

Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania preparatów złożonej dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej

Agnieszka Mitkowska-Redman¹ (ABDEF), Beata Banaszewska¹ (ADE),
Robert Zawrotniak² (ADE), Piotr Piekarski¹ (AEF), Mateusz Trzcíński¹ (AEF),
Robert Spaczyński¹ (ABDE)

¹ Department of Infertility and Reproductive Endocrinology, Poznan University of Medical Sciences

² Department of Obstetrics and Gynecology, Wielospecjalistyczny Szpital SPZOZ w Nowej Soli

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Złożone hormonalne preparaty antykoncepcyjne należą do szeroko stosowanych i zarazem najskuteczniejszych metod zapobiegania ciąży. W skład tej niejednorodnej grupy środków farmakologicznych wchodzi preparaty różniące się rodzajem i dawką zastosowanych substancji estrogenowej i progestagennej oraz drogą podania. Różnice te generują możliwość wystąpienia zróżnicowanych działań pozaantykoncepcyjnych oraz niejednorodnego nasilenia efektów ubocznych i działań niepożądanych w zależności od zastosowanego preparatu. Jednym z najbardziej poważnych, rzadkim lecz statystycznie istotnym powikłaniem stosowania preparatów złożonej hormonalnej antykoncepcji jest wzrost ryzyka wystąpienia u pacjentek żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W dostępnym piśmiennictwie brak jest dużych randomizowanych badań prospektywnych mogących jednoznacznie rozstrzygnąć przewagę stosowania jednych preparatów nad innymi w kontekście bezpieczeństwa związanego z ryzykiem wystąpienia zakrzepicy. Przeprowadzone badania kohortowe i obserwacyjne dostarczają pewnych przesłanek mogących wpłynąć na zindywidualizowany wybór środka antykoncepcyjnego pod kątem zoptymalizowania stosunku potencjalnych korzyści do stopnia ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Słowa kluczowe: złożona hormonalna antykoncepcja; dwuskładnikowa tabletkowa antykoncepcyjna; lewonorgestrel; żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Adres do korespondencji: Agnieszka Mitkowska-Redman
Department of Infertility and Reproductive Endocrinology,
Poznan University of Medical Sciences
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
Tel: +48 61 8419 – 412, Fax +48 61 8419 – 612
e-mail: agnieszka.mitkowska@gmail.com

Liczba słów: 3064 **Tabele:** 1 **Ryciny:** 0 **Piśmiennictwo:** 39

Received: 20.05.2019

Accepted: 03.06.2019

Published: 28.06.2019

WSTĘP

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) objawiająca się, jako zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna jest poważnym stanowiącym potencjalne zagrożenie życia schorzeniem, rzadko występującym u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Dwuskładnikowa tabletkowa antykoncepcyjna (DTA) i inne parenteralne złożone preparaty hormonalne to jedne z najbardziej skutecznych i najczęściej stosowanych metod antykoncepcyjnych. Stosowanie tych preparatów związane jest z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, wśród których zwiększone ryzyko ŻChZZ jest jednym z najpoważniejszych. Znajomość bezwzględnych przeciwwskazań oraz profilu bezpieczeństwa poszczególnych preparatów hormonalnych umożliwia podjęcie właściwej decyzji, co do wyboru najbardziej odpowiedniego i bezpiecznego środka antykoncepcyjnego w sposób zindywidualizowany.

EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA ŻChZZ

Częstość występowania ŻChZZ u młodych kobiet szacowano dotychczas na 1/10 000 kobiet/rok [1], jednak ostatnie opracowania wskazują, iż w przeciągu ostatnich 10. lat doszło do istotnego wzrostu zapadalności na to schorzenie, która wynosi obecnie 4 /10 000 kobiet w wieku rozrodczym rocznie [2,3].

