



The CONTRACEPTION Report

Marzec 1999

Tom 10, Nr 1

Wewnątrz numeru...

Złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające gestoden i dezogestrel a żylna zakrzepica z zatorami:
Stan wiedzy na dzień dzisiejszy s. 4

Mutacja Leiden V czynnika krzepliwości i inne wrodzone uwarunkowania skłonności do zakrzepicy:

Czy pacjentki rozpoczynające stosowanie doustnej antykoncepcji powinny być badane pod kątem wrodzonej skłonności do zakrzepicy?

.....s. 9

Zrozumieć działanie progestagenów wchodzących w skład doustnych środków antykoncepcyjnych:
farmakokinetyka

Jakie kliniczne znaczenie ma metabolizm wątrobowy, czas surowiczego półtrwania i względne powinowactwo wiązania?..... s. 12



Sponsor:
Dannemiller Memorial Educational Foundation

The CONTRACEPTION Report

Redaktor naczelny

David A. Grimes, MD

wiceprezes Biomedical Affairs
Family Health International
Research Triangle Park, North Carolina

Clinical Professor, Department
of Obstetrics and Gynecology
University of North Carolina School
of Medicine – Chapel Hill, North Carolina

Redaktorzy współpracujący

Professor Emeritus, Department of
Family and Community Medicine
The University of Kansas School of
Medicine, Wichita – Wichita, Kansas

Elizabeth B. Connell, MD

Professor Emeritus, Department of
Gynecology and Obstetrics
Emory University School of Medicine
– Atlanta, Georgia

Mitchell D. Creinin, MD

Associate Professor, Department of
Obstetrics, Gynecology and
Reproductive Sciences
Magee-Womens Hospital
University of Pittsburgh School of Medicine
– Pittsburgh, Pennsylvania

S. Jean Emans, MD

Chief, Division of Adolescent/Young
Adult Medicine
Children's Hospital
Associate Professor of Pediatrics
Harvard Medical School –
Boston, Massachusetts

Joseph W. Goldzieher, MD

Distinguished Professor, Department
of Obstetrics and Gynecology
Texas Tech University Health Sciences
Center – Amarillo, Texas

Paula J. A. Hillard, MD

Professor, Departments of Obstetrics &
Gynecology and Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
– Cincinnati, Ohio

Luigi Mastroianni, Jr., MD

William Goodell Professor of Obstetrics
and Gynecology
University of Pennsylvania Medical
Center – Philadelphia, Pennsylvania

Sekretarz redakcji:

Melinda Wallach, RN

Pisarz redakcji:

Carl Peterson, III

Dyrektor kreatywny:

Emily Stetser

Dyrektor artystyczny:

Kathleen Mercandetti

Asystentka administracyjna:

Diane Haweeny

Określenie potrzeb: stały rozwój obecnie stosowanych i przyszłych metod kontroli urodzin wymaga aktualizowania informacji naukowej dla lekarzy na temat wszystkich metod antykoncepcji. Lekarze specjalizujący się w zagadnieniach zdrowia reprodukcyjnego powinni rozumieć kontrowersje na temat zależności między stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel lub gestoden a zwiększonym ryzykiem wystąpienia żyłnej zakrzepicy z zatorami (VTE). Klinicyści muszą również mieć świadomość, że badania wszystkich pacjentek celem wykluczenia mutacji zwiększających ryzyko wystąpienia zakrzepicy przed przepisaniem tych środków nie byłoby ani zasadne, ani ekonomicznie uzasadnione. Lekarze powinni także poznać farmakologię progestagenów i kliniczne znaczenie biodostępności, czasu surowiczego półtrwania i względnego powinowactwa wiązania.

Cel: szeroko rozumianą misją Redakcji *The Contraception Report* jest opracowywanie materiałów informacyjnych dla pacjentek i profesjonalnych, obiektywnych materiałów dla lekarzy, informujących o korzyściach i ryzyku związanym ze stosowaniem różnych metod antykoncepcji a także na temat wybranych zagadnień zdrowia reprodukcyjnego.

ciąg dalszy CME na s. 11

Dannemiller Memorial Educational Foundation stawia wymóg, by osoby prowadzące edukację w zakresie nauk medycznych ujawniły uczestnikom programu edukacyjnego ich wszelkie powiązania (w tym finansowe) z: (1) wytwórcą(ami) jakiegokolwiek (jakichkolwiek) produktu(ów) handlowych i/lub podmiotów świadczących komercyjne usługi omawiane w prezentacji edukacyjnej, i; (2) jakimikolwiek podmiotami gospodarczymi wspierającymi prowadzone przez nią programy edukacyjne.

David A. Grimes, MD prowadził badania naukowe finansowane przez Berlex, Ortho i Wyeth-Ayerst. Był konsultantem ALZA, GynoPharma, Mead Johnson, Ortho, Schmid i Searle. Pracował dla biur rzeczników prasowych Berlex, GynoPharma, Ortho, Parke-Davis i Wyeth-Ayerst.

Ernie J. Chaney, MD obecnie nie prowadzi badań naukowych wspieranych przez firmy farmaceutyczne. Jest konsultantem i członkiem rad nadzorczych 3M i Schering Plough.

Elizabeth B. Connell, MD była konsultantką Imagyn, Organon, Combe, Gynecare i UroMed. Pracowała dla biur rzeczników prasowych Wyeth-Ayerst, Berlex, Ortho, GynoPharma, Parke-Davis, Syntex i MEDED.

Mitchell D. Creinin, MD prowadził prace naukowe i był konsultantem Wyeth-Ayerst i Ortho. Pracował dla biur rzeczników prasowych Ortho, Wyeth-Ayerst, Organon i Upjohn.

S. Jean Emans, MD pracuje dla biur rzeczników prasowych Wyeth-Ayerst i Syntex, a jej Wydział otrzymywał stypendia edukacyjne firm Wyeth-Ayerst, Ortho, Pfizer i Upjohn.

Joseph W. Goldzieher, MD pracuje dla biur rzeczników prasowych Berlex i Wyeth-Ayerst oraz jest konsultantem Monthly Prescribing Reference.

Paula J. A. Hillard, MD jest członkiem rady nadzorczej Wyeth-Ayerst i pracuje dla biur rzeczników prasowych Wyeth-Ayerst, Berlex, GynoPharma i Centeon. Prowadzone przez nią badania były wspierane przez Wyeth-Ayerst i Procter & Gamble.

Luigi Mastroianni, Jr., MD, pracuje dla biur rzeczników prasowych Zeneca Pharmaceuticals. Dr Mastroianni i jego Wydział na University of Pennsylvania otrzymywał stypendia naukowe firm Wyeth-Ayerst, Ortho, Zeneca, and Serono Laboratories.

Wydano we współpracy z:

- Association of Reproductive Health Professionals • Planned Parenthood® Federation of America, Inc.
- The National Association of Nurse Practitioners in Reproductive Health

The Contraception Report © 1999

Emron, 100 Campus Road, Totowa, NJ 07512 Fax 973-720-6080

Emron jest przedsiębiorstwem należącym do IMS HEALTH

Niniejszy program jest udostępniany przez Wyeth-Ayerst Laboratories środowisku profesjonalistów medycznych na zasadzie powszechnego stypendium naukowego.

The CONTRACEPTION Report



Szanowne Koleżanki i Koledzy,

Pod koniec 1995 roku dysponowano wynikami badań wskazującymi na podwyższone ryzyko wystąpienia żyłnej zakrzepicy z zatorom (VTE) u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne (COCs) zawierające dezogestrel lub gestoden. Na ich podstawie brytyjska Komisja Leków ostrzegła lekarzy przed stosowaniem preparatów zawierających te progestageny. Opublikowanie tego ostrzeżenia wywołało w Europie falę „strachu przed pigułką” i kontrowersje trwające po dzień dzisiejszy. Wielu badaczy było zdania, że zaobserwowany wzrost ryzyka jest wynikiem nie dających się wyeliminować błędów eksperymentalnych. Inni naukowcy byli zdania, że zaobserwowane zależności są statystycznie istotne.

W oddawanym do Waszych rąk numerze *The Contraception Report* dokonano przeglądu danych dotyczących progestagenów wchodzących w skład COCs i wiążącego się z ich stosowaniem ryzyka VTE. Dyskutowane są potencjalne źródła błędów eksperymentalnych. Podajemy też wskazówki dla lekarzy dotyczące udzielania porad pacjentkom i zasad podejmowania decyzji o przepisaniu określonego preparatu.

