

Skrócenie okresu przerwy w przyjmowaniu hormonów

Shortening the hormone-free interval

© GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO 1 (11) 2009

Artykuł poglądowy/Review article

RADHIKA D. RIBLE, DANIEL R. MISHELL JR

Wydział Położnictwa i Ginekologii, Keck School of Medicine,
Uniwersytet Południowej Kalifornii, Los Angeles, CA, USA

Adres do korespondencji/Address for correspondence
r.rible@gmail.com

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	2012/1877
Tabele/Tables	0
Ryciny/Figures	5
Piśmiennictwo/References	25

Translated and reprinted by permission of the Medical Forum International. The article was originally published under the English title, „Shortening the hormone-free interval,” by Radhika D. Rible & Daniel R. Mishell Jr in the issue Gynaecology Forum Vol. 13, No. 2, 2008. Copyright © 2008 by Medical Forum International.

Accepted: 17.02.09

Published: 10.03.09

WSTĘP

Złożone doustne preparaty antykoncepcyjne (COC) stanowią metodę antykoncepcyjną, która jest najczęściej stosowana przez kobiety w Stanach Zjednoczonych. Od momentu wprowadzenia na rynek preparatów COC w 1960 roku, ponad 80% kobiet w Stanach Zjednoczonych, urodzonych po 1945 roku, stosowało preparaty COC w pewnym momencie swojego życia [1]. Od 1960 roku wprowadzono do obrotu kilkadziesiąt różnych preparatów COC zawierających różne ilości i rodzaje składników estrogenowych i progestagenowych oraz stosowanych w różnych schematach dawkowania. Niestety, pomimo popularności preparatów COC, odsetek przypadków przerywania ich stosowania w pierwszym roku wynosi w przybliżeniu 33-50%, natomiast odsetek przypadków nieplanowanej ciąży, odnotowanych podczas stosowania tych preparatów, w ciągu ostatnich dwudziestu lat nie zmienił się w widoczny sposób. Oszacowano, że w przypadku populacji amerykańskiej odsetek

INTRODUCTION

Combined oral contraceptives (COCs) are the method of contraception used most frequently by women in the United States. Since their introduction in 1960, more than 80% of women in the United States born after 1945 have used COCs at some time in their lives [1]. Since 1960, dozens of different COC formulations with varied amounts and types of estrogen and progestogen components and different dosing regimens have been marketed. Unfortunately, despite the popularity of COCs, discontinuation rates at 1 year are approximately 33–50% and unintended pregnancy rates with their use have not changed appreciably over the past two decades. In the US population it has been estimated that the pregnancy rate with typical use of COCs is 8% at the end of 1 year, but with perfect use the pregnancy rate is less than 1% [2, 3].

przypadków ciąży przy przeciętnym stosowaniu preparatów COC wynosi po upływie 1 roku 8%, natomiast w przypadku właściwego stosowania tych preparatów odsetek przypadków ciąży wynosi poniżej 1% [2, 3].

WADY PREPARATÓW COC STOSOWANYCH W SCHEMACIE 21/7

Pomimo tego, że comiesięczne krwawienie z odstawienia nie wynika z żadnej potrzeby biologicznej, pierwotne schematy dawkowania preparatów COC zaprojektowano w taki sposób, aby obejmowały 21 dni przyjmowania hormonów oraz 7-dniową przerwę bez ich stosowania (schemat 21/7), co miało powodować występowanie co miesiąc krwawień z odstawienia. Przed udostępnieniem szybkich, immunologicznych testów ciążyowych, ten comiesięczny epizod krwawienia służył kobiecie jako sygnał, że nie zaszła w ciążę. Początkowe formuły preparatów COC zawierały wysokie dawki estrogeny (50 µg etynyloestradolu) i progestagenu, które powodowały skuteczną supresję aktywności osi podwzgórze-przysadka-jajnik podczas ich stosowania, jak również podczas 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu hormonów [4]. Na *wykresie 1* przedstawiono ciągłą supresję hormonu folikulotropowego (FSH) i luteinizującego (LH) oraz estradiolu i progesteronu w ciągu całego okresu przerwy w przyjmowaniu hormonów, u kobiet stosujących wysokodawkowe preparaty COC przez 21 dni. Preparaty te zawierające duże dawki hormonów steroidowych powodowały występowanie działań niepożądanych zarówno o łagodnym, jak i ciężkim nasileniu, które obejmowały zwiększone ryzyko zakrzepicy tętniczej i żylniej, jak również częściej występujące objawy: nudności, bolesność piersi, zatrzymywanie płynów w organizmie oraz zmiany nastroju. Te ostatnie działania uboczne o łagodniejszym przebiegu sprawiały, że wiele kobiet przedwcześnie przerywało stosowanie preparatów COC.

W ciągu kolejnych kilkudziesięciu lat, opracowano różne nowe progestageny charakteryzujące się silniejszym działaniem. Dawki mestranolu, a następnie etynyloestradolu, zmniejszono stopniowo z 150 µg na 20–35 µg. Dzięki obniżeniu dawki hormonu steroidowego ograniczono częstość występowania i stopień nasilenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem większych dawek estrogeny.

Mniejsze dawki progestagenów oraz dawka etynyloestradolu wynosząca 20 µg również zapewniają skuteczną ochronę przed ciążą, ale w porównaniu z większymi dawkami zostają szybciej wyeliminowane z organizmu podczas przerwy w przyjmowaniu hormonów. Półokres trwania steroidów antykoncepcyjnych pozostaje niezmienny, jednakże w przypadku schematów wykorzystujących mniejsze dawki, hormony steroidowe zostają wyeliminowane z krążenia w ciągu 2–3 dni, a przysadka mózgowa zaczyna wydzielać coraz większe ilości FSH w ciągu pozostałych dni okresu bez przyjmowania hormonów [5], jak przedstawiono na *wykresie 2*.

