrzygające tę kwestię. Ponadto nie ma dowodów wskazujących, że pigułki z 20  $\mu$ g są bezpieczniejsze niż z 30  $\mu$ g.<sup>38</sup> Jak już wspomniano, etynyloestradiol jest silnym aktywatorem enzymów wątrobowych, a efekt metaboliczny i hemostatyczny wydaje się niezależny od dawki. Nawet antykoncepcyjny krążek dopochwowy uwalniający

15 µg etynyloestradiolu na dobę nie odznacza się słabszym efektem wątrobowym pomimo eliminacji efektu pierwszego przejścia.<sup>39</sup>

Chociaż pigułka dziesięciomikrogramowa jest dobrym rozwiązaniem dla kobiet zgłaszających estrogenozależne objawy niepożądane, takie jak nudności czy tkliwość piersi, nie ma powodu, aby sądzić, że jest ona bezpieczniejsza. Brakuje również danych dotyczących jej skuteczności u otyłych kobiet. Reasumując, należy pamiętać, że ryzyko związane z przyjmowaniem OC jest małe i wszystkie tabletki antykoncepcyjne mają te same przeciwwskazania. Ani nowe, ani stare postaci nigdy nie powinny być przyjmowane przez kobiety obciążone zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy.

## Podsumowanie

Decydując o wyborze preparatu antykoncepcyjnego, należy uwzględnić potrzeby i oczekiwania pacjentki dotyczące wzorca miesiączkowania i leczenia objawów miesiączkowych. Dane z piśmiennictwa również mają znaczenie, chociaż niestety brakuje badań bezpośrednio porównujących nowe preparaty ze starymi. Ogólnie ryzyko bezwzględne związane ze stosowaniem OC jest jednak małe. Częstość żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej pozostającej w związku z którąkolwiek pigułką, bez względu na rodzaj progestagenu, jest znacząco mniejsza niż częstość wystąpienia VTE w czasie ciąży. Co więcej, ryzyko zakrzepicy jest największe w pierwszym roku stosowania pigułek.<sup>40</sup> Najbezpieczniejsza zatem pigułka to taka, którą pacjentka będzie regularnie przyjmować i z której będzie na tyle zadowolona, że nie odstawi jej po kilku pierwszych cyklach. Taka pigułka uchroni kobietę przed ciążą, a kontynuowanie metody zminimalizuje ryzyko VTE.

Jeśli pacjentka wskazuje konkretny preparat, o którym dowiedziała się z internetu lub reklam w czasopiśmie, czy słyszała, że jej przyjaciółka lub siostra go stosują, jest to okazja do omówienia różnic w działaniu poszczególnych pigułek. Przybywa dowodów sugerujących, że schemat z krótszym lub wyeliminowanym okresem bez hormonów przynosi korzyści w zakresie skuteczności, cykliczności krwawień i łagodzenia objawów dysmenorrhea. Pozarejestrowane stosowanie schematu 21/7 w sposób ciągły jest tańszym rozwiązaniem dla niektórych pacjentek, chociaż wiąże się z koniecznością zakupu więcej niż jednego opakowania miesięcznie. Progestageny czwartej generacji mogą być korzystne u niektórych kobiet, ale ich stosowanie oznacza wyższe koszty dla pacjentki.

Najnowszym rodzajem OC jest pigułka zawierająca estradiol, który w mniejszym stopniu niż etynyloestradiol aktywuje enzymy wątrobowe, chociaż jeszcze nie wiadomo, czy przekłada się to na jej większe bezpieczeństwo. Wszystkie tabletki antykoncepcyjne mają takie same przeciwwskazania bez względu na rodzaj estrogeny czy progestagenu.

## Kluczowe zagadnienia

- Niektórzy lekarze niechętnie przepisują nowe preparaty antykoncepcyjne, mając wątpliwości, co do ich skuteczności i bezpieczeństwa.
- Przedłużone dawkowanie odnosi się do 28-dniowego cyklu ze skróconą liczbą dni bez hormonów.
- Przedłużony lub ciągły schemat przyjmowania pigułki może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia nieplanowanych krwawień.
- Przedłużony schemat dawkowania charakteryzuje mniejszy odsetek niepowodzenia w porównaniu ze schematem tradycyjnym.
- Preparaty antykoncepcyjne z progestagenami IV generacji łagodzą łądzik oraz objawy wynikające z retencji wody.
- Chociaż niektóre pigułki z drospironem i etynyloestradiolem zawierają kwas foliowy, nie udowodniono jeszcze, że mogą one zapobiegać powstawaniu wad cewy nerwowej w przyszłych ciążach.
- U kobiet przyjmujących pigułkę z dienogestem i walerianianem estradiolu znacznie rzadziej występowały krwawienia z odstawienia.
- Trwają badania nad zastosowaniem progestagenu o nazwie nestoron w antykoncepcyjnym krążku dopochwowym.