Ryzyko zachorowania na ŻChZZ wzrasta istotnie wraz z wiekiem i wynosi u kobiet nie będących w ciąży i nie stosujących antykoncepcji hormonalnej 1/10 000 kobieto-lat w 20 r.ż. i 5/10 000 kobieto-lat w 40 r.ż. Gwałtowny wzrost notuje się w okresie pomenopauzalnym, osiągając wartość 5-6/1000 kobieto-lat w 80 r.ż. [2,3]. Do istotnych, dobrze udokumentowanych czynników ryzyka ŻChZZ należą: przebyta ŻChZZ, stosowanie dwuskładnikowej antykon-

cepcji hormonalnej, obciążony wywiad rodzinny, trombofilie (mutacja czynnika V Leiden, oporność na aktywowane białko C, mutacja genu protrombiny G2010A, zespół antyfosfolipidowy, niedobór białka C i S, niedobór antytrombiny), unieruchomienie, otyłość, ciąża, duże operacje i choroby nowotworowe.

Ciąża i połóg są stanami szczególnie związanymi ze wzrostem ryzyka ŻChZZ. Ryzyko to wzrasta systematycznie w trakcie trwania ciąży (średnio 5-20/10 000 kobieto-lat) i osiąga najwyższe wartości w czasie połogu (40-65/10 000 kobieto-lat), wracając do ryzyka populacyjnego około 12 tygodni po porodzie [4,5]. Chociaż większość pozostałych czynników ryzyka nie powoduje samodzielnie tak istotnego jego wzrostu jak ciąża i połóg, należy mieć na uwadze, że skumulowanie kilku czynników może powodować jego drastyczny wzrost w wyniku ich adytywnego działania [6].

Stosowanie dwuskładnikowych hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych (*combined hormonal contraceptives* – CHCs) prowadzi do wzrostu ryzyka ŻChZZ do 3-15/10 000 kobieto-lat [5]. Poziom wzrostu ryzyka uzależniony jest od rodzaju stosowanego preparatu, z uwzględnieniem dawki i rodzaju estrogenu, typu składowej progestagennej oraz drogi podania. Najwyższe ryzyko występuje w trakcie pierwszego roku przyjmowania CHCs, ulegając następnie pewnemu obniżeniu [7].

Kobiety ze zdiagnozowaną trombofilią w zależności od rodzaju schorzenia mają podwyższone ryzyko ŻChZZ od kilku aż do 80 razy w przypadku homozygoty mutacji czynnika V Leiden [8]. Potwierdzono istotny, nawet 4-5-krotny wzrost ryzyka zakrzepicy u tych pacjentek w konsekwencji zastosowania u nich CHCs [9]. W jednym z badań oszacowano, iż przeprowadzenie skriningu w kierunku trombofilii wrodzonej u miliona kobiet kandydatek do zastosowania CHCs pozwoli zapobiec dwóm zgonom związanym ze stosowaniem antykoncepcji hormonalnej [10]. W związku z tym amerykańskie Centrum ds. Kontroli i Prewencji Chorób (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) przyjęło stanowisko, w którym nie rekomenduje prowadzenia rutynowego skriningu w kierunku trombofilii u kobiet przed zastosowaniem antykoncepcji hormonalnej [11].

Do często występujących i współistniejących ze sobą czynników ryzyka ŻChZZ mogących wielokrotnie zwiększyć efekt CHCs należą: wiek powyżej 35, palenie papierosów i otyłość. Stosowanie dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych (DTA) może powodo-

wać nawet 10-krotny wzrost ryzyka zakrzepicy u kobiet otyłych [12,13]. Podobnie potwierdzono znaczący wzrost ryzyka u kobiet stosujących DTA w przypadku palaczek (bardziej znamienne powyżej 15. papierosów/dobę) szczególnie u kobiet powyżej 35. roku życia [6]. Należy stwierdzić, że istnieją silne dowody na to, iż: palenie tytoniu, wiek powyżej 35. lat, otyłość i występowanie wrodzonej trombofilii zwiększają istotnie ryzyko incydentów zakrzepicy u pacjentek stosujących dwuskładnikową antykoncepcję hormonalną.