W następnym artykule zwrócono uwagę na użyteczność badań diagnostycznych skłonności do VTE u kandydatek do stosowania COCs. Analiza uzyskiwanych w ich trakcie wyników pozwala stwierdzić, że nie są one ani wskazane, ani ekonomicznie uzasadnione. Zamiast nich zaleca się lekarzom przed przepisaniem COCs prowadzenie starannych wywiadów z pacjentkami w celu wykluczenia skłonności do VTE lub występowania tego schorzenia u ich krewnych.

Drugi artykuł poświęcony progestagenom stosowanym w COCs skupia się na różnicach farmakologicznych i ich implikacjach klinicznych. Natomiast w „Uaktualnieniu dla pacjentek” zawarto ważne informacje dotyczące testów cytologicznych.

Na koniec chcielibyśmy ogłosić na łamach *The Contraception Report* zmiany dotyczące uzyskiwania akredytacji ustawicznego kształcenia medycznego (CME). Od lat Czytelnicy postulowali, by akredytacje CME były wydawane bez opłat. Wyeth-Ayerst Laboratories zareagowała na te postulaty przyznaniem stosownego stypendium edukacyjnego. W związku z tym, wraz z ukazaniem się tego numeru akredytacje CME dostępne są bez opłat. Pragniemy na łamach naszego czasopisma podziękować Wyeth-Ayerst Laboratories za to dodatkowe wsparcie, które uczyni *The Contraception Report* w przyszłości jeszcze bardziej pożytecznym czasopismem.

Z poważaniem,



Dr n. med. David A. Grimes
Redaktor naczelny

Złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające gestoden i dezogestrel a żylna zakrzepica z zatorami: stan wiedzy na dzień dzisiejszy

STRESZCZENIE: W październiku 1995 roku brytyjska agenda rządowa odpowiedzialna za dopuszczanie leków wydawanych z przepisu lekarza opublikowała ostrzeżenie pod adresem dostawców usług zdrowotnych i pacjentek. Niepublikowane dane uzyskane w wyniku kilku szeroko zakrojonych badań klinicznych wykazały, że stosowanie COCs zawierających progestagenu nowszej generacji – gestoden i dezogestrel wiąże się z niemal dwa razy wyższym ryzykiem wystąpienia żylnego zakrzepicy z zatorami (VTE) niż w przypadku stosowania progestagenów starszych – takich jak lewonorgestrel. Ze względu na rzadkie stosowanie w krajach europejskich COCs zawierających norgestimat, początkowo brak było doniesień na temat względnego ryzyka stosowania zawierających go preparatów. Ostrzeżenie wywołało wielkie zaniepokojenie wśród lekarzy i pacjentek. Zaczęła spadać liczba przeprowadzania sztucznych poronień. Rozgorzała zażarta dyskusja, czy uzyskane wyniki dotyczące ryzyka VTE nie są obciążone poważnymi błędami eksperymentalnymi.

Po trzech i pół roku naukowcy nadal nie są zgodni co do realności tego ryzyka. Choć wyniki badań mogły być obciążone różnymi błędami, niektórzy badacze argumentują, że niemożliwe jest, by uzyskane wyniki były spowodowane jedynie błędami badawczymi. Stosowanie COCs zawierających dezogestrel lub gestoden może wiązać się z nieco większym ryzykiem w porównaniu ze stosowaniem COCs zawierających starsze progestagenu. Nawet jeśli ryzyko jest realne, jest ono o połowę mniejsze od ryzyka VTE związanego z ciążą. Ten fakt jest jednym z kluczowych powodów, dla którego amerykańska FDA i American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) nie poleca zmiany preparatów antykoncepcyjnych na inne przez obecnie użytkowniczkę COCs zawierających dezogestrel. (COCs zawierające gestoden nie są obecnie dostępne w USA).

Wprowadzenie

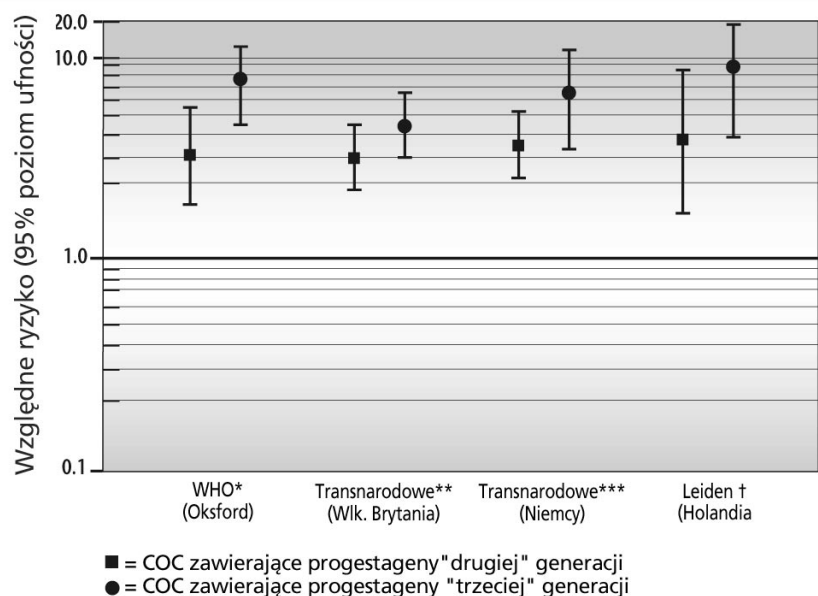
W lipcu 1995 roku brytyjski Komitet ds. Bezpieczeństwa Leków (CSM) dokonał przeglądu wyników badań prowadzonych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Z danych wynikało, że stosowanie COCs zawierających tak zwane „progestagenu trzeciej generacji” wiąże się z większym względny ryzykiem VTE w porównaniu z COCs zawierających progestagenu starszej generacji (rys. 1). Przez kolejnych kilka miesięcy CSM (będąca odpowiednikiem amerykańskiej FDA) dokonała analizy danych uzyskanych w wyniku prowadzonych badań i zarządziła dodatkowo analizy danych zawartych w angielskiej Naukowej Bazie Danych Medycyny Ogólnej. Wyniki obu przeprowadzonych analiz wykazały dwukrotnie większe ryzyko względne VTE związane ze stosowaniem nowszych preparatów (rys. 2). Uzyskane dane „przedostały się” do środ-

ków masowego przekazu, zmuszając CSM do pospiesznego opublikowania ostrzeżenia dla lekarzy jeszcze przed publikacją uzyskanych wyników w specjalistycznej prasie.

Gdy w mediach brytyjskich ukazało się to ostrzeżenie, wywołało powszechną „panikę przed pigułką”. Lekarze byli nieprzygotowani do rozwiązywania problemów przerażonych pacjentek, które po wysłuchaniu komunikatów w radiu i telewizji zaczęły szturmować ich gabinety. Niczego nie spodziewający się lekarze nie dysponowali odpowiednimi wiadomościami ani czasem na rozważne ustosunkowanie się do obaw pacjentek. CSM została ostro skrytykowana za: 1) przekazanie informacji prasie przed poinformowaniem lekarzy; 2) za wydanie ostrzeżenia opartego na niepublikowanych danych, które nosiły klauzulę poufnych, i 3) za to, że było one utrzymane w tonie alarmistycznym mimo faktu,

Rysunek 1

Względne ryzyko żylnego zakrzepicy z zatorami u kobiet stosujących COC "drugiej" lub "trzeciej" generacji w porównaniu do kobiet ich nie stosujących



* „druga generacja” = lewonorgestrel i norgestimat;

„trzecia generacja” = dezogestrel i gestoden.

** „druga generacja” = wszystkie progestagenu poza dezogestrel i gestodenem;

„trzecia generacja” = dezogestrel i gestoden.

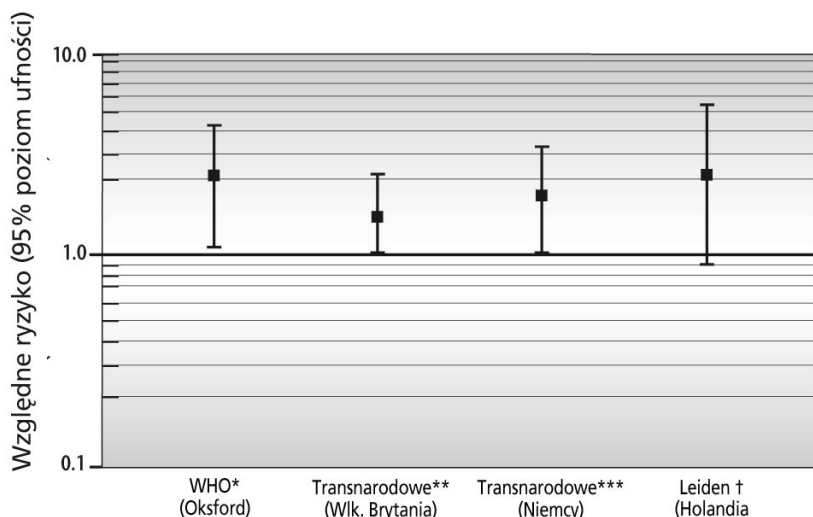
† „druga generacja” = lewonorgestrel i norgestimat;

„trzecia generacja” = dezogestrel and gestoden.