DISADVANTAGES OF A 21/7 COC REGIMEN

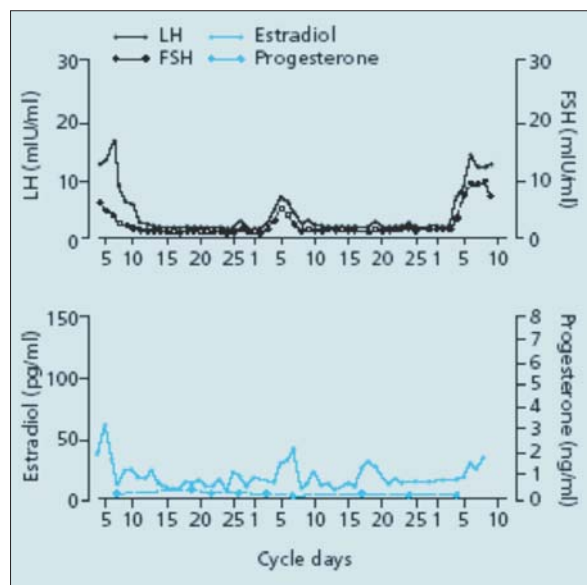
Although monthly withdrawal bleeding is not based on a biological need, the original COC regimens were designed with 21 days of hormones followed by a 7-day hormone-free interval (21/7 regimen) to cause withdrawal bleeding to occur each month. Before rapid immunological pregnancy tests became available, this monthly bleeding episode served as a signal to the user that she was not pregnant. These original COC formulations contained high doses of estrogen (50 µg ethinylestradiol) and progestogen that resulted in effective hypothalamic-pituitary-ovarian suppression during their intake as well as during the 7-day hormone-free interval [4]. Figure 1 demonstrates the continued suppression of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) as well as that of estradiol and progesterone during the entire hormone-free interval in women ingesting a high-dose COC for 21 days. These high-steroid-dose formulations caused both mild and severe side effects that included an increased risk of arterial and venous thrombosis, as well as the more common nausea, breast tenderness, fluid retention and mood changes. The latter, less severe, side effects caused premature discontinuation of the COCs by many women.

Over the next few decades, different and more potent progestogens became available and doses of mestranol and then ethinylestradiol were gradually reduced from 150 µg to 20–35 µg. This decrease in steroid dose reduced the frequency and severity of side effects associated with the higher doses of estrogen. While effective for pregnancy prevention, both lower doses of progestogens and 20 µg ethinylestradiol are cleared more rapidly during the hormone-free interval compared with higher doses. Although the half-life of the contraceptive steroids is unchanged, with lower dose regimens these steroids are cleared from the circulation in 2–3 days and the pituitary begins to secrete gradually increasing amounts of FSH during the remainder of the hormone-free interval [5], as demonstrated in Figure 2.

W konsekwencji, w przypadku 25-90% cykli u kobiet stosujących niskodawkowe preparaty COC, w okresie przerwy w przyjmowaniu hormonów następuje pobudzenie aktywności jajników i rozwój pęcherzyków jajnikowych [6-9]. Szeroki zakres oszacowanego odsetka przypadków dojrzewania pęcherzyków jajnikowych jest najprawdopodobniej wynikiem zastosowania różnych metod wykrywania aktywności jajników.

Wzrost stężenia FSH pobudza rozwój pęcherzyków jajnikowych i produkcję endogennego estradiolu. Rosnący poziom endogennego estradiolu związany jest z kolei ze wzrostem częstości występowania powszechnych działań niepożądanych estrogenu, w tym: nudności, bolesności piersi, zatrzymywania płynów w organizmie, zmian nastroju i bólów głowy. Dzięki wykorzystaniu w badaniach dzienniczek do notowania codziennych objawów, wykazano, że powyższe zmiany, łącznie z bólem w okolicy miednicy, występowały częściej podczas przerwy w przyjmowaniu hormonów w przypadku kobiet stosujących preparaty COC w schemacie 21/7, niż w okresie przyjmowania aktywnych tabletek [10]. Po wznowieniu dawkowania aktywnych tabletek zawierających hormony, FSH ulega supresji i dalszy rozwój pęcherzyków jajnikowych zostaje wstrzymany. Następnie, zmniejsza się stężenie estradiolu, co może prowadzić do nieoczekiwanego krwawienia z macicy, szczególnie w przypadku kobiet stosujących preparaty COC zawierające 20 µg etynyloestradiolu.

Oprócz wywoływania działań niepożądanych odczuwanych podczas przerwy w przyjmowaniu hormo-

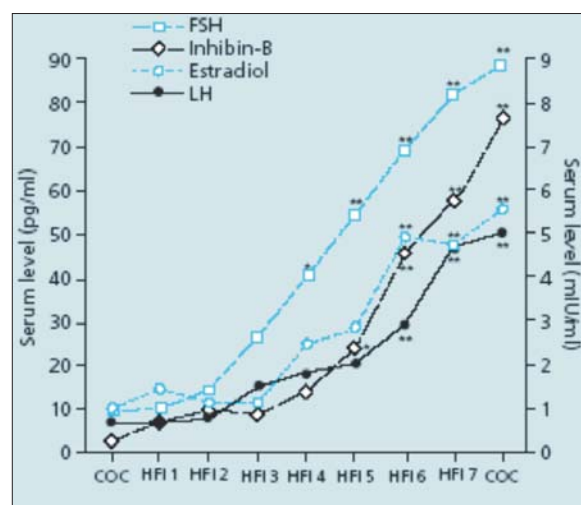


Wykres 1. Stężenie FSH, LH, estradiolu i progesteronu w surowicy krwi u kobiety w trakcie i po zakończeniu doustnego podawania preparatu COC w schemacie 21/7, zawierającego 50 µg etynyloestradiolu. Opracowano na podstawie [4].

