

© Forum Położnictwa i Ginekologii



**Zastosowanie
niskodawkowej
antykoncepcji
z lewonorgestrelem**

Publikacja ukazała się dzięki wsparciu firmy Polpharma





Forum Położnictwa i Ginekologii

WYDAWCA

Forum Media Polska Sp. z o.o.
ul. Polska 13, 60-595 Poznań



PREZES ZARZĄDU

Magdalena Balanicka

DYREKTOR WYDAWNICZY

Radosław Lewandowski

REDAKCJA

Monika Przybysz
monika.przybysz@forum-media.pl

REDAKTOR PROWADZĄCY

prof. dr hab. n. med Violetta Skrzypulec-Plinta

REDAKTOR NAUKOWY

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Drosdzol-Cop



JUNIOR PRODUCT MANAGER

Anna Krupa
anna.krupa@forum-media.pl

KOORDYNATOR WYDAWNICZY

Jakub Sawicki

NADZÓR GRAFICZNY

Agnieszka Szulc

BIURO REKLAMY

Monika Sikorska
tel.: 61 66 83 115, 502237925

OBSŁUGA KLIENTA I PRENUMERATA

e-mail: bok@forum-media.pl
tel. 61 66 55 800
fax 61 66 55 888

PROJEKT GRAFICZNY/DTP

Yezioro

REDAKCJA JĘZYKOWA I KOREKTA

Katarzyna Rutkowska

DRUK

Poligrafia Janusz Nowak

SERWIS ZDJĘCIOWY

Dreamstime

Bibliografia do publikowanych artykułów
dostępna w redakcji wydawnictwa.

Bieżące informacje o czasopiśmie dostępne
na stronie: www.forumginekologii.pl

Zastosowanie niskodawkowej antykoncepcji z lewonorgestrel

The use of low-dose contraception with levonorgestrel

Autorzy

lek. Amanda Robek, prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta,
prof. dr hab. n. med. Agnieszka Drosdzol-Cop
Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

Authors

Amanda Robek, M.D., Professor Violetta Skrzypulec-Plinta, M.D., Ph.D.,
Professor Agnieszka Drosdzol-Cop, M.D., Ph.D..
Department of Women's Health, Faculty of Health Sciences, Medical University
of Silesia in Katowice

Słowa kluczowe

antykoncepcja, cukrzyca, lewonorgestrel

Keywords

contraception, diabetes, levonorgestrel

Streszczenie

Doustna antykoncepcja dwuskładnikowa to najpopularniejsza hormonalna metoda regulacji płodności. Ponad 50 lat doświadczeń zaowocowało redukcją działań niepożądanych i możliwością indywidualizacji terapii. Niskodawkowa antykoncepcja z lewonorgestrel charakteryzuje się niewielkim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, wysoką skutecznością działania i szeregiem korzyści pozaantykoncepcyjnych. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego może być stosowana również u kobiet z cukrzycą.

Abstract

Combined oral contraception is the most common hormonal method of fertility regulation. Over 50 years of experience resulted in the reduction of side effects and the possibility of individualization of therapy. Low-dose contraception with levonorgestrel is characterized by low risk of thromboembolic complications, high efficacy and a range of non-contraceptive benefits. According to the recommendations of the Polish Diabetes Association, it can also be used in women with diabetes.

Pierwsza tabletka antykoncepcyjna została dopuszczona do użytku w Stanach Zjednoczonych w roku 1960. Pod nazwą Enovid® kryło się połączenie 5 mg norethynodrelu i 75 µg mestranolu. Choć tej historycznej kombinacji nie można było odmówić skuteczności, została wycofana wiele lat temu, głównie z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych. Poszukiwania idealnego antykoncepcyjnego środka hormonalnego zaowocowały syntezą wielu pochodnych estrogenowych i progestagenowych, a obecnie wachlarz preparatów obejmuje kilkadziesiąt pozycji. Nie zawsze jednak to, co najnowsze, jest najlepsze. Lewonorgestrel (LNG) – wciąż najpowszechniej stosowany progestagen – może pochwalić się ponadpółwiecznym stażem na rynku farmaceutycznym. W połączeniu z nie więcej niż 35 µg etynyloestradolu (EE) stanowi obecnie złoty środek pomiędzy skutecznością a profilem bezpieczeństwa antykoncepcji hormonalnej [1, 2].