źródło: na podstawie 2, 4 i 5.

Rysunek 2

Względne ryzyko żylny zakrzepicy z zatorem u kobiet stosujących COCs zawierające progestageny "trzeciej" generacji w porównaniu z ryzykiem stosowania COCs zawierających progestageny "drugiej" generacji



- * „druga generacja”= lewonorgestrel i norgestimat;
„trzecia generacja”= dezogestrel i gestoden.
- ** „druga generacja”= wszystkie progestageny poza dezogestrel i gestodnem;
„trzecia generacja”= dezogestrel i gestoden.
- † „druga generacja”= lewonorgestrel i norgestimat;
„trzecia generacja”= dezogestrel and gestoden.

źródło: na podstawie 2, 4 i 5.

że ryzyko było bardzo niskie, zaś schorzenie rzadko kiedy kończy się śmiercią pacjentki.

Na początku 1996 roku w literaturze naukowej opublikowano dane, którymi kierowała się CSM wydając swoje kontrowersyjne ostrzeżenie. Wyniki pięciu niezależnie przeprowadzonych badań klinicznych wskazywały na większe ryzyko VTE związane ze stosowaniem pigułek zawierających progestageny „trzeciej” generacji.¹⁻⁵ Były to dwa niezależne badania WHO, badanie „transnarodowe”, analiza Naukowej Bazy Danych Medycyny Ogólnej (GPRD = General Practice Research Database) i Badanie skłonności do zakrzepicy typu Leiden. (W celu zapoznania się ze szczegółową dyskusją danych uzyskanych w wyniku każdego z tych badań prosimy zapoznać się z *The Contraception Report* 7 (1), 1996. Wkrótce potem w literaturze naukowej ukazały się publikacje krytykujące wyniki wyżej wymienionych badań. Wielu badaczy twierdziło, że na uzyskane w ich trakcie wyniki wpływ miały czynniki uboczne, zmieniające losowość próbki statystycznej (ang. *bias*) (por. tabela 1 na s. 6). Od tamtej pory badacze nie ustają w wysiłkach ustalenia, czy obserwowany wzrost ryzyka jest rzeczywisty czy rzekomy.

Obecnie, po trzech latach i ukazaniu się mnóstwa publikacji, jakie możemy wyciągnąć wnioski co do ryzyka VTE związanego z nowymi preparatami?

I co najważniejsze: jakie mają one znaczenie dla lekarzy i pacjentek?

Analiza czynników wpływających na losowość próbki statystycznej

Preferencyjne przepisywanie

Kluczową kwestią w odniesieniu do czynników wpływających na losowość analizowanych grup pacjentek, którym przepisywano COCs zawierające dezogestrel lub gestoden jest ta, czy u pacjentek tych już na początku nie występowało podwyższone ryzyko (ang. *higher baseline risk*). Czynnikiem ten, często określanym mianem „pomyłki ze wskazania” jest wynikiem preferencyjnego przepisywania nowszych preparatów pacjentkom wysokiego ryzyka. Jest to hipoteza pozornie o tyle prawdopodobna, że wprowadzeniu tych preparatów na rynek towarzyszyła agresywna kampania o rzekomo większym bezpieczeństwie ich stosowania.⁶

Badanie czynników uwzględnianych przez lekarzy przy przepisywaniu preparatów potwierdzają ten argument. Lekarze brytyjscy i niemieccy pytani, jaki preparat przepisałiby pacjentce u której stwierdzili występowanie pewnych czynników ryzyka odpowiadali, że przepisałiby preparat, który wydaje się najbezpieczniejszy.^{7,8} Jednak skrupulatna analiza praktyki przepisywania preparatów przez lekarzy wykazała

rozbieżność między deklaracjami a rzeczywistością. Lekarze niemieccy nie przepisują nowszych COCs pacjentkom o podwyższonym ryzyku VTE tak konsekwentnie, jak podali odpowiadając na pytania ankiety mającej na celu ustalenie czynników uwzględnianych przy przepisywaniu preparatów.^{7,9} W przypadku lekarzy brytyjskich stwierdzono, że ich praktyka przepisywania COCs ma się nijak do deklarowanych przez nich czynników uwzględnianych przy podejmowaniu decyzji.^{8,9}

Naukowcy zauważają również, że istnieje bardzo niewiele klinicznych czynników zwiastujących ryzyko wystąpienia VTE u zdrowych, młodych kobiet. To zmniejsza prawdopodobieństwo zaliczenia ich do grupy podwyższonego ryzyka i preferencyjnego przepisywania im nowszych COCs.¹⁰

Jednym z oczywistych czynników ryzyka jest wcześniejsze wystąpienie VTE, lecz kwestionowane badania ograniczały się do pierwszego epizodu zakrzepicy. Te czynniki, które uważa się za najpewniejsze zwiastuny pierwszej VTE – występowanie tego schorzenia u krewnych, duża nadwaga i mutacja Leiden V czynnika krzepliwości – albo były uwzględnione w badaniach, lub – jak w przypadku mutacji Leiden – nie były znane naukowcom w chwili rozpoczęcia stosowania nowszych COCs przez pacjentki, które objęto badaniami.¹⁰ Wprowadzenie poprawki na te czynniki ryzyka wpłynęły na wyniki omawianych badań tylko w niewielkim stopniu.

„Wypadanie podatnych”

Ten czynnik wpływający na losowość próbki znany jest również jako „czynnik czasu wdrożenia” lub „czynnik nowicjuszek i użytkowniczek zdrowych”. Daje on znać o sobie wtedy, gdy pacjentki, u których występuje czynnik(i) podwyższonego ryzyka wraz z upływem czasu zaprzestają stosowania preparatu. Oto przykład: w grupie 1000 kobiet rozpoczynających stosowanie COCs w części występuje wyższe niż u pozostałych ryzyko VTE wskutek mutacji Leiden czynnika V. Jeśli u kobiet tych pojawiają się niepożądane działania COCs, to zazwyczaj we wczesnych miesiącach ich stosowania. W ich następstwie kobiety te zaprzestają stosowania preparatu. Z początkowej grupy 1000 kobiet, COCs nadal stosują te, które należą do grupy mniejszego ryzyka VTE niż w podobnej grupie kobiet, które nigdy nie stosowały COCs. W związku z tym niektóre kobiety podatne na VTE zaprzestają stosowania preparatów wcześniej (czyli „wypadają” z badań). Z tej przyczyny w grupie 1000 kobiet rozpoczynających stoso-

Tabela 1

Badania kliniczne VTE: główne wnioski, możliwe przyczyny błędów i wprowadzone poprawki