Figure 1. Serum FSH, LH, estradiol and progesterone levels in a subject during and after oral administration of a 21/7 COC regimen containing 50 µg ethinylestradiol. Adapted from [4].

Consequently, ovarian stimulation and follicular development occur during the hormone-free interval in 25–90% of cycles of women using low-dose COCs [6–9]. The broad range in frequency of estimated follicular development is likely to be secondary to the different methods used for detection.

The increase in FSH stimulates ovarian follicular growth and endogenous estradiol production. Rising levels of endogenous estradiol, in turn, are associated with an increased incidence of the common side effects of estrogen including nausea, breast tenderness, fluid retention, mood changes and headache. With the use of daily diaries, these changes, as well as pelvic pain, have each been shown to occur more frequently during the hormone-free interval of women ingesting 21/7 COC formulations than during active pill intake [10]. With resumption of active hormone pills, FSH is suppressed and further follicular development is halted. Subsequently, estradiol levels decrease, which may result in unscheduled uterine bleeding, especially among women using COCs containing 20 µg ethinylestradiol.



Wykres 2. Średnie stężenie FSH, inhibiny B, estradiolu i LH w surowicy krwi u 12 kobiet w okresie przerwy w przyjmowaniu hormonów (HFI) w przypadku stosowania preparatu COC zawierającego 3 mg drospirenonu i 30 µg etynyloestradiolu w schemacie 21/7. *p < 0,05, **p < 0,01 w porównaniu z wynikami wyjściowymi. Opracowano na podstawie [5].

Figure 2. Mean levels of serum FSH, inhibin B, estradiol and LH in 12 subjects during the hormone-free interval (HFI) in a 21/7 regimen with a COC containing 3 mg drospirenone and 30 µg ethinylestradiol.

*p < 0,05, **p < 0,01 vs. baseline. Adapted from [5].

nów, zwiększony rozwój pęcherzyków jajnikowych może również przyczynić się do zmniejszenia skuteczności niskodawkowych preparatów COC. Badania wykazały, że doustne preparaty antykoncepcyjne zawierające 20 µg etynyloestradiolu mogą, w porównaniu z preparatami zawierającymi 30 µg etynyloestradiolu, w mniejszym stopniu ograniczać dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych [11]. Jednakże, w kontrolowanych warunkach klinicznych powyższe schematy dawkowania charakteryzują się podobną skutecznością w zapobieganiu ciąży, a odsetek niepowodzenia metody wynosi w przybliżeniu 1% w przypadku większości preparatów COC [12, 13]. Tymczasem w rzeczywistości, w sytuacji przeciętnego stosowania preparatów COC, kobiety zapominają o przyjęciu tabletek najczęściej na początku cyklu, co przyczynia się – przynajmniej częściowo – do większego odsetka przypadków niepowodzenia metody w pierwszym roku przeciętnego stosowania niskodawkowych preparatów COC [3]. W randomizowanym, otwartym badaniu, przeprowadzonym przez zespół badawczy Creinin et al. [14], upozorowano pominięcie tabletek na początku cyklu poprzez celowe przedłużenie przerwy w przyjmowaniu hormonów z 7 na 9 dni. W porównaniu z kobietami stosującymi tabletki zawierające 35 µg etynyloestradiolu, u uczestniczek badania przyjmujących tabletki zawierające 20 µg etynyloestradiolu nastąpił większy wzrost poziomu progesteronu w surowicy krwi oraz wzrosła aktywność lutealna, co sugeruje zwiększone ryzyko owulacji w przypadku pominięcia tabletek na początku cyklu w przypadku stosowania preparatu zawierającego 20 µg etynyloestradiolu, w porównaniu z większymi dawkami tego hormonu.

KORZYŚCI ZWIĄZANE Z KRÓTSZĄ PRZERWĄ W PRZYJMOWANIU HORMONÓW

Dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych i aktywność endogennych hormonów

Krótsza przerwa w przyjmowaniu hormonów, trwająca 3-4 dni, zapewnia wiele korzyści i zmniejsza częstość występowania działań ubocznych, które odnotowywane są powszechnie w przypadku tradycyjnych schematów dawkowania 21/7. Te udoskonalenia są przede wszystkim wynikiem ograniczenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych oraz syntezy endogennych hormonów steroidowych w jajnikach.

„Krótsza przerwa w przyjmowaniu hormonów, trwająca 3-4 dni, zapewnia wiele korzyści i zmniejsza częstość występowania działań ubocznych, które odnotowywane są powszechnie w przypadku tradycyjnych schematów dawkowania 21/7.”