## Przypadek pacjentki M.B.

*Wraz z naszą pacjentką przedyskutowaliśmy różne rodzaje pigułek. Zachęciliśmy ją do wyboru przedłużonego lub ciągłego schematu antykoncepcji w celu zwiększenia skuteczności metody oraz zmniejszenia obfityści miesiączek. Pacjentka interesowała się nową pigułką z walerianianem estradiolu i dienogestem, ponieważ badania dowodzą jej skuteczności w nadmiernie obfitym miesiączkowaniu. Odpowiadała jej również idea „naturalnego” estrogeny, chociaż została poinformowana, że nie oznacza to mniejszego ryzyka zakrzepicy czy innych objawów niepożądanych. Zwróciliśmy jej uwagę, jak ważne jest regularne przyjmowanie tabletek z uwagi na skomplikowany schemat postępowania w przypadku zapomnienia pigułki z preparatu czterofazowego. Upewniliśmy się również, że pacjentka jest skłonna zapłacić więcej za te nowe pigułki. Pacjentka opuściła gabinet z receptą na tabletki, które w jej przekonaniu zapewnią skuteczną antykoncepcję oraz optymalne leczenie objawów miesiączkowych. Pół roku później pacjentka potwierdziła swoje zadowolenie z wybranej metody antykoncepcji.*

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 2, February 2012, p. 43. Oral contraceptives. What you need to know about the latest formulations.

## PIŚMIENICTWO

1. Mosher WD, Martinez GM, Chandra A, Abma JC, Willson SJ. Use of contraception and use of family planning services in the United States: 1982-2002. Adv Data. 2004(350):1-36.
2. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception. 2011;83(5):397-404.
3. Miller L, Nottter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2001;98(5 Pt 1):771-778.

4. Kwiecień M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception*. 2003;67(1):9-13.
5. Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception*. 2003;68(2):89-96.
6. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception*. 2007;75(6):444-449.
7. De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*. 2011;96(4):917-920.
8. Rad M, Kluff C, de Kam ML, et al. Metabolic profile of a continuous versus a cyclic low-dose combined oral contraceptive after one year of use. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(2):85-94.
9. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception*. 2006;74(2):100-103.
10. Dinger J, Minh TD, Buttman N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol*. 2011;117(1):33-40.
11. Krishnan S, Kiley J. The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill with continuous ethinyl estradiol in the United States: a review of the literature on ethinyl estradiol 20 mcg/levonorgestrel 100 mcg + ethinyl estradiol 10 mcg. *Int J Womens Health*. 2010;2:235-239.
12. Sitruk-Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. *Contraception*. 2010;82(5):410-417.
13. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. 2000;62(1):29-38.
14. Kelly S, Davies E, Fearn S, et al. Effects of oral contraceptives containing ethinylestradiol with either drospirenone or levonorgestrel on various parameters associated with well-being in healthy women: a randomized, single-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(5):325-336.
15. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, Kumar A, Ammini AC. Effect of oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception*. 2010;82(2):139-146.
16. Marr J, Heinemann K, Kunz M, Rapkin A. Ethinyl estradiol 20mcg/drospirenone 3mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(2):103-107.
17. Rapkin RB, Creinin MD. The combined oral contraceptive pill containing drospirenone and ethinyl estradiol plus levomefolate calcium. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(15):2403-2410.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Folate status in women of childbearing age, by race/ ethnicity--United States, 1999-2000, 2001-2002, and 2003-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;55(51-52):1377-1380.
19. Nelson A, Sampson-Landers C, Parke S, Jensen J. Efficacy of estradiol valerate/dienogest OC: results of 3 large studies in North America and Europe. Abstract plus poster presentation at: 57th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians & Gynecologists; May 2-6, 2009; Chicago, Illinois.
20. Palacios S, Wildt L, Parke S, Machlitt A, Römer T, Bitzer J. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(1):57-62.
21. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, Mellinger U, Mansour D. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception*. 2009;80(5):436-444.
22. Fraser I, Zeun S, Machlitt A, Mellinger U. A novel oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: a double-blind, randomised, placebocontrolled trial [Abstract O319]. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;107(Suppl 2):S183.
23. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):777-787.
24. Weisberg E, Brache V, Alvarez F, et al. Clinical performance and menstrual bleeding patterns with three dosage combinations of a Nestorone progestogen/ethinyl estradiol contraceptive vaginal ring used on a bleedingsignaled regimen. *Contraception*. 2005;72(1):46-52.
25. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ*. 2011;342:d2151.
26. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested casecontrol study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2011;342:d2139.
27. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):587-593.
28. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344-354.
29. James A; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):718-729.
30. Goebelsmann U, Mashchak CA, Mishell DR Jr. Comparison of hepatic impact of oral and vaginal administration of ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(7):868-877.
31. Meade TW. Risks and mechanisms of cardiovascular events in users of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(6 Pt 2):1646-1652.
32. Wenzl R, Bennink HC, van Beek A, Spona J, Huber J. Ovulation inhibition with a combined oral contraceptive containing 1 mg micronized 17 beta-estradiol. *Fertil Steril*. 1993;60(4):616-619.
33. Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D*. 2011;11(2):159-170.
34. Lindberg UB, Enk L, Crona N, Silfverstolpe G. A comparison of the effects of ethinyl estradiol and estradiol valerate on serum and lipoprotein lipids. *Maturitas*. 1988;10(4):343-352.
35. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. 20 mcg versus >20 mcg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD003989.
36. Chu MC, Zhang X, Gentzschlein E, Stanczyk FZ, Lobo RA. Formation of ethinyl estradiol in women during treatment with norethindrone acetate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2205-2207.
37. Lo Loestrin Fe [prescribing information]. Warner Chilcott (US), LLC; November 2010. [http://www.wcrx.com/pdfs/pi/pi\\_loloestrinfe.pdf](http://www.wcrx.com/pdfs/pi/pi_loloestrinfe.pdf). Accessed September 22, 2011.
38. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. Twenty micrograms vs. >20 microg estrogen oral contraceptives for contraception: systematic review of randomized controlled trials. *Contraception*. 2005;71(3):162-169.
39. Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, Menard J, et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2074-2079.
40. Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 1997;56(3):141-146.