Badanie	Główne wnioski	Możliwa przyczyna błędu	Wprowadzone poprawki
Zbiorowe WHO ¹	Stosowanie nowych COCs wiąże się z 3-4-krotnym wzrostem ryzyka VTE.	Wyniki mogły być obciążone błędem ze względu na różnice wieku między grupą badaną a kontrolną.	Autorzy skorygowali uzyskane wyniki wprowadzając poprawki na wiek, lecz skorygowane wyniki zasadniczo nie różniły się od poprzednio uzyskanych
Analiza brytyjskiej Naukowej Bazy Danych Medycyny Ogólnej (GPRD) ³	W analizie typu kontrola-zaginiony przypadek, skorygowane względne ryzyko VTE było dwukrotnie wyższe w przypadku użytkowniczek dezogestrelu lub gestodenu niż w przypadku użytkowniczek lewonorgestrelu.	Badanie było prowadzone na danych pochodzących z komputerowej bazy. Takie dane bywają niekompletne i są zbierane mniej starannie niż w przypadku badań klinicznych.	Komputerowa baza danych była używana głównie w celu identyfikacji pacjentek. Celem uzyskania dodatkowych informacji (np. hospitalizacje czy specjalistyczne badania) kontaktowano się bezpośrednio z lekarzami prowadzącymi.
Słonność do zakrzepicy uwarunkowana mutacją Leiden ⁴	Stosowanie COCs zawierających dezogestrel wiązało się z niemal 9-krotnym wzrostem ryzyka VTE w stosunku do kobiet nie stosujących COCs (2,3-krotny wzrost ryzyka w stosunku do kobiet stosujących lewonorgestrel).	Takie czynniki ryzyka jak zakrzepica żył głębokich (DVT) u bliskich krewnych mogą prowadzić do preferencyjnego przepisywania nowszych preparatów (por. błąd spowodowany preferencyjnym przepisywaniem).	Stosunki względnego ryzyka dla COCs zawierających dezogestrel były podobne dla kobiet z i bez historii DVT wśród krewnych a także dla innych czynników ryzyka.
Transnarodowe ⁵	Stosowanie COCs „trzeciej” generacji wiązało się z blisko pięciokrotnym wzrostem ryzyka VTE w stosunku do kobiet nie stosujących COCs (1,5-raza wyższe w porównaniu z użytkowniczkami COCs „drugiej” generacji).	Niektórzy badacze zarzucali, że w wynikach badań nie uwzględniono kobiet, które stosowały COCs „trzeciej” generacji krótkotrwale, co spowodowało błędne zawyżenie ryzyka.	Metodologiczne uściślenia uzyskanych wyników nie zmieniły wniosków płynących z tych badań.

Źródło: Walker AM, 1998 (zob. poz. lit. nr 9).

wanie COCs „trzeciej” generacji ryzyko wystąpienia VTE jest wyższe niż w grupie 1000 kobiet stosujących pigułki „drugiej” generacji, ponieważ w tej drugiej miał już miejsce naturalny odsiew pacjentek podatnych.

Argument wypadania podatnych zyskał wsparcie dzięki dalszej analizie podgrup badania transnarodowego.¹¹ Ponowna analiza wykazała, że względne poziomy ryzyko zakrzepicy żył głębokich (DVT) były wyższe dla COCs najnowszej generacji. Stosowanie produktu zawierającego dezogestrel, wprowadzonego w 1981 roku wiązało się ze względny ryzykiem VTE około 1,5. W przypadku produktu zawierającego gestoden wprowadzonego w 1986 r. ryzyko to rosło do 2,0. Stosowanie produktów zawierających norgestimat, wprowadzonych w latach 1986-1992 wiązało się ze względny ryzykiem VTE równym 2,4. Dla innej formuły COCs, zawierającej dezogestrel i niższą dawkę (20 µg) etinylestradiolu, dopuszczonego w 1992 roku względne ryzyko VTE wyniosło 2,8.¹¹

Krytycy badań argumentowali, że wpływ wypadania podatnych na dane uzyskane w wyniku badań transnarodowych uwzględniono tylko w odniesieniu do jednej grupy wiekowej.^{9,10} Wyższe względne ryzyko VTE związane ze stosowaniem najnowszych COCs ograniczało się do kobiet między 25 a 44 rokiem życia, które stanowiły około połowę badanych.¹¹ Tendencji tej nie zauważono podczas analizy wszystkich uzyskanych danych. Co więcej, w grupie wiekowej poniżej 25. roku życia zaobserwowano tendencję odwrotną niż w grupie kobiet starszych, co jeszcze bardziej osłabiło ten argument.⁹

Jednym ze sposobów potwierdzenia, czy wypadanie podatnych jest źródłem błędu jest przeanalizowanie częstości występowania pierwszej zakrzepicy u kobiet po raz pierwszy stosujących COCs. Jeśli jest ono źródłem błędu, to nie powinna występować różnica częstości występowania VTE u użytkowniczek starszych i nowszych preparatów. Dlatego poddano analizie pod tym kątem dane pochodzące z badań transna-

rodowych. Po uwzględnieniu czynników korygujących uzyskano identyczne ryzyko VTE u kobiet rozpoczynających stosowanie starszych i nowszych.¹² Badacze postulowali również, że szacunkowo większe ryzyko stosowania COCs nowszej generacji jest artefaktem wynikającym z krótszego okresu ich stosowania.

Niedawno opublikowany, obszerny artykuł przeglądowy z WHO Scientific Group Meeting dyskontuje te postulaty. Napisano w nim, że „nie stwierdzono, by artefakty przypisywane różnicom trwania ekspozycji składały się na całość wyników uzyskanych w badaniach transnarodowych ani by składały się na odkrycia poczynione podczas innych badań. Pacjentki rozpoczynające stosowanie preparatów stanowiły mniej niż 25% grupy badanej i grupy kontrolnej w badaniu transnarodowym i brak jest podstaw dla przypuszczeń, że podobne zjawisko zaobserwuje się u pozostałych 75% pacjentek”.⁹ Inni badacze podnosili z kolei argument, że ten efekt nie został potwierdzony podczas innych badań, w których analizowano częstość występowania pierwszego epizodu zakrzepicy u kobiet rozpoczynających stosowanie preparatu.¹⁰

Preferencyjne diagnozowanie

Inną obiekcją podnoszoną przez krytyków przytaczanych badań była możliwość błędu spowodowanego tzw. preferencyjnym diagnozowaniem. W tym przypadku polega ona na częstszym diagnozowaniu VTE u kobiet stosujących COCs, co powoduje zawyżenie wartości względnego ryzyka tego schorzenia. W przypadku pojawienia się jakichkolwiek schorzeń kobiety stosujące COCs są wnikliwiej badane niż kobiety, które tych środków nie stosują. Skutkiem tego jest tendencja do zawyżania częstości występowania VTE wśród użytkowników COCs (a co za tym idzie, ryzyka przypisywanego stosowaniu tych preparatów). Badacze donosili, że w pewnych zestawach danych z badań transnarodowych zaobserwowano ten typ błędu.⁶

Inni badacze są zdania, że żadne z uzyskanych danych nie są obciążone błędem preferencyjnego diagnozowania. W przypadku badań WHO i transnarodowych porównanie starszych preparatów z nowszymi wykazało niższe ryzyko w grupie mniej poważnych przypadków VTE – a przecież w tej grupie należałoby się spodziewać bardziej zauważalnych skutków stosowania COCs.⁹ Naukowcy utrzymywali, że „gdyby wyniki badań były obciążone błędem preferencyjnego diagnozowania, istniałby silniejszy związek ryzyka z przypadkami, w których diagnoza jest niepewna, ponieważ do postawienia diagnozy mogły przyczynić się dodatkowe informacje na temat działań niepożądanych COCs. A badaczom jak dotąd nie udało się tego wykazać.

W dwóch ostatnio przeprowadzonych badaniach przeprowadzono oddzielną analizę dla przypadków diagnoz niewątpliwych i wątpliwych. Względne ryzyko VTE dla preparatów „trzeciej” generacji pozostało takie samo: 2,6 i 2,8 w przypadku badań prowadzonych przez WHO i 2,2 i 2,2 w przypadku badań prowadzonych w oparciu o dane Naukowej Bazy Danych Medycyny Ogólnej (UK-GPRD).¹⁰

Ostatnio przeprowadzone studium wykluczyło błąd preferencyjnego diagnozowania poprzez poddanie przypadków i pacjentek kontrolnych tym samym próbom referencyjnym i procedurom diagnostycznym. Badacze uzyskali takie same wartości względnego ryzyka jak poprzednio i tak sformułowali płynące z tego wnioski: „nieprecyzyzność diagnozy i błędy referencyjne nie rzutowały w stopniu istotnym na poprzednio uzyskane wyniki, w związku z czym istnieje ryzyko żyłnej zakrzepicy spowodowane stosowaniem obecnie dostępnych na rynku COCs”.¹³ Badanie nie różnicowało tego ryzyka ze względu na progestagen wchodzący w skład COCs.

Inne zastrzeżenia

Brak biologicznego wytłumaczenia

Niektórzy naukowcy zarzucali również, że nie istnieje żadne naukowe uzasadnienie zaobserwowanych różnic wyższego ryzyka względnego w przypadku stosowania nowych progestagenów.⁶ I rzeczywiście; przyjmując, że, progestageny nie wykazują działania zakrzepicogenne, nie jest jasne, dlaczego niektóre z nich miałyby zwiększać ryzyko VTE. Inni naukowcy odpierali ten zarzut następująco: po pierwsze, brak dowodu używanego drogą eksperymentów *in vitro* na poparcie hipotezy sformułowanej w oparciu o obserwacje uzyskane w „przyżyciowo” nie jest rażącym uchybieniem ani precedensem w dziedzinie farmakologii.⁹ Po drugie, niektórzy naukowcy są zdania, że mniej „androgenowe” (a dokładniej – mniej „antyestrogenowe”) działanie nowszych progestagenów prowadzi do bardziej „estrogenowego” działania nowszych pigułek i w ten sposób ich stosowanie zwiększa względne ryzyko wystąpienia VTE.