RODZAJE I SKŁAD HORMONALNYCH ŚRODKÓW ANTYKONCEPCYJNYCH

Pierwsze dostępne na rynku dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne różniły się znacząco od preparatów stosowanych dzisiaj. Zawierały 100-150 µg etynyloestradolu (EE) lub mestranolu oraz gestageny I generacji o silnym działaniu androgennym, jak octan noretysteronu i noretindron. Preparaty te charakteryzowały się różnorodnymi działaniami ubocznymi, w tym istotnie zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i były gorzej tolerowane przez pacjentki. Dzisiejsze COCs zawierają etynyloestradol w znacznie niższych dawkach 10-50 µg (zazwyczaj 20-30 µg) lub naturalny estradiol oraz gestageny nowszych generacji. Do użytku wprowadzone zostały również środki podawane drogą parenteralną w postaci plastrów prze skórnych (EE i norelgestromin) i pierścieni dopochwowych (EE i etonogestrel). U kobiet, u których występują przeciwwskazania do podawania estrogenów można zastosować całą gamę środków zawierających jedynie komponentę gestagenową w postaci tabletek, implantów podskórnych, iniekcji domięśniowych i systemu wewnątrzmacicznego z lewonorgestremem.

Etynyloestradol jest estrogenem najczęściej stosowanych w DTA. Podany drogą doustną w 90% ulega absorpcji w górnej części przewodu pokarmowego. EE charakteryzuje się wolnym metabolizmem wątrobowym i długim okresem retencji w tkankach (okres półtrwania 6-30 godzin). EE wywiera znaczący wpływ na metabolizm wątrobowy. Jak wykazano etynyloestradol zwiększa syntezę białek, w tym osoczowych czynników krzepnięcia w wątrobie, zwiększając w ten sposób ryzyko zakrzepicy w układzie żylnym, wykazuje także niekorzystny efekt na profil lipidowy, obniża tolerancję glukozy i stymuluje syntezę angiotensynogenu [3,14].

Drugim estrogenem stosowanym w DTA jest estradiol, występujący obecnie w dwóch preparatach – czterofazowym zawierającym walerian estradiolu i dienogest oraz jednofazowym w skojarzeniu z octanem nomegestrolu. W odróżnieniu od EE estradiol charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania oraz mniejszym wpływem na metabolizm wątrobowy.

Zastosowane w DTA I generacji gestageny były pochodnymi testosteronu. Noretysteron i noretindron cechowała silna aktywność androgenowa oraz negatywny efekt zwiększający ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Kolejne generacje DTA miały cechować się silniejszą aktywnością progestagenną syntetycznych gestagenów, silnym efektem antygonadotropowym oraz zmniejszeniem efektu androgenowego. Do gestagenów stosowanych w drugiej generacji tabletek zalicza się norgestrel, norgestron i lewonorgestrel, a w trzeciej dezogestrel, gestoden i norgestimiat, przy czym przynależność tego ostatniego pozostaje w sferze dyskusji z uwagi na jego bioaktywność zbliżoną bardziej do lewonorgestrelu niż do pozostałych gestagenów z III generacji DTA. Tabletki antykoncepcyjne zawierające najnowszy syntetyczny gestagen – drospirenon, pochodną spironolaktonu, octan nomegestrolu oraz dienogest, klasyfikowane są jako IV generacja leków, lub jako tabletki „innej generacji”. Podobnie, poza wspomnianą klasyfikacją znajduje się octan cyproteronu. Większość progestagenów podawanych drogą doustną cechuje się dobrym wchłanianiem z przewodu pokarmowego i ulega efektowi I przejścia przez wątrobę [3,14].

Syntetyczne progestageny nie wykazują selektywnego działania na receptor progesteronowy, lecz w zależności od swojej budowy wyka-

zują również silne lub słabe powinowactwo do innych receptorów steroidowych – estrogenowego, androgenowego, glukokortykoidowego i mineralokortykoidowego przez co wywołują odpowiednie uboczne efekty biologiczne [14]. Powinowactwo gestagenów do receptorów steroidowych przedstawiono w tabeli 1.

RYZIKO ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ PRZY STOSOWANIU RÓŻNYCH HORMONALNYCH ŚRODKÓW ANTYKONCEPCYJNYCH

Udowodniono, iż stosowanie hormonalnych dwuskładnikowych preparatów antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Nadal jednak istnieją pewne kontrowersje dotyczące ryzyka poszczególnych preparatów z uwzględnieniem dawki etynyloestradiolu, rodzaju gestagenu i drogi podania. Przeprowadzone dotychczas metaanalizy oparte są na dużych badaniach kohortowych i badaniach kliniczno-kontrolnych, brak jest natomiast dużych prospektywnych badań randomizowanych. Wiąże się to z dużym zróżnicowaniem grup badanych, w których nie zawsze wyodrębniano grupy wysokiego ryzyka (np. kobiety otyłe, w wieku >35 lat), oraz zróżnicowaną wiarygodnością rozpoznania ŻChZZ z uwagi na brak potwierdzenia wszystkich przypadków w badaniach obrazowych i innych testach klinicznych. Ponadto należy stwierdzić, że rozpoznanie ŻChZZ nadal pozostaje rozpoznaniem rzadkim, dlatego badane grupy pacjentek muszą cechować się dużą liczebnością, aby uzyskać odpowiednią wiarygodność wyników.