KORZYŚCI PŁYNĄCE Z REDUKCJI DAWEK ESTROGENÓW

Doświadczenia kliniczne i chęć poprawy bezpieczeństwa skutkowały stopniową redukcją dawek EE w dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej (*combined oral contraception* – COC) i promocją takich preparatów jako obarczonych mniejszym ryzykiem powikłań. Obecnie oferowane są kompozycje z niską (20–30 µg) czy nawet ultraniską (15 µg) zawartością etynyloestradolu i wydaje się, że ryzyko wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego zmniejsza się wraz z dawką hormonu.

W dużym badaniu kohortowym oceniono bezpieczeństwo COC w zależności od zawartości EE. Na podstawie badanej grupy obliczono, że względne ryzyko dla kobiet stosujących antykoncepcję z 20 µg EE zamiast 30–40 µg wynosi:

- 0,82 dla udaru niedokrwiennego,
- 0,75 dla zatorowości płucnej,
- 0,56 w przypadku zawału mięśnia sercowego [3].

Inną korzyścią płynącą z redukcji dawki estrogenów jest znamienne zmniejszenie dolegliwości związanych z ich stosowaniem: nudności, tkliwości piersi, wzmożonej retencji płynów i obrzęków. W zamian u części pacjentek „niedobór” estrogenów może prowadzić jednak do acyklicznych krwawień z dróg rodnych [4, 5].

Co ważne, zmniejszenie dawki EE nie wpływa na skuteczność antykoncepcyjną. W badaniach preparatu zawierającego 100 µg LNG i 20 µg EE średnie poziomy hormonu luteinizującego (*luteinizing hormone* – LH), hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone* – FSH), 17β-estradolu i progesteronu pozostawały na stałym, niskim poziomie podczas całej obserwacji. W trakcie terapii nie odnotowano owulacji, nie doszło również do nieplanowanych ciąż i istotnych powikłań. Po zaprzestaniu przyjmowania preparatu do powrotu owulacji u większości badanych doszło już w następnym cyklu miesięcznym, natomiast subiektywna i obiektywna tolerancja takiej kompozycji hormonalnej została uznana za dobrą [6].

Preparaty z niższą dawką estrogenów pozostają skuteczne w redukcji objawów zespołu napięcia

Tab. 1. Zmiany w lipidogramie u zdrowych kobiet w zależności od dawki COC [9]

	100 µg LNG/20 µg EE	150 µg LNG/30 µg EE
Trójglicerydy całkowite	+32%	+46%
Cholesterol całkowity	+1%	+7%
Apolipoproteina B	+21%	+29%
LDL	+7%	+17%
HDL	–5%	–11%
Apolipoproteina E	–23%	–14%

przedmiesiączkowego, bolesnego miesiączkowania, także bolesności u kobiet z endometriozą. W tym schorzeniu wpływają również na zmniejszenie objętości guzów endometrialnych i mogą być stosowane w celu kontroli schorzenia. Zmniejszają ponadto obfitość krwawień i redukują ryzyko anemizacji [7, 8].

Szarnagl i wsp. porównywali natomiast wpływ na profil lipidowy COC zawierającej 150 µg LNG/30 µg EE z preparatem zawierającym 100 µg LNG/20 µg EE. W opisanym badaniu nie było znamiennej różnicy w zakresie zmian w metabolizmie lipoprotein między dwiema grupami terapeutycznymi, a pacjentki stosujące preparat z niższymi dawkami prezentowały nieznacznie lepszy profil lipidowy (tab. 1). Wpływ dwóch kombinacji EE i LNG na lipoproteiny bogate w trójglicerydy wydawał się mniej wyraźny niż preparatów zawierających progestageny trzeciej generacji. Według autorów mało prawdopodobne jest, aby zmiany w metabolizmie lipoprotein wywołane przez badane preparaty zmieniły ryzyko przyszłej choroby sercowo-naczyniowej w klinicznie istotny sposób [9].