Paradoks 20 µg

Wyniki kilku niezależnych badań wskazują na fakt występowania największego ryzyka VTE w przypadku stosowania nowych COCs zawierających niższą dawkę – 20 µg etinylestradiolu. Podobne dane uzyskano analizując komercyjną bazę danych MediPlus.¹⁴ Zważywszy, że nielogicznym wydaje się występowanie największego względnego ryzyka VTE dla niższej dawki etinylestradiolu (w porównaniu ze środkami zawierającymi te same progestageny lecz wyższą – 30 µg dawkę etinylestradiolu) naukowcy argumentowali, że ten wniosek musi być wynikiem błędu rzutującego na losowość badanej populacji, a nie właściwości nowszych preparatów.

W artykule przeglądowym napisanym przez specjalistów WHO zarzut wobec „paradoksu 20 µg” określono jako najtrudniejszy do odparcia.⁹ Jak napisano w artykule, „choć paradoks 20 µg w każ-

de mamy do czynienia z nie dającym się określić błędem statystycznym, którego wpływ na uzyskane wyniki trudno oszacować”.⁹

Wnioski końcowe

Dopóki nie mamy odpowiedzi na to pytanie a naukowcom umykać będzie wiarygodne, biologiczne wytłumaczenie zaobserwowanego zjawiska, problem nie doczeka się satysfakcjonującego wyjaśnienia. W artykule przeglądowym WHO stwierdzono: „nieznane są biologiczne mechanizmy i pozostaje niewytłumaczonym wysokie ryzyko zaobserwowane w przypadku stosowania preparatów zawierających 20 µg etinylestradiolu... Tłumaczenie uzyskanych wyników błędami nie wyjaśnia satysfakcjonująco poczynionych obserwacji”.⁹ Raport kończył się wnioskiem, że nie można wykluczyć istnienia podwyższonego ryzyka. „Przeważające dowody naukowe wspierają postulat istnienia pewnego ryzyka VTE u kobiet stosujących COCs zawierające niskie dawki estrogenu i dezogestrelu lub gestodenu. Ryzyko to wydaje się być wyższe od ryzyka tego schorzenia powodowanego stosowaniem COCs zawierających lewonorgestrel”.⁹

Właściwa perspektywa ryzyka

Nawet jeśli takie ryzyko rzeczywiście istnieje, należy na nie patrzeć z właściwej perspektywy. Według szacunkowych danych FDA średnie ryzyko przeżywalnej VTE wynosi 10-15 przypadków na 100 000 kobiet stosujących niskodawkowane COCs zawierające progestageny starszej generacji. Nawet jeżeli stosowanie COCs zawierających progestageny „trzeciej” generacji wiąże się z dwukrotnie wyższym ryzykiem, częstość przeżywalnej VTE wyniesie wtedy 20-30 przypadków na 100 000 użytkowników, co ledwie zbliża się do połowy wartości ryzyka VTE występującego podczas ciąży (60 przypadków na 100 000 ciąży).¹⁵

Po przeanalizowaniu wszystkich dostępnych danych FDA zajęło stanowisko, że „ryzyko to nie jest na tyle duże, by uzasadniało konieczność zmiany

Dopóki nie uzyskamy odpowiedzi na to pytanie a naukowcom umykać będzie wiarygodne, biologiczne wytłumaczenie zaobserwowanego zjawiska, problem nie doczeka się satysfakcjonującego wyjaśnienia.

dym z przeprowadzonych badań obserwowano dla niewielkiej liczby pacjentek podczas gdy dobór grup kontrolnych nie budził zastrzeżeń, trudno ustalić przyczyny zaobserwowanego paradoksu. „Dopóki nie dysponujemy nie budzącym zastrzeżeń wytłumaczeniem mechanizmu obserwowanego efektu, zdaje się on dowodzić słuszności opinii, że w przeprowadzonych eksperymentach

obecnie stosowanych przez pacjentki preparatów na inne”. Amerykańskie Stowarzyszenie Położników i Ginekologów (ACOG) w grudniu 1996 r. zajęło podobne stanowisko – nie zaleca się kobietom zmieniania obecnie stosowanych marek preparatów antykoncepcyjnych. W artykule przeglądowym opublikowanym w 1998 r. ACOG poszło krok dalej stwierdzając, że można przepisywać COCs zawierające dezogestrel i gestoden kobietom rozpoczynającym antykoncepcję hormonalną.¹⁷

Nie należy przepisywać złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych pacjentkom u których wystąpił epizod VTE.

Rady dla lekarzy

Spory wokół ryzyka związanego ze stosowaniem COCs zawierających progestageny „trzeciej” generacji najprawdopodobniej będą trwały jeszcze długo. Jakie może mieć to znaczenie dla lekarzy i pacjentek?

- Jeżeli pacjentka już stosuje COC zawierający dezogestrel lub gestoden lecz nie występują u niej czynniki ryzyka VTE, nie ma potrzeby zmiany preparatu. Lekarz może uznać za stosowne poinformować pacjentkę, że jeśli istnieje ryzyko VTE, to jest ono bardzo niskie. Pacjentki powinny zostać poinformowane o sygnałach ostrzegawczych zwiastujących VTE.
- W przypadku pacjentek rozpoczynających terapię, należy przeprowadzić dokładny wywiad osobisty i rodzinny, aby ustalić stopień zagrożenia VTE. Jeśli czynniki ryzyka nie ma, postępować według przyjętych reguł sztuki. Jeżeli lekarz uzna za wskazane przepisanie preparatu zawierającego dezogestrel lub gestoden, należy poinformować pacjentkę o możliwości wystąpienia zwiększonego ryzyka i opisać pacjentce sygnały ostrzegawcze.
- Nie należy przepisywać złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych pacjentkom u których wystąpił epizod VTE.
- Jeśli wśród krewnych pierwszego i drugiego stopnia były przypadki VTE lub występują u pacjentki inne czynniki ryzyka (otyłość, unieruchomienie), w zależności od mnogości i stopnia nasilenia tych czynników lekarz powinien rozważyć możliwość stosowania przez nią innej niż metody antykoncepcji niż stosowanie złożonych, doustnych preparatów.

- Lekarz powinien poinformować pacjentkę o korzyściach stosowania COCs, m. in. o ich wysokiej skuteczności antykoncepcyjnej, ochronie przed rakiem jajnika i słuźówki macicy, przeciwdziałaniu zapaleniom miednicy mniejszej i leczeniu wtórnego braku miesiączki. Informacje te pomogą pacjentce wyrobić sobie własny pogląd na korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem COCs.

Literatura

1. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995;346:1575-1582.
2. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-1588.
3. Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-1593.
4. Bloemenkamp KMW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-1596.
5. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996;312:83-88.
6. Rosenberg L, Palmer JR, Sands MI, et al. Modern oral contraceptives and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:707-715.

7. Heinemann LAJ, Lewis MA. Increased risk estimates for venous thromboembolism under oral contraceptives with third-generation progestagens due to preferential prescribing? *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1996;5:599.
8. Dunn N, White I, Freemantle S, et al. The role of prescribing and referral bias in studies of the association between third-generation oral contraceptives and increased risk of thromboembolism. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1998;7:3-14.
9. Walker AM. Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1998;57:169-181.
10. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KMW, et al. Third-generation oral contraceptive and deep venous thrombosis: from epidemiologic controversy to new insight in coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:887-891.
11. Lewis MA, Heinemann LAJ, MacRae KD, et al. The increased risk of venous thromboembolism and the use of third-generation progestagens: role of bias in observational research. *Contraception* 1996;54:5-13.
12. Suissa S, Blais L, Spitzer WO, et al. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1997;56:141-146.
13. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Intern Med* 1998;159: 65-70.
14. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83-88.
15. Food and Drug Administration. Oral contraceptives and the risk of blood clots. FDA Talk Paper Nov. 24, 1995.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gyn committee assesses VTE and oral contraceptive link. *ACOG Newsletter* December 1996;Volume 40: No. 12.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee revises recommendations on OCs with third-generation progestins. *ACOG Today* July 1998;Volume 42:Issue 6.