Tab. 1. Powinowactwo poszczególnych gestagenów do receptorów steroidowych

	Progestagenna	Androgenna	Anty-androgenna	Anty-aldosteronowa	Glikokortykosteroidowa
Progesteron	+	-	+	+	+/-
Drospirenon	+	-	+	++	-
CPA	++	-	++	-	+
Dienogest	+	-	+	+	-
Dezogestrel	+	+/-	-	-	-
Gestoden	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	++	-	-	+/-
MPA	+	+	-	-	++
Noretisteron	+	++	-	-	-
Norgestimiat	+	+/-	-	-	-

WPŁYW DAWKI ESTROGENU NA RYZYKO ŻYŁNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

Od początków stosowania DTA dawka etynylloestradiolu uległa spektakularnemu obniżeniu z poziomu 100-150 ug do stosowanych obecnie standardowo 20-30 ug (10-35 ug). Stosowanie w DTA różnorodnych gestagenów utrudnia porównanie wpływu samej dawki EE na ryzyko zakrzepicy, istnieją jednakże silne dowody, że wysoka dawka EE zwiększa ryzyko ŻChZZ.

Dostępne metaanalizy zgodnie potwierdzają, iż zmniejszenie dawki EE do 50ug i niższej poskutkowało istotnym zmniejszeniem ryzyka ŻChZZ [2,6,15-17]. Dane dotyczące dalszego zmniejszania się ryzyka zakrzepicy wraz ze zmniejszaniem dawki EE są niejednoznaczne. Wyniki części dostępnych badań potwierdzają dalsze obniżenie ryzyka zakrzepicy przy obniżeniu stężenia EE. Zanotowano różnice pomiędzy preparatami zawierającymi 50 ug EE a 30ug EE [18], oraz 30 ug i 20 ug (MEGA study OR 0.8, 95% CI 0.5–1.2, [15], Lidegaard i wsp. 18% redukcja ryzyka [19].). Wyniki metaanalizy z bazy Cochrane z 2014 wykazały wyższe względne ryzyko ŻChZZ przy zastosowaniu preparatu 50 ug EE z LNG wobec preparatów 30 ug EE z LNG i 20 ug EE z LNG wynoszące odpowiednio RR 2,1 (95% CI, 1,4–3,2) i RR 2.3 (95% CI, 1,3–4,2). Istotne różnice pomiędzy dawkami 30 ug i 20 ug nie zostały odnotowane - RR 1,1 (95% CI, 0,7-1,7) [17]. Inne badania nie potwierdziły istotnych różnic w zmniejszeniu się ryzyka zakrzepicy przy zmniejszeniu dawki EE poniżej 50 ug [6,20].

WPŁYW RODZAJU GESTAGENU NA RYZYKO ŻYŁNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

Wpływ rodzaju gestagenu na ryzyko ŻChZZ poszczególnych generacji DTA stanowi pole szerokiej dyskusji od lat 90. XX wieku, kiedy stwierdzono wzrost odsetka epizodów zakrzepicy u pacjentek stosujących tabletki antykoncepcyjne III generacji. Wyniki tych badań zostały poddane w wątpliwość z uwagi na błędy metodologiczne i słabo scharakteryzowane grupy pacjentek pod kątem czynników ryzyka i długości przyjmowania leków [6]. Kolejne badania potwierdziły jednak pierwotną tezę o podwyższonym ryzyku zakrzepicy żyłnej w przypadku stosowania gestagenów III generacji - z wyłączeniem

norgestimatu, w porównaniu z lewonorgestrem [2,15, 19, 21-24].