W pierwszych badaniach dotyczących preparatu COC zawierającego 75 µg gestodenu i 20 µg etynyloestradiolu, stosowanego w dwóch różnych schematach, porównano stopień aktywności pęcherzyków jajnikowych w przypadku stosowania schematu 21/7 oraz schematu obejmującego 23 dni przyjmowania hormo-

In addition to adverse effects experienced during the hormone-free interval, increased follicular development also has potential implications for decreased effectiveness of low-dose COCs. Studies have shown that oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol may have a less suppressive effect on follicular development than those containing 30 µg ethinylestradiol [11], but that in controlled clinical settings these regimens are similarly effective in preventing pregnancy and have a failure rate of approximately 1% for most COCs [12, 13]. In real-world, typical-use situations, however, women miss pills most frequently at the beginning of a cycle, which contributes, at least partially, to the higher typical-use first year failure rate among low-dose COCs [3]. In a randomized, open-label study, Creinin et al. [14] simulated missing pills at the start of a cycle by intentionally extending the hormone-free interval from 7 to 9 days. When compared with users of a 35 µg ethinylestradiol pill, women taking a 20 µg ethinylestradiol pill had greater increases in serum progesterone and increased luteal activity, suggesting an increased risk of ovulation if women miss pills at the beginning of a cycle with 20 µg ethinylestradiol formulations compared with higher doses.

BENEFITS OF A SHORTENED HORMONE-FREE INTERVAL

Follicular development and endogenous hormone activity

A shortened hormone-free interval of 3–4 days provides many benefits and reduces the frequency of side effects that commonly occur with traditional 21/7 regimens. These improvements are primarily attributable to decreased follicular development and endogenous ovarian steroid synthesis.

“A shortened hormone-free interval of 3–4 days provides many benefits and reduces the frequency of side effects that commonly occur with traditional 21/7 regimens.”

In the earliest studies of a COC formulation of 75 µg gestodene and 20 µg ethinylestradiol used in two different regimens, the incidence of follicular activity was compared between a 21/7 regimen and one using 23 days of hormones and a 5-day hormone-free interval (23/5 regimen). The 23/5 regimen was associated with greater suppression of ovarian activity than the 21/7 regimen, documented by lower serum estradiol levels and less residual follicular activity on ultrasound visualization of the ovaries during the hormone-free interval [15]. Sullivan et al. [16] and Willis et al. [5] found similar results comparing 60 µg gestodene/ 15 µg ethinylestradiol with 3 mg drospirenone/ 30 µg ethinylestradiol, respectively, in 21/7 regimens vs. regimens containing 24 days of active hormone and a 4-day hormone-free interval (24/4 regimen) (Figure 3). The addition of 10 µg ethinylestradiol for use on days 22–26 of a 150 µg desogestrel/20 µg ethinylestradiol for-

nów oraz 5-dniową przerwę w ich stosowaniu (schemat 23/5). Schemat 23/5 związany był z większą supresją aktywności jajników, niż schemat 21/7, co ilustrował obniżony poziom estradiolu w surowicy krwi oraz mniejsza szczytkowa aktywność pęcherzyków jajnikowych widoczna w badaniu USG jajników w okresie przerwy w przyjmowaniu hormonów [15]. Dwa zespoły badawcze, Sullivan et al. [16] i Willis et al. [5], uzyskały podobne wyniki, porównując preparat zawierający 60 µg gestodenu/15 µg etynyloestradiolu z preparatem zawierającym 3 mg drospirenonu/30 µg etynyloestradiolu, stosowane – odpowiednio – w schemacie 21/7 oraz w schemacie obejmującym 24 dni przyjmowania aktywnych hormonów oraz 4-dniową przerwę w ich stosowaniu (schemat 24/4) (wykres 3). Wykazano również, że dodanie 10 µg etynyloestradiolu w okresie od 22. do 26. dnia w przypadku stosowania preparatu zawierającego 150 µg desogestrelu/20 µg etynyloestradiolu ograniczało dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych [17].

Przebadano szereg schematów dawkowania preparatów antykoncepcyjnych, jednakże jedynie dwa schematy 24/4, tj. preparat zawierający 3 mg drospirenonu/20 µg etynyloestradiolu (Yaz®) oraz preparat zawierający 1 mg octanu noretyndronu/20 µg etynyloestradiolu (Loestrin 24 Fe®), zostały zatwierdzone przez organy nadzorcze i są obecnie dostępne w Stanach Zjednoczonych. W najnowszych badaniach oceniono preparat zawierający 3 mg drospirenonu/20 µg etynyloestradiolu w schemacie 24/4 w porównaniu ze schematem 21/7. W przypadku schematu 24/4 stwierdzono, że średnia wielkość pęcherzyka jajnikowego była mniejsza, a poziom estradiolu – obniżony w okresie przerwy

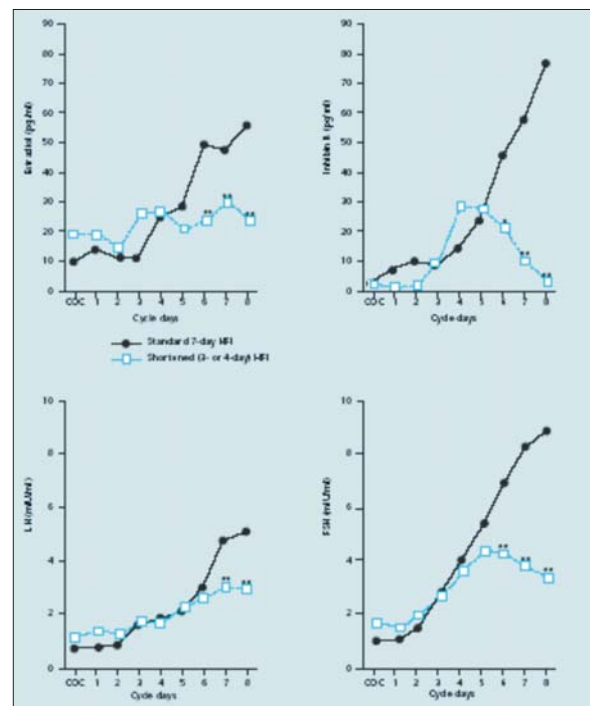
mulation has also been shown to decrease follicular development [17].