Czynniki ryzyka VTE

- wcześniejsze epizody żyłnej zakrzepicy z zatorom
- otyłość
- unieruchomienie
- niedawne zabiegi chirurgiczne
- rak
- przewlekłe schorzenia wymagające medykacji

Czy pacjentki rozpoczynające stosowanie doustnej antykoncepcji powinny być badane pod kątem wrodzonej skłonności do zakrzepicy?

STRESZCZENIE: Toczy się dyskusja na temat celowości zlecenia badań genetycznych w kierunku wykluczenia mutacji, które u kobiet rozpoczynających stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych (COCs) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepicy. Dostępne wyniki badań klinicznych wykazują, że tego typu badania nie są ani celowe, ani ekonomicznie uzasadnione. Zamiast tych badań, przed przepisaniem COCs lekarze powinni przeprowadzić staranny wywiad rodzinny pod kątem występowania wśród krewnych pacjentki przypadków zakrzepicy z zatorom.

Pewne mutacje genów kodujących czynniki krzepliwości zwiększają ryzyko żyłnej zakrzepicy z zatorom (VTE). Ich obecność stwierdzono u około 1/3 przypadków spontanicznej VTE w obrębie rasy kaukaskiej.¹ Ponieważ stosowanie COCs nieznacznie zwiększa ryzyko wystąpienia VTE u kobiet je stosujących, pojawiła się kwestia prowadzenia badań przesiewowych kobiet w kierunku mutacji wywołujących wrodzoną skłonność do zakrzepicy przed przepisaniem COCs.²⁻⁵

Genetyczne markery skłonności do zakrzepicy

Napowszechniejszym markerem skłonności do zakrzepicy z zatorom jest mutacja Leiden V czynnika krzepliwości.^{4,6} Występowanie takiej mutacji odkryto w 1993 roku.^{7,8} Mutacja Leiden czynnika V zaliczana jest do kategorii mutacji zakrzepicogennych, określanych jako oporność na aktywowane białko C (APC). Białko C jest kluczowym komponentem systemu antykoagulacyjnego krwi. Po aktywacji białko C hamuje proces krzepnięcia krwi poprzez degradowanie pewnych czynników krzepnięcia.^{3,9} Oporność na działanie aktywowanego białka C może prowadzić do stanu hiperkoagulatorywnego, zwiększającego ryzyko powikłań zakrzepicowo-zatorowych.² Mutacja Leiden występuje u około 1/4 (23%) pacjentek ze spontaniczną VTE.

Inne markery skłonności do zakrzepicy obejmują niedobory białek: antykoagulantów, takich jak białko C, białko S i antytrombina III. Jednak w porównaniu z mutacją Leiden czynnika V są one stosunkowo rzadkie i występują u około 10% kobiet, u których wystąpił po raz pierwszy epizod spontanicznej VTE (tabela 1).¹ Przesiew pacjentek pod kątem markerów skłonności do zakrzepicy przebiega dwuetapowo. W przypadku mutacji Leiden początkowego przesiewu dokonuje się z zastosowaniem dostęp-

nych w handlu zestawów diagnostycznych oporności na APC. Etap ten identyfikuje pacjentki, u których ryzyko występowania mutacji Leiden czynnika V jest wysokie. Następnie występowanie mutacji w obrębie genu jest potwierdzane metodą testu oparłego na łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR). Koszty i skuteczność obu testów przesiewowych są różne i średnio wynoszą 100 \$ dla przesiewu pod kątem APC i ponad 200 \$ dla wykrycia mutacji Leiden (poz. lit 4 i informacja osobista dra Mitchella Creinina, marzec 1999).^{4,10}

Skala i konsekwencje badań przesiewowych

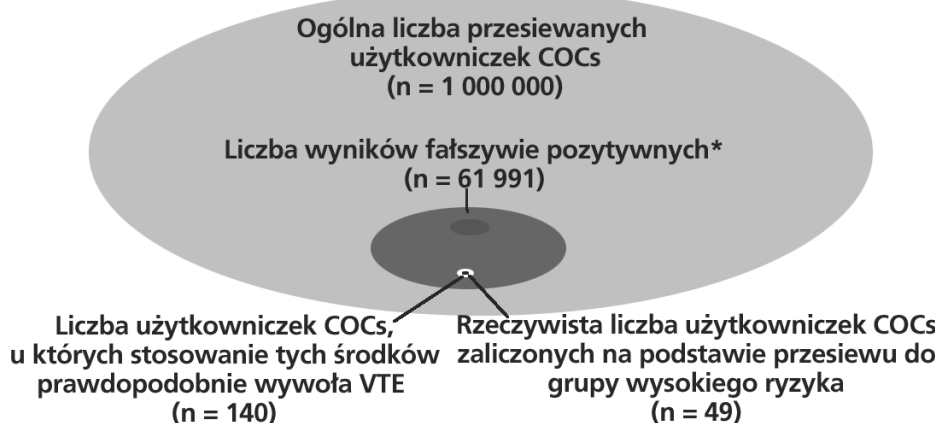
Użyteczność i praktyczność badań przesiewowych prowadzonych na szeroką skalę pod kątem wykrywania markerów sprzyjających zakrzepicy jest ograniczana przez następujące czynniki. Po pierwsze, choć mutacja Leiden jest obecnie uważana za najpowszechniejszy z markerów, jest przyczyną niespełna 25% przypadków VTE.¹ Ponad dwie trzecie (70%) wszystkich przypadków nie jest związana z żadną ze znanych wad genetycznych. Z tej przyczyny przesiew przyszłych użytkowniczek COCs pod kątem markerów zakrzepicy tą metodą nie wykryłby większości kobiet, u których może dojść do powstania zakrzepów.

Tabela 1
Występowanie markerów wrodzonej skłonności do zakrzepicy u asymptomatycznych kobiet rasy kaukaskiej i kobiet, u których wystąpił pierwszy epizod spontanicznej VTE

Marker	Występowanie (%)	
	asymptomatyczna	spontaniczna VTE
Mutacja Leiden czynnika V	3,6	23,0
Niedobór białka C	0,3	3,6
Niedobór białka S	0,1	2,4
Niedobór antytrombiny III	0,1	1,2

Źródło: zmodyfikowane, z Winkler UH, 1998 (por. poz. lit. 1).

Rysunek 1
Spodziewane wyniki badań przesiewowych pod kątem genetycznych markerów skłonności do zakrzepicy, prowadzonych wśród 1 miliona kobiet stosujących COCs



* na podstawie badań przesiewowych należałoby prawie 62 000 kobietom odradzić stosowanie COCs, co ograniczyłoby ich wybór metod skutecznej antykoncepcji.

Na podstawie danych z: Winkler UH, 1998 (zob. poz lit. 1).

Po drugie, w USA mutacja Leiden występuje u mniej niż 5% bezobjawowych kobiet kaukaskich.¹ U innych ras mutacja ta występuje jeszcze rzadziej: latynoskiej – 2,2%, natywnych Amerykanek – 1,3, Afroamerykanek – 1,2, zaś Amerykanek pochodzenia azjatyckiego – 0,5%.^{4,5} Aby zidentyfikować nieliczne kobiety, u których ona występuje należałoby objąć badaniami wielkie grupy kobiet. Na dodatek, w obrębie tych pacjentek tylko u nielicznych wystąpiłyby epizody VTE w wyniku stosowania COCs. Byłoby to przyczyną otrzymania wielu „fałszywie pozytywnych” wyników. Wiedza o występowaniu tej mutacji „stygmatyzowałaby” te kobiety, sprawiając, że byłyby one postrzegane jako pacjentki obciążone chorobą dziedziczną, co podwyższyłoby koszty ich ubezpieczenia zdrowotnego.