W kolejnych latach porównaniu z poprzednimi generacjami poddano także nowe gestageny, jak drospirenon. Mimo wielkich nadziei pokładanych w tym leku większość badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych ponownie wykazała podwyższone ryzyko ŻChZZ w trakcie jego stosowania [15,19,24-26]. Między innymi Sidney w dużym badaniu kohortowym z uwzględnieniem czasu stosowania leku, wykazał ryzyko względne przy stosowaniu preparatów z drospirenonem w porównaniu z lewonorgestrem wynoszące HR 1,77, (CI 95% 1,33- 2,35). Część badań nie wykazała różnic pomiędzy preparatami zawierającymi drospirenon a DTA II generacji w odniesieniu do ryzyka ŻChZZ [27]. Najnowsze metaanalizy zgodnie i jednoznacznie wykazały niewielki, ale statystycznie istotny wzrost ryzyka ŻChZZ przy stosowaniu DTA III generacji lub drospirenonu w porównaniu z gestagenami II generacji [12,16,17,28].

Stegeman i wsp. w metaanalizie obejmującej 23 badania uzyskał wyniki wskazujące na 4. krotny wzrost ryzyka zakrzepicy przy stosowaniu DTA w porównaniu z kobietami nie stosującymi antykoncepcji hormonalnej. Ryzyko względne dla poszczególnych gestagenów wynosiło: dla norethindronu RR 3.2 (95% CI, 2.0–5.1), dla lewonorgestrelu RR 2.8 (2.0–4.1), a dla desogestrelu RR 3.8 (2.7–5.4) w porównaniu z grupą kontrolną – bez antykoncepcji [16]. Podobne wyniki uzyskano w metaanalizie z bazy Cochrane. Analiza 26. prac wykazała zwiększenie ryzyka zakrzepicy żyłnej o 50-80% większe w przypadku preparatów III generacji i drospirenonu w porównaniu z lewonorgestrem, przy tej samej dawce EE. Względne ryzyko przy porównaniu tych dwóch grup wynosiło RR 1,3 (95% CI 1,0-1,8), podczas gdy ogólne względne ryzyko ŻChZZ przy stosowaniu DTA w porównaniu z brakiem antykoncepcji wynosiło RR 3,5 (95% CI 2,9 – 4,3) [17].

Zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej związane ze stosowaniem nowych generacji gestagenów wydaje się być zgodne z biologicznymi właściwościami tych związków, związanymi z ich wpływem na parametry hemostazy. W połączeniu z EE nowe gestageny powodują zwiększenie oporności aktywowanego białka C (APC), ważnego markera ryzyka ŻChZZ, w większym stopniu niż gestageny II generacji [29]. Podobne wyniki uzyskano porównując stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), będącej pośrednim markerem ryzyka ŻChZZ. Wykazano wyższe stężenie SHBG wśród kobiet

stosujących DTA zawierające dezogestrel, drospirenon i octan cyproteronu w porównaniu z DTA z lewonorgestrellem [3,30].

Przedmiotem dyskusji pozostaje kwalifikacja norgestimatu do III generacji gestagenów. Badania kohortowe i kliniczno-kontrolne wykazały zwiększenie ryzyka zakrzepicy żyłnej w przypadku stosowania CHCs z norgestimatem w stosunku do grupy kontrolnej nie stosującej antykoncepcji hormonalnej OR 3,3 (95% CI 2,7-3,9) i jednocześnie brak istotnych różnic w stosunku do DTA z lewonorgestrellem OR 1,2 (95% CI 0,9 – 1,5) [2,15,20,21]. Wyniki te nie są jednak zgodne z biologicznymi właściwościami norgestimatu w kontekście zmian markerów hemostazy. W wielośrodkowym badaniu randomizowanym wykazano, że wszystkie DTA powodują wzrost aktywności czynników układu krzepnięcia i fibrynolizy. Wzrost aktywności APC po 6. cyklach stosowania DTA wynosiła w przypadku lewonorgestrelu 73,6%, a w przypadku norgestimatu 147,9% i była zbliżona do pozostałych gestagenów III generacji [31]. W kolejnej metaanalizie porównano średnie stężenie SHBG w surowicy przy zastosowaniu różnych DTA. DTA z norgestimatem i 35 ug EE porównano z tabletką zawierającą lewonorgestrel i 30 ug EE. Wyniki wynosiły odpowiednio 123,07 nmol/l (95% CI 72,62 – 173,1) i 22,08 nmol/l (95% CI 15,6 – 28,55) [32]. W jednej z metaanaliz stosunkowo niskie ryzyko ŻChZZ wykazano także przy zastosowaniu gestodenu z niskimi dawkami EE (20ug) w porównaniu z kobietami nie stosującymi antykoncepcji hormonalnej. Ryzyko względne wynoszące OR 2,2 (95% CI 1,4 -3,2) było porównywalne z DTA zawierającymi lewonorgestrel i istotnie niższe w porównaniu z DTA z gestodennem i wyższymi dawkami EE (30ug) [16]. Wyniki te nie są zgodne z wpływem gestodenu na parametry hemostazy, średnia oporność APC oraz średnie stężenia SHBG są w przypadku gestodenu porównywalne do innych progestagenów III generacji i istotnie wyższe niż w przypadku lewonorgestrelu [31,32]. Potwierdzenie dobrego profilu bezpieczeństwa niskodawkowej DTA z gestodennem wymaga dalszych badań.