While a range of regimens has been studied, two 24/4 contraceptive regimens, 3 mg drospirenone/20 µg ethinylestradiol (Yaz®) and 1 mg norethindrone acetate/20 µg ethinylestradiol (Loestrin 24 Fe®), have regulatory approval and are currently available in the United States. Recently, a 3 mg drospirenone/20 µg ethinylestradiol formulation was compared when used in a 24/4 and a 21/7 regimen. The 24/4 regimen had both a smaller mean follicular size as well as decreased levels of estradiol during the hormone-free interval compared with the 21/7 regimen of the same formulation [18]. In the same study, the effect of missed doses was simulated by skipping the first three pills of the subsequent cycle and there were significantly more ovulations with use of the 21/7 than with the 24/4 regimen (4 vs. 1) (Figure 4).

“The addition of 10 µg ethinylestradiol during the hormone-free interval has been shown to decrease unscheduled bleeding days.”

Wykres 3. Stężenie estradiolu, inhibiny B, FSH i LH w surowicy krwi w przypadku stosowania preparatu COC zawierającego 3 mg drospirenonu i 30 µg etynyloestradiolu w schemacie 21/7 w porównaniu ze schematem 24/4. Dzień 0 jest ostatnim dniem stosowania preparatu COC dla wszystkich grup. W przypadku 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu hormonów (HFI), dni 1-7 oznaczają dni bez stosowania hormonów, natomiast 8. dzień jest pierwszym dniem stosowania preparatu COC w kolejnym cyklu. W przypadku 3- lub 4-dniowej HFI, dni 1-3 lub 1-4 oznaczają odpowiednio dni bez stosowania hormonów, natomiast kolejne dni stanowią pierwsze dni stosowania preparatu COC w kolejnym cyklu. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ wskazują dni, podczas których poziom hormonów jajnikowych (górne wykresy) lub poziom gonadotropin (dolne wykresy) różni się u pacjentek między cyklami. Opracowano na podstawie [5].

Figure 3. Serum estradiol, inhibin B, FSH and LH compared between a 21/7 and a 24/4 regimen containing 3 mg drospirenone and 30 µg ethinylestradiol. Day 0 is the last day of COC use for all groups. In the 7-day hormone-free interval (HFI), days 1–7 represent hormone-free days, with day 8 representing the first day of COC use in the next cycle. In the 3- or 4-day HFI, days 1–3 or 1–4, respectively, represent hormone-free days, with the remaining days representing the first days of COC use in the next cycle. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ indicate days where ovarian hormones (top panels) or gonadotropin levels (bottom panels) differ within patients between cycles. Adapted from [5].



w przyjmowaniu hormonów, w porównaniu ze schematem 21/7 dla tego samego preparatu [18]. W tym samym badaniu upozorowano efekt pominięcia dawek preparatu poprzez celowe opuszczenie pierwszych trzech tabletek w kolejnym cyklu; odnotowano znacząco więcej przypadków owulacji przy stosowaniu schematu 21/7 w porównaniu ze schematem 24/4 (4 vs. 1) (wykres 4).

„Wykazano, że dodanie 10 µg etynyloestradiolu w okresie przerwy w przyjmowaniu hormonów zmniejsza liczbę dni nieoczekiwanego krwawienia.”

Schematy krwawienia

Oczekiwane krwawienia z odstawienia nadal występują zazwyczaj w przypadku schematów 24/4. Większa supresja hormonów w przypadku stosowania preparatu zawierającego 1 mg octanu noretynodronu/20 µg etynyloestradiolu w schemacie 24/4 jest związana z lepszym profilem krwawień, niż podawanie tego samego preparatu w schemacie 21/7. Schemat 24/4 charakteryzuje się nie tylko mniejszą liczbą dni oczekiwanego krwawienia, ale również mniejszą liczbą epizodów nieoczekiwanego krwawienia, w porównaniu ze schematem 21/7 [19, 20]. Wykazano, że dodanie 10 µg etynyloestradiolu w okresie przerwy w przyjmowaniu hormonów w przypadku innych schematów dawkowania spowodowało zmniejszenie liczby dni nieoczekiwanego krwawienia w porównaniu ze schematem 21/7 dla takiego samego preparatu, ale bez podawania dodatkowego estrogenu [17, 21].

Krótsza przerwa w przyjmowaniu hormonów oraz preparaty COC zawierające drospirenon

Oba dostępne na rynku schematy 24/4 zawierające 20 µg etynyloestradiolu skutecznie hamują dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych, jednakże preparat zawierający drospirenon przynosi dodatkową korzyść w postaci działania antyandrogennego i antymineralokortykoidowego. W Stanach Zjednoczonych preparat ten został zatwierdzony nie tylko jako jedna z metod antykoncepcji doustnej, ale również został zarejestrowany przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia

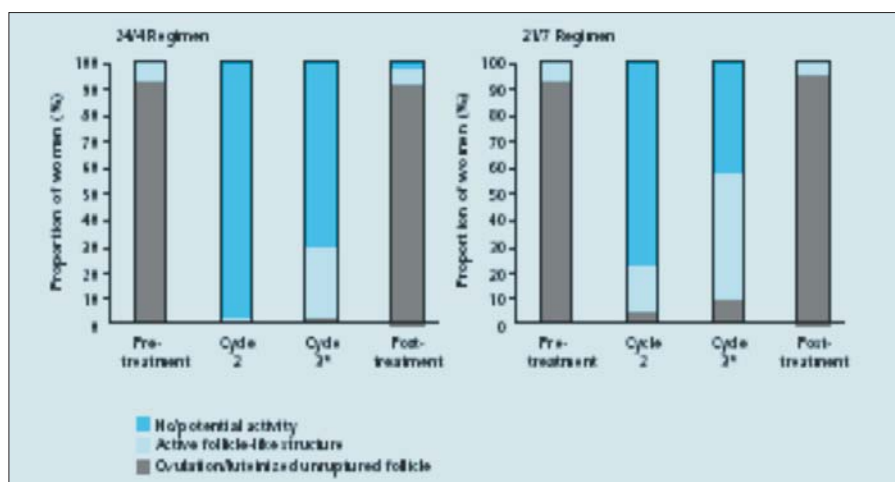
Bleeding patterns

Scheduled withdrawal bleeding still usually occurs with 24/4 regimens. Greater hormonal suppression with a 24/4 regimen of 1 mg norethindrone acetate/20 µg ethinylestradiol has a significantly better bleeding profile than a 21/7 regimen with the same formulation. This 24/4 regimen has not only fewer scheduled bleeding days but also fewer unscheduled bleeding episodes than the 21/7 regimen [19, 20]. The addition of 10 µg ethinylestradiol during the hormone-free interval with other regimens has been shown to decrease unscheduled bleeding days compared with a 21/7 regimen with the same formulation but without the extra estrogen [17, 21].

Shortened hormone-free interval and drospirenone-containing COCs

While both available 24/4 20 µg ethinylestradiol regimens are effective for suppression of follicular development, the drospirenone-containing regimen has the added benefit of both antiandrogenic and antimineralocorticoid effects. In the United States this regimen is not only approved for oral contraception but is also approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) as well as moderate to severe acne in women choosing to use oral contraception. When compared with placebo, in a doubleblind clinical trial of 449 women with PMDD, a 24/4 regimen was associated with a greater decrease in daily reported symptom scores in comparison with placebo [22]. A 21/7 regimen with the same dose of drospirenone and 30 µg ethinylestradiol given in a 21/7 regimen did not have a statistically significant reduction in premenstrual symptoms and PMDD symptoms [23]. The combination of the antimineralocorticoid effect and decreased follicular development during the hormone-free interval results in improvement in both the mood and physical symptoms associated with PMDD.

Wykres 4. Zahamowanie owulacji w przypadku stosowania preparatu COC zawierającego 3 mg drospirenonu i 20 µg etynyloestradiolu w schemacie 21/7 w porównaniu ze schematem 24/4. *Na początku 3. cyklu, pierwsze trzy aktywne tabletki zastąpiono przez placebo w każdej grupie. Opracowano na podstawie [18]. **Figure 4.** Ovulation inhibition in a 21/7 vs. a 24/4 regimen of a COC containing 3 mg drospirenone and 20 µg ethinylestradiol. *At the beginning of cycle 3, the first three active pills in each group were replaced with placebo. Adapted from [18].



przedmiesiączkowego zespołu dysforycznego (PMDD) oraz umiarkowanej lub ciężkiej postaci trądziku u kobiet, które chcą stosować doustną antykoncepcję. W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 449 kobiet z PMDD stosowanie schematu 24/4 spowodowało większy spadek w zakresie oceny nasilenia objawów codziennych w porównaniu z placebo [22]. Stosowanie takiej samej dawki drospirenonu i 30 µg etynyloestradiolu w schemacie 21/7 nie spowodowało statystycznie znaczącego zmniejszenia objawów przedmiesiączkowych ani objawów PMDD [23]. Działanie antymineralokortykoidowe w połączeniu z ograniczonym rozwojem pęcherzyków jajnikowych w okresie przerwy w przyjmowaniu hormonów przynosi poprawę w zakresie objawów psychicznych i fizycznych związanych z PMDD.

„W Stanach Zjednoczonych preparat zawierający drospirenon stosowany w schemacie 24/4 został zatwierdzony nie tylko jako metoda antykoncepcyjna, ale również został zarejestrowany przez FDA do leczenia PMDD oraz umiarkowanej lub ciężkiej postaci trądziku u kobiet, które chcą stosować doustną antykoncepcję.”

Dzięki długiemu półokresowi trwania drospirenonu, jego właściwości utrzymują się także w okresie przerwy w przyjmowaniu hormonów (wykres 5). Połączenie comiesięcznej, krótszej przerwy w przyjmowaniu hormonów z formułą zawierającą 3 mg drospirenonu/20 µg etynyloestradiolu powinno ograniczyć wiele objawów niepożądanych, występujących podczas przerwy w przyjmowaniu hormonów u kobiet stosujących preparaty COC w schemacie 21/7, poprzez supresję gonadotropin i syntezy endogenego estradiolu [10]. Schemat dawkowania preparatu antykoncepcyjnego, który ogranicza do minimum występowanie nieoczekiwanego krwawienia, całkowitą liczbę dni krwawienia, obrzęki, zmiany nastroju, nudności i bolesność piersi, prawdopodobnie zmniejszy odsetek przypadków pominięcia tabletek i przzerwania stosowania antykoncepcji, a w konsekwencji zapewni bardziej niezawodną ochronę antykoncepcyjną i większą skuteczność w przypadku przeciętnego stosowania preparatu.