LEWONORGESTREL

Lewonorgestrel należy do syntetycznych gestagenów drugiej generacji i jest obecny na rynku farmaceutycznym już ponad pół wieku. W tym czasie ugruntował swoją rolę jako skuteczna i bezpieczna komponenta progestagenna nie tylko tabletek antykoncepcyjnych, ale i plastrów, wkładek wewnątrzmacicznych, antykoncepcji awaryjnej czy hormonalnej terapii menopauzalnej. Tak szerokie zastosowanie LNG nierozdzielnie łączy się z ogromem badań klinicznych i pozwala wysnuć tezę, że jest to jeden z najlepiej przebadanych syntetycznych progestagenów. Ta pochodna 19-OH nortestosteronu charakteryzuje się ponad 90-procentową biodostępnością i nie jest poddawana efektowi pierwszego przejścia, uzyskując maksymalne stężenia w surowicy w 2 h od przyjęcia doustnego. Prócz standardowego działania progestagennej substancja wykazuje również agonizm wobec receptorów androgenowych. Lewonorgestrel jest przekształcany w wątrobie do nieczynnych metabolitów, a następnie wydalany z organizmu w niemal równych ilo-

ściach z moczem i kałem. Jego metabolizm opiera się na CYP3A4, może więc wchodzić w interakcje ze sporą grupą leków, również będących substratami dla tego enzymu [10].

Wykazano, że nie tylko w mniejszym stopniu niż progestageny trzeciej generacji wpływa na gospodarkę lipidową, ale jest też substancją o niższym potencjale trombogennym. W dużym badaniu kohortowym oceniano ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących COC z różnymi rodzajami gestagenów. Po dostosowaniu dawki estrogenu pozostałe preparaty wiązały się ze statystycznie istotnie wyższym względnym ryzykiem zatorowości płucnej w porównaniu do LNG:

- desogestrel 2,16 (1,93 do 2,41),
- gestoden 1,63 (1,34 do 1,97) [3, 9, 11].

Działanie androgenne LNG nie jest obojętne dla organizmu. Kobiety z racji profilu hormonalnego należą do grupy o wyższym ryzyku wystąpienia lekozależnego wydłużenia odstępu QT i wtórnych, groźnych dla życia zaburzeń rytmu takich jak torsade de pointes. Wiadomym jest, że androgeny działają protekcyjnie i redukują

Preparaty z niższą dawką estrogenów pozostają skuteczne w redukcji objawów zespołu napięcia przedmiesiączkowego, bolesnego miesiączkowania, także bolesności u kobiet z endometriozą. W tym schorzeniu wpływają również na zmniejszenie objętości guzów endometrialnych i mogą być stosowane w celu kontroli schorzenia.

Lewonorgestrel należy do syntetycznych gestagenów drugiej generacji i jest obecny na rynku farmaceutycznym już ponad pół wieku. W tym czasie ugruntował swoją rolę jako skuteczna i bezpieczna komponenta progestagenna nie tylko tabletek antykoncepcyjnych, ale i plastrów, wkładek wewnątrzmacicznych, antykoncepcji awaryjnej czy hormonalnej terapii menopauzalnej.

prawdopodobieństwo takich zdarzeń. Salem i wsp. zbadał wpływ różnych gestagenów na indukowane sotalolem wydłużenie odstępu QT. W badanej grupie LNG w najmniejszym stopniu zaburzał repolaryzację komórek. Obserwacja wymaga dalszych badań, jednak wydaje się, że LNG może być właściwym wyborem u pacjentek z wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca. [12]

Lewonorgestrel jako agonista receptorów androgenowych hipotetycznie może nasilać trądzik i hirsutyzm. Kompozycja z etynyloestradiolem wykazuje jednak przeciwne właściwości – poprawia profil hormonalny i redukując pulę androgenów, zmniejsza objawy hiperandrogenizmu. W badaniu klinicznym z randomizacją na grupie niemal 400 kobiet uzyskano istotną redukcję zmian trądzikowych twarzy o umiarkowanym nasileniu wśród pacjentek stosujących COC z 100 µg LNG i 20 µg EE przez 6 cykli [13].