Większość badań i metaanaliz wskazuje nieco wyższe ryzyko zakrzepicy przy stosowaniu DTA nowych generacji w porównaniu z preparatami z lewonorgestrellem [16,17,33], należy jednak zwrócić uwagę, iż ryzyko to nadal należy uważać za niskie. Nie można także wykluczyć, że częściowo za wskazane różnice odpowiedzialne mogą być niedoskonałości w metodologii przeprowadzonych badań, ponieważ nie dysponuje się badaniami randomizowanymi.

WPLYW DROGI PODANIA ZŁOŻONYCH HORMONALNYCH PREPARATÓW ANTYKONCEPCYJNYCH NA RYZYKO ŻYŁNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

Wśród złożonych hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych dostępne są obecnie oprócz tabletek doustnych, pierścien dopochwowy zawierający 11,7 mg etonogestrelu i 2,7 mg EE oraz plaster uwalniający hormony drogą transdermalną zawierający 6 mg norelgestrominu i 600 ug EE. W retrospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym na populacji duńskiej wykazano, iż stosowanie zarówno plastra, jak i pierścienia dopochwowego związane było ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej w porównaniu z grupą kontrolną nie stosującą antykoncepcji hormonalnej. Wyniki wynosiły odpowiednio 7.9 (95% CI 3.5-17.7) i 6.5 (95%CI 4.7-8.9). Preparaty podawane drogą parenteralną również w porównaniu z DTA II generacji z lewonorgestrellem wykazały wyższe ryzyko ŻChZZ wynoszące odpowiednio RR 2,3 (95%CI 1,0 – 5,2) oraz RR 1,9 (95% CI, 1,3 to 2,7) [34]. Podobne wnioski, wskazujące na zwiększone ryzyko zakrzepicy przy stosowaniu CHCs parenteralnych podaje metaanaliza Plu-Bureau [33]. Wyniki te nie były zbieżne z retrospektywnymi badaniami kohortowymi wykonanymi w Stanach Zjednoczonych, które nie wykazały istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka zakrzepicy żyłnej przy zastosowaniu plastra i pierścienia dopochwowego [26]. Także europejskie wielośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe nie wykazało różnic w przypadku stosowania pierścienia dopochwowego w porównaniu z DTA [35]. Kolejne badania kliniczno-kontrolne oceniające ryzyko związane z zastosowaniem plastra wykazały sprzeczne wyniki [36,37]. Wydaje się, że dysponujemy zbyt małym zasobem danych, które są ze sobą dodatkowo sprzeczne, aby wysunąć jednoznaczne wnioski dotyczące ryzyka ŻChZZ przy stosowaniu parenteralnych CHCs w porównaniu z DTA.