„Schemat dawkowania preparatu antykoncepcyjnego, który ogranicza do minimum występowanie nieoczekiwanego krwawienia, całkowitą liczbę dni krwawienia, obrzęki, zmiany nastroju, nudności i bolesność piersi, prawdopodobnie zmniejszy odsetek przypadków pominięcia tabletek i przzerwania stosowania antykoncepcji, a w konsekwencji zapewni bardziej niezawodną ochronę antykoncepcyjną.”

Kwestie dotyczące bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa i profil zdarzeń niepożądanych w przypadku obu zatwierdzonych schematów 24/4 jest porównywalny z profilem innych preparatów COC. Pomimo tego, że z upływem czasu całkowita dawka hormonów jest większa w przypadku schematu 24/4, niż 21/7, zastosowany progestagen i estrogen są szybko eliminowane z organizmu. Nie badano specyficznie

“In the United States the 24/4 drospirenone-containing regimen is not only approved for contraception but is also approved by the FDA for the treatment of PMDD as well as moderate to severe acne in women choosing to use oral contraception.”

Due to its long half-life, drospirenone extends its properties into the hormone-free interval (Figure 5). The combination of a monthly shortened hormone-free interval with a formulation containing 3 mg drospirenone and 20 µg ethinylestradiol should reduce many of the adverse symptoms experienced during the hormone-free interval by women taking COCs in a 21/7 regimen by suppressing gonadotropins and endogenous estradiol synthesis [10]. A contraceptive regimen that minimizes unscheduled bleeding, total bleeding days, bloating, mood changes, nausea and breast tenderness is likely to be accompanied by fewer missed pills, a lower discontinuation rate and, subsequently, more reliable contraceptive use and greater effectiveness with typical use.

“A contraceptive regimen that minimizes unscheduled bleeding, total bleeding days, bloating, mood changes, nausea and breast tenderness is likely to be accompanied by fewer missed pills, a lower discontinuation rate and, subsequently, more reliable contraceptive use.”

Safety concerns

The safety profiles and adverse event profiles are comparable between the two approved 24/4 regimens and other COCs. Although the total dosage of hormones is greater over time between the 24/4 and 21/7 regimens, the progestogen and estrogens used are cleared rapidly and, while serum levels of ethinylestradiol have not been specifically studied with these two regimens, there is unlikely to be any increased risk of thrombosis or adverse effects on lipid metabolism or hemostatic markers from 24/4 regimens, as 24 days of a 20 µg ethinylestradiol formulation provides less total estrogen ingestion than 21-day use of a 30 µg ethinylestradiol formulation [24]. Extended and continuous regimens have also been shown to have no significant effect on endometrial thickness or on the incidence of endometrial hyperplasia [25].

“24 days of a 20 µg ethinylestradiol formulation provides less total estrogen ingestion than 21-day use of a 30 µg ethinylestradiol formulation.”

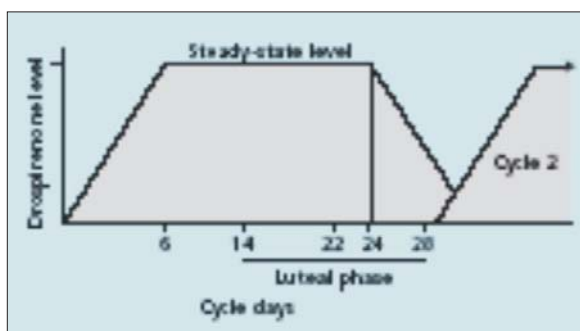
poziomu etynyloestradiolu w surowicy krwi w przypadku powyższych dwóch schematów, jednakże prawdopodobieństwo zwiększonego ryzyka zakrzepicy lub niekorzystnego wpływu na gospodarkę lipidową lub markery hemostatyczne w przypadku schematu 24/4 jest niewielkie, gdyż całkowita dawka estrogenu przyjęta w wyniku stosowania przez 24 dni preparatu zawierającego 20 µg etynyloestradiolu jest mniejsza od całkowitej dawki estrogenu przyjętej w wyniku stosowania przez 21 dni preparatu zawierającego 30 µg etynyloestradiolu [24]. Ponadto wykazano, że przedłużone lub ciągłe schematy dawkowania nie mają znaczącego wpływu na grubość śluzówki macicy, ani na częstość występowania rozrostu endometrium [25].

„Całkowita dawka estrogenu przyjęta w wyniku stosowania przez 24 dni preparatu zawierającego 20 µg etynyloestradiolu jest mniejsza od całkowitej dawki estrogenu przyjętej w wyniku stosowania przez 21 dni preparatu zawierającego 30 µg etynyloestradiolu.”

WNIOSKI

Skrócenie przerwy w przyjmowaniu hormonów w przypadku niskodawkowych preparatów COC zapewnia racjonalny mechanizm umożliwiający zwiększenie do maksimum korzyści płynących ze stosowania preparatów COC, przy jednoczesnym ograniczeniu do minimum częstości epizodów nieoczekiwanego krwawienia, które występują powszechnie w przypadku innych przedłużonych lub ciągłych schematów dawkowania. Dodatkowo, przewidywalne oczekiwane krwawienia z odstawienia stanowią dla kobiety gwarancję, że nie zaszła w ciążę, choć w porównaniu ze schematem 21/7 łączna liczba dni krwawienia jest jeszcze mniejsza. Ponadto, w przypadku wielu kobiet, u których podczas przerwy w przyjmowaniu hormonów występują objawy związane ze wzrostem aktywności endogennych hormonów, skrócenie okresu bez zażywania hormonów może zapewnić schemat przyjmowania tabletek antykoncepcyjnych, który zwiększy prawdopodobieństwo kontynuowania tej metody antykoncepcji oraz jej skutecznego stosowania do ochrony przed niechcianą ciążą.