DLA KOGO NISKODAWKOWA ANTYKONCEPCJA Z LEWONORGESTRELEM

Każde włączenie antykoncepcji hormonalnej powinno opierać się na indywidualnych preferencjach i być

poprzedzone dokładnym wywiadem i badaniem, a także rozmową edukacyjną z pacjentką. Istnieje spora grupa bezwzględnych przeciwwskazań, które wykluczają włączenie COC. Należą do nich aktywna lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, wrodzone mutacje układu krzepnięcia (np. niedobory białek C, S, mutacja czynnika V Leiden), obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, ciąża i karmienie piersią, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny mózgu, nieuregulowane nadciśnienie tętnicze, powikłane wady zastawek serca, nowotwory piersi lub wątroby, zrekompenzowana marskość wątroby, powikłana cukrzyca, okres okołoperacyjny z długotrwałym unieruchomieniem oraz migreny z aurą.

Tym niemniej niskodawkowa antykoncepcja z LNG, głównie przez swój profil bezpieczeństwa, może być polecana wszystkim pacjentkom, u których nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do COC. Zredukowana dawka EE wydaje się właściwym wyborem szczególnie u obficie miesiączkujących dziewczynek – nie jako metoda antykoncepcyjna, a terapeutyczna.

Kolejną grupą, która może odnieść szczególne korzyści, są kobiety w okresie okołomenopauzalnym. Redukcja dawki estrogenów znacząco obniżyła ryzyko powikłań, utrzymując szereg pozytywnych, pozaantykoncepcyjnych efektów i wysoką skuteczność działania – indeks Pearl dla COC wśród kobiet powyżej 35. roku życia wynosi 0,23 [14].

Już w 1989 r. *Food and Drug Administration* (FDA) przyznało, że korzyści płynące ze stosowania COC u zdrowych, niepalących kobiet po 40. roku życia mogą przewyższać potencjalne ryzyko. W 2016 r. także *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) wydało rekomendacje, w których potwierdziło bezpieczeństwo stosowania COC wśród kobiet po 40. roku życia, z wyłączeniem pacjentek otyłych, palących papierosy, z nadciśnieniem tętniczym lub chorobami układu krążenia [15].

W badaniu oceniającym ryzyko wystąpienia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u kobiet po 40. roku życia wykazano wyższość preparatu z LNG w porównaniu do gestodenu lub desogestrelu. Antykoncepcja z LNG wiązała się średnio z 2 incyden-

tami ŻChZZ na 10 000 kobiet, natomiast z gestodemem/desogestrelem 3–5 na 10 000 kobiet rocznie [16].

Do niewątpliwych dodatkowych korzyści ze stosowania COC w tej grupie wiekowej pacjentek należy redukcja objawów wypadowych, takich jak uderzenia gorąca, zlewne poty czy zaburzenia emocjonalne. W badaniach z niskodawkowym preparatem zawierającym 20 µg EE i 150 mg dezogestrelu uzyskano spadek nasilenia dolegliwości wazomotorycznych o 48%, objawów somatycznych o 32% i objawów depresyjnych o 24% [17].