ZŁOŻONE HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE A RYZYKO ZAKRZEPICY TĘTNICZEJ

Zakrzepica naczyń tętniczych, występująca pod postacią zawału mięśnia sercowego i udaru niedokrwionego mózgu, występuje u młodych kobiet znacznie rzadziej niż zakrzepica żylna,

jednakże krótko- i długoterminowe konsekwencje powikłań tętniczych są często bardzo poważne i stanowią stan zagrożenia życia dla chorych. Wpływowi złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych na ryzyko zakrzepicy żylnych poświęcono wiele opracowań, publikacje dotyczące zakrzepicy tętnic są znacznie bardziej ograniczone i często podają sprzeczne wyniki. W ostatnim dużym retrospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym wśród populacji duńskiej stwierdzono wzrost względnego ryzyka udaru niedokrwiennego i zawału mięśnia sercowego u kobiet stosujących CHCs. Ryzyko w przypadku stosowania DTA z etynyloestradiolem w dawce 30-40ug wynosiło odpowiednio dla udaru niedokrwiennego RR 1,4 - 2,2 oraz dla zawału serca RR 1,33 - 2,28. Najniższe ryzyko zanotowano dla DTA zawierających norgestimat [RR 1,5 (95%CI 1,2 - 1,9) dla udaru RR 1,3 (95%CI 0,9 - 1,9) dla zawału] i octan cyproteronu [RR 1,4 (95%CI 0,97 - 2,03) dla udaru RR 1,5 (95%CI 0,8 - 2,6) dla zawału], a najwyższe dla noretindronu [RR 2,2 (95%CI 1,5 - 3,2) dla udaru RR 2,3 (95%CI 1,3 - 3,9) dla zawału] i dezogestrelu [RR 2,2 (95%CI 1,8 - 2,7) dla udaru RR 2,1 (95%CI 1,5 - 2,8) dla zawału], różnice te nie były jednak istotne statystycznie. W grupie pacjentek stosujących niższe dawki EE (20ug) obliczono ryzyko względne, w porównaniu z kobietami nie stosującymi antykoncepcji hormonalnej, odpowiednio dla preparatów z dezogestrem RR 1,53 (95% CI 1,26-1,87) dla udaru niedokrwiennego i RR 1,55 (95% CI 1,13-2,13) dla zawału, a dla preparatu z drospironem RR 0,88 (95% CI 0,22-3,53) dla udaru oraz brak zawału serca w tej grupie pacjentek. W przypadku preparatów podawanych drogą parenteralną obliczono ryzyko da udaru niedokrwiennego RR 3,15 (95% CI 0,79-12,6) w przypadku plastrów i RR 2,49 (95% CI 1,41-4,41) w przypadku pierścienia dopochwowego [38]. Podobne wyniki świadczące o wpływie dawki EE na zwiększenie ryzyka zakrzepic naczyń tętniczych, niezależnie od typu komponenty gestagenowej przedstawili autorzy dużego badania kohortowego przeprowadzonego na populacji francuskiej [39].

REKOMENDACJE

Ryzyko wystąpienia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej jest najsilniejszą determinantą określającą profil bezpieczeństwa złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, wpływającą na wynik stosunku korzyści/ryzyko u poszczególnych pacjentek

Na podstawie dzisiejszej wiedzy, został przyjęty ogólny pogląd, iż u pacjentek z grupy ryzyka wystąpienia estrogenozależnej zakrzepicy żylnych brak jest bezpiecznej formy stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych bez względu na dawkę, rodzaj gestagenu czy drogę podania leku i środki te są przeciwwskazane.

Jakkolwiek fakt zwiększenia ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej w wyniku stosowania złożonych hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych jest dobrze znany, ocena różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami wymaga dalszych badań. Wątpliwości te odzwierciedlają rekomendacje wdrażane przez towarzystwa naukowe w różnych krajach, które wykazują znaczne rozbieżności.

Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (ASRM) pod koniec 2016 roku opublikowało rekomendację, w których zaleca stosowanie wszystkich dostępnych obecnie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek, u których jest to postępowanie klinicznie właściwe, po wykluczeniu przeciwwskazań. Rekomendacje te wskazują na niskie ogólne ryzyko zakrzepicy u młodych zdrowych kobiet stosujących CHCs, niewielkie różnice pomiędzy poszczególnymi dostępnymi obecnie preparatami oraz brak silnych badań z randomizacją, które te różnice mogłyby w sposób wiarygodny potwierdzić [6].