„Przewidywalne oczekiwane krwawienia z odstawienia stanowią dla kobiety gwarancję, że nie zaszła w ciążę, choć w porównaniu ze schematem 21/7 łączna liczba dni krwawienia jest jeszcze mniejsza.”



CONCLUSIONS

Shortening the hormone-free interval with lower dose COCs provides a rational mechanism for maximizing the benefits of COC regimens while minimizing the frequency of days with unscheduled bleeding that are common with other extended and continuous regimens. Additionally, predictable scheduled withdrawal bleeding provides reassurance to a woman that she is not pregnant while still decreasing the total amount of bleeding days when compared with 21/7 regimens. Moreover, for the many women who experience symptoms related to increases in endogenous hormonal activity during the hormone-free interval, providing fewer hormone-free days will give them a contraceptive regimen they will be more likely to continue and use effectively for pregnancy prevention.

Wykres 5. Dawkowanie drospirenonu w schemacie 24/4 powoduje wydłużenie jego działania, obejmując okres przerwy w przyjmowaniu hormonów.

Figure 5. Dosing with drospirenone in a 24/4 regimen extends its properties into the hormone-free interval.

Piśmiennictwo / References:

1. **Blackburn RD, Cunkelman A, Zlidar VM.** Oral contraceptives – an update. *Popul Rep A* 2000; 28(1): 1–16, 25–32.
2. **Potter LS.** Oral contraceptive compliance and its role in the effectiveness of the method. In: Cramer JA, Spilker B, eds. *Patient compliance in medical practice and clinical trials.* New York: Raven Press, 1991; 195–207.
3. **Trussell J, Vaughan B.** Contraceptive failure, method-related discontinuation and resumption of use: results from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1999; 31: 64–72, 93.
4. **Brenner PM, Mishell DR Jr, Stanczyk FZ, et al.** Serum levels of d-norgestrel, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol, and progesterone in women during and following ingestion of combination oral contraceptives containing dlnorgestrel. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 133.
5. **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): 100–3.
6. **Baerwald A, Olatunbosun O, Pierson R.** Ovarian follicular development is initiated during the hormone-free interval of oral contraceptive use. *Contraception* 2004; 70: 371–7.
7. **Jain J, Ota F, Mishell D Jr.** Comparison of ovarian follicular activity during treatment with a monthly injectable contraceptive and a low-dose oral contraceptive. *Contraception* 2000; 61: 195–8.
8. **Grimes DA, Godwin AJ, Rubin A, et al.** Ovulation and follicular development associated with three low-dose oral contraceptives: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 29–34.
9. **Coney P, DelConte A.** The effects on ovarian activity of a monophasic oral contraceptive with 100 µg levonorgestrel and 20 µg ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (5 part 2): 53–8.
10. **Sulak P, Scow R, Preece C, et al.** Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 261–6.
11. **Van Heusden A, Fauser B.** Activity of the pituitary-ovarian axis in the pill-free interval during use of low-dose combined oral contraceptives. *Contraception* 1999; 59: 237–43.
12. **Bannemerschult R, Hanker JP, Wunsch C et al.** A multicenter, uncontrolled clinical investigation of the contraceptive efficacy, cycle control, and safety of a new low-dose oral contraceptive containing 20 µg ethinyl estradiol and 100 µg levonorgestrel over six treatment cycles. *Contraception* 1997; 56: 285–90.
13. **Hite RC, Bannemerschult R, Fox-Kuchenbecker P, et al.** Large observational trial of a new low-dose oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 100 µg levonorgestrel (Miranova®) in Germany. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 7–13.
14. **Creinin M, Lippman J, Eder S, et al.** The effect of extending the pill-free interval on follicular activity: triphasic norgestimate/35 µg ethinyl estradiol versus monophasic levonorgestrel/20 µg ethinyl estradiol. *Contraception* 2002; 66: 147–52.
15. **Spona J, Elstien M, Feichtinger W, et al.** Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 1996; 54(2): 71–7.
16. **Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M.** Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 µg) and ethinyl estradiol (15 µg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 1999; 72: 115–20.
17. **Killick SR, Fitzgerald C, Davis A.** Ovarian activity in women taking an oral contraceptive containing 20 microg ethinyl estradiol and 150 microg desogestrel: effects of low estrogen doses during the hormone-free interval. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1): S18–24.
18. **Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J.** Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception* 2008; In press.
19. **Nakajima S, Archer D, Ellman H.** Efficacy and safety of a new 24-day oral contraceptive regimen of norethindrone acetate 1 mg/ethinyl estradiol 20 µg (Loestrin 24 Fe®). *Contraception* 2007; 75: 16–22.
20. **Bachman G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, et al.** Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004; 70: 191–8.
21. **Vree ML, Schmidt J.** A large observational clinical evaluation of a desogestrel-containing combiphase oral contraceptive in Germany. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6(2): 108–14.
22. **Yonkers K, Brown C, Pearlstein T, et al.** Efficacy of a new lowdose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 106(3): 492–501.
23. **Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, et al.** Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Women's Health Gend Based Med* 2001; 10: 561–9.
24. **Klipping C, Marr J.** Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 20 µg combined with either drospirenone or desogestrel on lipids, hemostatic parameters and carbohydrate metabolism. *Contraception* 2005; 71: 409–16.
25. **Anderson FD, Hait H, Hsiu J, et al.** Endometrial microstructure after long-term use of a 91-day extended-cycle oral contraceptive regimen. *Contraception* 2005; 71: 55–9.