ANTYKONCEPCJA DLA PACJENTEK Z CUKRZYCĄ

Kolejną grupą pacjentek, której należy poświęcić szczególnie dużo troski, są kobiety z cukrzycą. Świadomość choroby i związane z nią ograniczenia mogą w istotny sposób wpływać na ich samopoczucie i jakość życia, również życia seksualnego. Rola lekarza powinna obejmować merytoryczne wsparcie i dobór właściwej metody antykoncepcyjnej, co ułatwi zaspokajanie potrzeb seksualnych, umożliwi odpowiednie zaplanowanie ciąży i zredukuje ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u matki i jej potomstwa. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2018 roku dla kobiet chorujących na cukrzycę zalecane są metody barierowe i antykoncepcja doustna. Ta druga jest zarezerwowana dla pacjentek:

- ze wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI) < 30 kg/m²,
- niepalących tytoniu,
- z dobrze wyrównaną cukrzycą.

Przed każdym włączeniem antykoncepcji hormonalnej, szczególnie w przypadku obecności powikłań naczyniowych, lekarz jest zobowiązany do oceny stosunku ryzyka do potencjalnych korzyści. W terapii COC preferowane są preparaty estrogenowo-progesteronowe o zawartości EE poniżej 35 µg w połączeniu z LNG lub noretysteronem. Taka kompozycja ma niewielki wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową, których zachwianie może nasilić chorobę podstawową [18].

Niskodawkowa dwuskładnikowa tabletki antykoncepcyjna z LNG jest szczególnie ceniona za istotnie niższe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do innych preparatów. W mniejszym stopniu wpływa na gospodarkę lipidową i jest obciążona mniejszym nasileniem działań ubocznych, które mogą prowadzić do zaprzestania terapii.

PODSUMOWANIE

Niskodawkowa dwuskładnikowa tabletki antykoncepcyjna z LNG jest szczególnie ceniona za istotnie niższe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do innych preparatów. W mniejszym stopniu wpływa na gospodarkę lipidową i jest obciążona mniejszym nasileniem działań ubocznych, które mogą prowadzić do zaprzestania terapii. Jest w pełni skuteczna i wykazuje szereg korzyści pozaantykoncepcyjnych, takich jak redukcja dolegliwości bólowych, obfitości miesięczek czy objawów związanych z endometriozą. Obawy przed androgennym działaniem LNG wydają się nieuzasadnione – preparaty z LNG istotnie redukują zmiany trądzikowe, ponadto mogą być właściwym wyborem u kobiet z predyspozycją do komorowych zaburzeń rytmu serca. Jako bezpieczna opcja terapeutyczna mogą być stosowane u dziewcząt z obfitymi miesiączkami, chroniąc je przed nadmierną anemizacją. U kobiet w okresie okołomenopauzalnym skutecznie redukują objawy wypadowe. Również PTD zaleca taką kompozycję antykoncepcyjną jako jedną z niewielu możliwych do zastosowania u kobiet z cukrzycą, co tylko potwierdza bezpieczeństwo niskodawkowej dwuskładnikowej antykoncepcji z LNG.