Odmienne stanowisko w 2013 roku przyjęła Francuska Agencja Regulacji Leków (ANSM). Według jej zaleceń złożone hormonalne środki antykoncepcyjne późniejszych generacji nie powinny nigdy być stosowane, jako leki I rzutu, a tylko w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przy wcześniejszej próbie stosowania DTA II generacji. We Francji zaobserwowano znamienny wzrost użycia DTA II generacji przy jednoczesnym spadku stosowania DTA III generacji [3].

Lidegaard na podstawie dużych badań przeprowadzonych w populacji duńskiej w swojej opinii eksperckiej zaleca odmienne postępowanie w zależności od wieku. U pacjentek młodych, poniżej 35 roku życia, jako leki I rzutu zaleca DTA II generacji, w dalszej kolejności wkładkę z lewonorgestremem i DTA III i IV generacji. U pacjentek powyżej 35. roku życia, jako antykoncepcję I rzutu zaleca wkładkę z lewonorgestremem, a następnie DTA II generacji i metody niehormonalne, nie zaleca w tej grupie pacjentek tabletek późniejszych generacji.

Stosowanie złożonych preparatów hormonalnych to obecnie najbardziej skuteczna i najczęściej stosowana forma antykoncepcji. Przy

właściwej selekcji pacjentek i regularnej kontroli w trakcie przyjmowania COCs są to również środki bezpieczne, przy których stosowaniu korzyści znacznie przewyższają ryzyko. Wiedza na temat bezpieczeństwa COCs cały czas ewaluje, dlatego na podstawie nowych informacji warto modyfikować standardy postępowania, chociaż nie wypracowano, jak dotąd uniwersal-

nych rekomendacji akceptowanych przez wszystkich ekspertów. W świetle dzisiejszej wiedzy wydaje się, że dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne zawierające niskie dawki etynyloestradiolu oraz lewonorgestrel lub norgestimat mają nieco bardziej korzystny profil bezpieczeństwa w stosunku do tabletek nowszych generacji, choć różnice te są niewielkie.

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692–699.
2. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study. 2001–9. *BMJ* 2011;343: d6423.
3. Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *Eur J Endocrinol* 2014;171:R221–R230.
4. Kamel H, Navi BB, Sriram N et al. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370:1307–15.
5. Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion Number 540: Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. *Obstet Gynecol* 2012;120:1239–42.
6. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; https://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Practice_Committee_Guidelines/Combined_hormonal_contraception_VTE-pdfnoprint.pdf
7. Suissa S, Blais L, Spitzer WO et al. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1997;56:141–6.
8. Cushman M, Tsai AW, White RH et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *ARAm J Med.* 2004 Jul 1;117(1):19–25.
9. Bergendal A, Persson I, Odeberg J et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol* 2014; 124:600–9.
10. Price DT, Ridker PM, Factor V. Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997;127:895–903.
11. Jack BW, Atrash H, Coonrod DV et al. The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:S266–79.
12. Lidegaard O, Milsom I, Geirsson RT et al. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:769–78.
13. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL et al. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:265–74.
14. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;27:13–24.
15. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP et al. 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.
16. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5298.
17. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;CD010813.
18. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991;132–7.
19. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
20. Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:580–90.
21. Jick SS, Kaye JA, Russmann S et al. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception* 2006;73:566–70.
22. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131–4.
23. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QR-research and CPRD databases. *BMJ* 2015;350:h2135.
24. 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.
25. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011;183:E1319–25.
26. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2013;87:93–100.
27. Dinger J, Assmann A, Mohner S et al. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;36:123–9.
28. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:7–29.
29. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood* 2004;103:927–933.
30. Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost* 2012;10:992–997.

31. Oral contraceptive and hemostasis study group. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception* 2003;67:173–185.
 32. Zimmerman Y, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ et al. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:76–105.
 33. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J et al. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:25–34.
 34. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
 35. Dinger J, Mohner S, Heinemann K. Cardiovascular risk associated with the use of an etonogestrel-containing vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2013;122: 800–8.
 36. Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK et al. Postmarketing study of ORTHO EVRA and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. *Contraception* 2010;81:16–21.
 37. Cole JA, Norman H, Doherty M et al. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007;109:339–46.
 38. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012 Jun 14;366(24):2257-66.
 39. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study *BMJ* 2016; 353:i2002.
-