Rysunek 1 dobrze ilustruje wyniki prób przesiewowych prowadzonych na wielką skalę. Na jeden milion badanych pacjentek stosujących COCs należy oczekiwać, że tylko 140 może spodziewać się lekozależnego wystąpienia VTE.¹ Badania szersze, obejmujące przesiew pod kątem wszystkich znanych czynników skłonności do zakrzepicy – w tym oporności na APC umożliwiłoby wykrycie co najwyżej dalszych 50% kobiet, u których stosowanie COCs byłoby przeciwwskazane. A blisko 62 000 kobiet niesłusznie odradzono by ich stosowanie na podstawie fałszywie pozytywnych wyników przesiewu, co sprawiłoby, że kobietom tym bezzasadnie ograniczo-

noby wybór skutecznej metody antykoncepcji, dającej wiele dodatkowych korzyści zdrowotnych.¹

Ze względu na rzadkość występowania śmiertelnych przypadków VTE, badania przesiewowe 1 miliona użytkowniczek COCs pod kątem występowania mutacji sprzyjających zakrzepicy, w najlepszym przypadku zapobiegłoby 2 przypadkom śmierci z powodu VTE w następstwie stosowania tych środków antykoncepcyjnych.⁵ Inni naukowcy twierdzą, że aby zapobiec 1 śmierci należałoby przebadać 2 miliony użytkowniczek COCs¹⁰ natomiast koszt takich badań przesiewowych przekroczyłby 100 milionów dolarów. W wyniku takich badań 120 000 kobiet odradzonoby stosowanie COCs, przez co zmuszone byłyby one do korzystania z innych metod antykoncepcji, w tym również mniej skutecznych. Kobiety te byłyby bardziej „zagrożone”

ciążą, która niesie z sobą jeszcze większe ryzyko wystąpienia śmiertelnego epizodu VTE, co *de facto* zwiększyło- by śmiertelność spowodowaną tym schorzeniem.^{5,10}

Przesiew poprzez badanie historii chorób wśród krewnych pacjentki

Jak wykazaliśmy, przesiew pacjentek za pomocą testów wykrywające obecnie znane markery skłonności do VTE nie ma uzasadnienia. Zamiast tego zaleca się lekarzom prowadzenie starannego wywiadu na temat występowania VTE w rodzinie pacjentki przed przepisaniem COCs.^{1,4} Metodą tą można zidentyfikować pacjentki z wrodzoną skłonnością do VTE, z których u połowy testy laboratoryjne wykryłyby mutację Leiden.⁴ (w ramce na str. 11 zamieszczono pytania, jakie lekarz powinien zadać pacjentce celem stwierdzenia, czy u jej najbliższych krewnych występowały przypadki VTE).

Jeśli rodzina pacjentki zostanie uznana za „VTE-pozytywną” – u przynajmniej jednego bliskiego krewnego (pierwszego lub drugiego stopnia) wystąpiła bezsprzecznie spontaniczna VTE, lekarz może rozważyć celowość zlecenia testów klinicznych aby potwierdzić wrodzoną podatność pacjentki na tę chorobę. Alternatywą jest zasugerowanie pacjentce stosowania doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego sam progestagen (tzw. minipigułki).

Niezależnie od sposobu dalszego postępowania, pacjentka pochodząca z rodziny, w której występowały przypadki VTE musi wiedzieć o korzyściach i ryzyku związanym ze stosowaniem COCs a także o ryzyku VTE, jakie niesie z sobą ciąża. Decyzja o przepisaniu takiego czy innego preparatu antykoncepcyjnego bezwzględnie musi uwzględniać stan zdrowotny pacjentki. Podsumowując te rozważania, naukowcy stwierdzili: „uwaga lekarza powinna być przede wszystkim skierowana na stan zdrowotny pacjentki i jej najbliższych krewnych a nie na obecność czy brak występowania mutacji wywołującej wrodzoną skłonność do zakrzepicy.”⁴



„Niespełna 1/4 przypadków zakrzepicy z zatorrem jest powodowanych mutacją Leiden czynnika V. Pozostałe 3/4 nie są powodowane przez tę mutację. Jeśli uwzględnimy wszystkie markery, jakie jesteśmy obecnie w stanie przesiewać (białko C, białko S i inne) okazuje się, że ponad 2/3 przypadków VTE jest powodowana przez czynniki nieznane, z których pewne mogą w przyszłości okazać się nieznanymi obecnie czynnikami dziedzicznymi.”
 – dr n. med. Mitchell D. Creinin

1. Winkler UH. Blood coagulation and oral contraceptives: a critical review. *Contraception* 1998; 57: 203-209.
2. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 210-213.
3. Schambeck CM, Schwender S, Haubitz I, et al. Selective screening for the factor V Leiden mutation: is it advisable prior to the prescription of oral contraceptives? *Thromb Haemost* 1997; 78: 1480-1483.
4. Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM, et al. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313: 1127-1130.
5. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127: 895-903.
6. Zoller B, Dahlback B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994; 343: 1536-1538.
7. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor antico-

Pytania, które należy zadać pacjentce podczas przeprowadzania wywiadu pod kątem wykluczenia VTE w osobistej i rodzinnej historii choroby



Osobisty i rodzinny wywiad w celu wykluczenia ryzyka żyłnej zakrzepicy z zatorom (VTE) jest wstępnym etapem identyfikowania pacjentek, u których stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest przeciwwskazane. Oto pytania, dzięki którym lekarz może uzyskać od pacjentki niezbędne informacje:

1. Czy Pani lub ktokolwiek z jej bliskich krewnych (rodzice, rodzeństwo, dziadkowie, wujkowie, ciotki) cierpieli kiedykolwiek na zakrzepę w naczyniach kończyn lub płuc?
2. Czy pani lub bliski krewny był hospitalizowany z powodu zakrzepów w naczyniach kończyn lub płuc?
3. Jeśli miało to miejsce, to czy Pani lub jej krewnemu podawano wtedy płyny rozcieńczające krew? (jeśli nie, istnieje prawdopodobieństwo, że był to niegroźny przypadek, taki jak zapalenie żyły powierzchownej lub żyłaki).
4. W jakich okolicznościach wystąpił zakrzep (rak, intensywne podróże lotnicze, otyłość, unieruchomienie powypadkowe, poporodowe, itp)?

- agulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-1008.
8. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-1506.

9. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517-522.
10. Rosendaal FR. Oral contraceptives and screening for factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996; 75: 524-525.

CME (Continuing Medical Education), cd. ze str 2

Cel nauki: po przeczytaniu niniejszej monografii uczestnicy powinni umieć:

- 1) omówić zastrzeżenia i czynniki mogące mieć wpływ na losowość grup pacjentek w badaniach zależności ryzyka VTE od rodzaju progestagenu wchodzącego w skład poszczególnych złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych;
- 2) określić ryzyko przeżywalnej VTE związanej z ciążą i porównać je z ryzykiem przeżywalnej VTE w następstwie stosowania złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych;
- 3) wymienić progestageny o najwyższej powątrobowej biodostępności, wchodzące w skład złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych;
- 4) wyjaśnić jeden ze skutków czasu surowiczego półtrwania progestagenu wchodzącego w skład środka antykoncepcyjnego, i;
- 5) podać częstość występowania mutacji Leiden czynnika V wśród asymptomatycznych kobiet rasy kaukaskiej.

Metoda nauczania: znajomość zagadnień omawianych w niniejszej publikacji sprawdzana jest za pomocą testu Medycznego Kształcenia Ustawicznego (CME). Na opanowanie zawartych w niniejszej monografii wiadomości i rozwiązanie testu daje się uczestnikom 60 minut.

Ocena: ocena stopnia przyswojenia omawianych zagadnień umożliwi uczestnikom szkolenia ich przedyskutowanie i określenie przyszłych potrzeb kształcenia. Uczestnicy szkolenia będą mieli możliwość ustalenia, jakie myl-

ne informacje pojawiają się i docierają do lekarzy w wyniku działań promocyjno-reklamowych, których celem jest przybliżenie preparatów antykoncepcyjnych. **Sposób oceny:** test CME z dziesięcioma pytaniami i odpowiedziami, spośród których należy wskazać właściwą. **Przeznaczenie:** niniejsza monografia przeznaczona jest dla położników i ginekologów, lekarzy rodzinnych, pediatrików, lekarzy dla dorosłych, pielęgniarek, niższego personelu medycznego i wszystkich osób zawodowo związanych z ochroną zdrowia reprodukcyjnego. **Informacja CME:** niniejsze zajęcia zostały opracowane i włączone do programu zgodnie z wytycznymi i standardami Rady Akredytacyjnej Medycznego Kształcenia Ustawicznego (ACCME), dzięki wsparciu Dannemiller Memorial Educational Foundation i Emron. Dannemiller Memorial Educational Foundation jest akredytowana przez ACCME z prawem prowadzenia ustawicznej edukacji medycznej lekarzy. Dannemiller Memorial Educational Foundation opracowała niniejszy kurs w ramach ustawicznego kształcenia medycznego w kategorii 1-godzinnych wykładów monograficznych pierwszej kategorii, umożliwiających uzyskanie American Medical Association Physician's Recognition Award. Każdy z uczestników niniejszego szkolenia nabywa prawo jego zaliczenia w poczet godzin spędzonych na ustawicznym kształceniu medycznym.