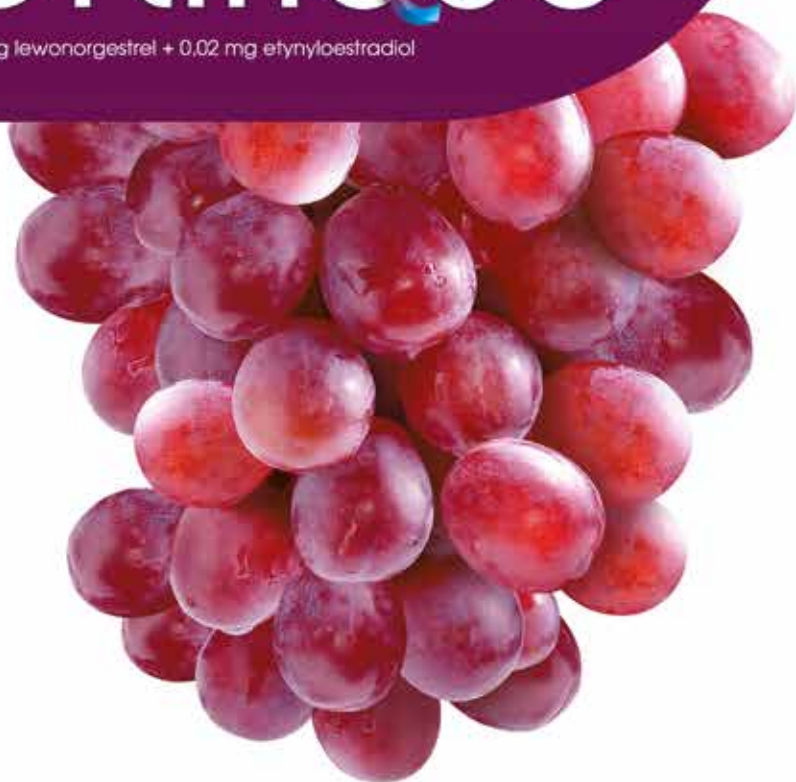
PIŚMIENNICTWO

1. Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 (2): 12–8.
2. Stewart M., Black K. Choosing a combined oral contraceptive pill. *Aust Prescr.* 2015; 38 (1): 6–11.
3. Weill A., Dalichampt M., Raguideau F. i wsp. 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.
4. Darney P.D. OC practice guidelines: minimizing side effects. *Int J Fertil Womens Med.* 1997; Suppl 1: 158–69.
5. Rosenberg M.J., Meyers A., Roy V. Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 µg and 35 µg estrogen preparations. *Contraception* 1999; 60 (6): 321–329.
6. Spona J., Feichtinger W., Kindermann C. i wsp. Inhibition of ovulation by an oral contraceptive containing 100 micrograms levonorgestrel in combination with 20 micrograms ethinylestradiol. *Contraception.* 1996; 54 (5): 299–304.
7. Harada T., Momoeda M., Terakawa N. i wsp. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *FertilSteril.* 2011; 95 (6): 1928–31.
8. Harada T., Momoeda M., Taketani Y. i wsp. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *FertilSteril.* 2008; 90 (5): 1583–8.
9. Scharnagl H., Petersen G., Nauck M. i wsp. Double-blind, randomized study comparing the effects of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol (20 microg or 30 microg) and levonorgestrel (100 microg or 150 microg) on lipoprotein metabolism. *Contraception.* 2004; 69 (2): 105–13.
10. Levonorgestrel. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=13 109, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13109>.
11. Cagnacci A.. Hormonal contraception: venous and arterial disease. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017; 22 (3): 191–199.
12. Salem J.E., Dureau P., Bachelot A. i wsp. Association of Oral Contraceptives With Drug-Induced QT Interval Prolongation in Healthy Nonmenopausal Women. *JAMA Cardiol.* 2018; 3 (9): 877–882.
13. Leyden J., Shalita A., Hordinsky M. i wsp. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2002; 47 (3): 399–409.
14. Guillebaud J. Antykoncepcja – pytania i odpowiedzi. *MedPrakt, Kraków* 2005: 1–18.
15. Cho M. Use of Combined Oral Contraceptives in Perimenopausal Women; *Chonnam Med J.* 2018; 54 (3): 153–158.
16. Pertyński T., Stachowiak M. Niskodawkowa, dwuskładnikowa doustna antykoncepcja u kobiet w okresie pre- i okołomenopauzalnym. *Przegl Menop* 2006; 4: 257–264.
17. Blumel J.E., Castelo-Branco C., Binfa L. i wsp. A scheme of combined oral contraceptives for women more than 40 years old. *Menopause* 2001; 8: 286–9.
18. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt* 2018; 4 (1): 60–64.

Orlifique®

Orlifique

0,1 mg lewonorgestrel + 0,02 mg etynyloestradiol



Bezpieczeństwo
bez przerwy



Orlifique – jedyny preparat w Polsce z lewonorgestrelem
w niskiej dawce i schemacie stosowania **21+7 tabletek placebo.**

*Zgodnie z komunikatem URPL z dnia 10.02.2014 roku skierowanym do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczącym powikłań zatorowo-zakrzepowych po zastosowaniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zastosowanie produktów zawierających lewonorgestrel wiąże się z najmniejszym ryzykiem ŻChZZ.

 **polpharma**