Zrozumieć działanie progestagenów wchodzących w skład doustnych środków antykoncepcyjnych: farmakokinetyka

PODSUMOWANIE: We wszystkich obecnie dostępnych doustnych środkach antykoncepcyjnych (OC) komponenta estrogenowa jest niemalże jednakowa. Badania rozwojowe zostały nakierowane na komponentę progestagenową i dlatego dostępne preparaty przede wszystkim różnią się progestagenem wchodzącym w skład preparatów złożonych. W drugim artykule, którego celem jest przybliżenie progestagenów wchodzących w skład OC, naszą uwagę skupimy na porównaniu farmakokinetyki dostępnych środków.

Trzema głównymi cechami progestagenów, istotnymi z punktu widzenia doustnej antykoncepcji są: biodostępność, surowiczy czas półtrwania i względne powinowactwo wiązania (RBA = ang. relative binding affinity). Wyższa biodostępność (jaką cechuje się niedostępny w USA gestoden i lewonorgestrel) daje efekt w postaci niższej wymaganej dawki i mniejszej zmienności między- i wewnątrzosobniczej. Długość czasu surowiczego półtrwania skutkuje lepszą kontrolą cyklu i skuteczniejszym zabezpieczeniem antykoncepcyjnym, gdy pacjentka zapomni o zażyciu pigułki. Powinowactwo wiązania określa dawkę niezbędną dla uzyskania efektu klinicznego.

Wprowadzenie

Główną rolą progestagenów w złożonych doustnych środkach antykoncepcyjnych (COCs) jest hamowanie owulacji (synergistycznie z etinylestradiolem) poprzez represję uwalniania gonadotropin. Wszystkie progestageny działają w ten sam sposób, lecz różnią się parametrami farmakokinetycznymi. Znajomość farmakokinetyki progestagenów wchodzących w skład COCs jest przydatna przy podejmowaniu decyzji o przepisaniu pacjentce określonego środka.

Progestageny różnią się od siebie trzema podstawowymi parametrami farmakokinetycznymi: biodostępnością (na którą wpływa metabolizm wątrobowy), surowiczym czasem półtrwania i względnym powinowactwem wiązania (patrz tabela 1). Te różnice decydują o wymaganej dawce, częstości występowania między- i wewnątrzosobniczych różnic metabolicznych, a co za tym idzie – kontroli cyklu. ¹

Biodostępność i metabolizm wątrobowy

Biodostępność definiuje się jako stosunek stężenia substancji czynnej we krwi po podaniu *per os* do stężenia we krwi po podaniu dożylnym. Odzwier-

ciedla ona stopień, w jakim progestageny są metabolizowane w wątrobie podczas tzw. „pierwszego przejścia”. Za regułę przyjmuje się, że im wyższa biodostępność progestagenu tym lepiej, ponieważ potrzeba mniejszej dawki dla inhibicji owulacji i obserwuje się mniejszą częstość występowania różnic między- i wewnątrzosobniczych. ¹

Progestageny wchodzące w skład COCs znacznie różnią się pod tym względem, ponieważ niektóre z nich muszą zostać przekształcone do formy biologicznie aktywnej zanim zaczną działać. Progestageny, które muszą ulec takim przemianom często nazywane są „prolekami” lub „prohormonami”. Zalicza się do nich octan noretindronu i dwuoctan etynodiolu (które są metabolizowane do noretindronu), dezogestrel (przekształcany do 3-keto-dezogestrelu) i norgestimatu (pierwotnie metabolizowany do 3-oksymu lewonorgestrelu, 17-octanu lewonorgestrelu a na koniec do formy czynnej – lewonorgestrelu (rysunek 1). Pochodna estranu – noretindron i dwa progestageny gonanowe – lewonorgestrel i gestoden wykazują aktywność biologiczną w formach wyjściowych.

Tabela 1
Powątrobowa biodostępność, surowiczy czas półtrwania (t_{1/2}) i względne powinowactwo wiązania (RBA) do ludzkiego macicznego receptora progesteronu dla progestagenów wchodzących w skład złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (COCs)

Progestagen COCs	Biodost. (%)	t _{1/2} (godz)	RBA ** (%)
Dezogestrel			
3-keto-dezogestrel	62,0	12	180
Gestoden *	>90,0	12	70
Lewonorgestrel	90,0	15	250
Noretindron	64,0	7	130
Norgestimatu			
7-octan-lewonorgestrelu	?	?	110
3-oksym lewonorgestrelu	?	?	8
lewonorgestrel	22,0	15	250

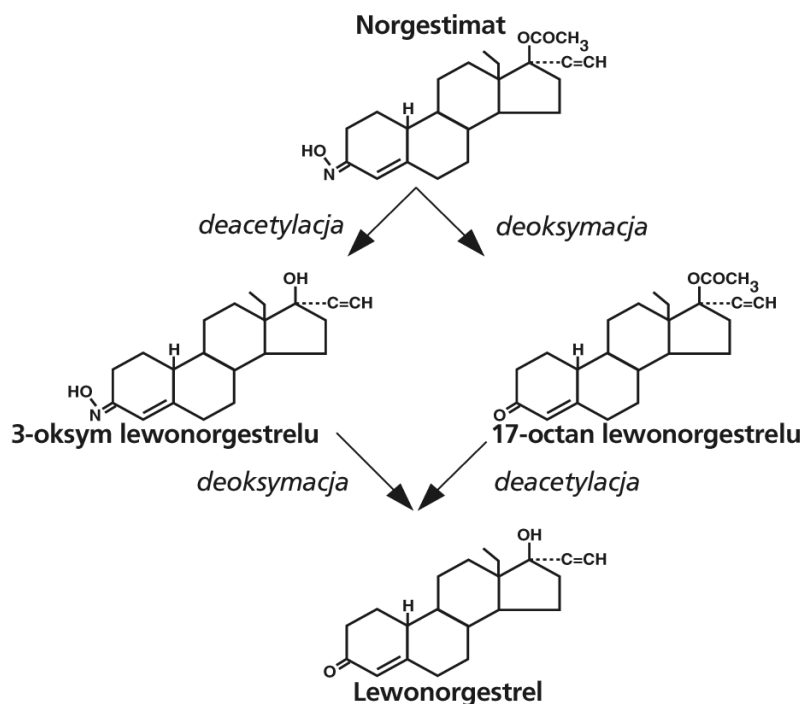
* w USA niedostępny

** w stosunku do syntetycznego standardu R 5020

Źródło: zmodyfikowane, z poz lit. 2-5, 7 i 10

Rysunek 1

Przypuszczalny metabolizm norgestimatu do lewonorgestrelu



Źródło: Juchem M. i wsp., 1993 (zob. poz. lit. 10).

Progestageny, które nie muszą być metabolizowane do formy aktywnej cechują się najwyższą biodostępnością. Powątrobowa biodostępność gestodenu wynosi ponad 90%, dla lewonorgestrelu około 90% i 64% dla noretindronu. Aktywna forma dezogestrelu – 3-keto-dezogestrel - ma średnią biodostępność powątrobową równą 62%. Metabolity norgestimatu cechują się najniższą biodostępnością, wynoszącą średnio 22%.²⁻⁵

Ogólnie rzecz biorąc, im wyższa powątrobowa biodostępność progestagenu tym niższa dawka jest potrzebna dla zahamowania owulacji. Proleki, które muszą zostać przekształcone w formy biologicznie aktywne wymagają stosowania w wyższych dawkach aby skompensować między- i wewnątrzsobnicze różnice metaboliczne. Nie wszystkie pacjentki metabolizują leki tak samo; zaobserwowano występowanie znacznych różnic – zależnych także od dnia i fazy cyklu.¹ Dlatego w przypadku proleków obserwuje się większy „rozrzut metaboliczny” niż w przypadku progestagenów aktywnych w formie wyjściowej. Ich dawki muszą więc być na tyle wysokie, by gwarantować skuteczność działania preparatu przy niższej biodostępności progestagenu.¹

Dawka progestagenu niezbędna dla zahamowania owulacji łącznie z 30 do 35 µg etinyloestradiolu zależy od biodostępności i surowiczego czasu półtrwania (rysunek 2). W przypadku gonanów dzienna dawka wynosi od 30 µg dla gestodenu, 60 µg dla lewonorgestrelu i dezogestrelu i 200 µg dla norgestimatu. Pochodna estranu – noretindron musi być podawana w dziennej dawce 400 µg.⁶

Doustne złożone preparaty antykoncepcyjne często zawierają dawkę pro-

gestagenu większą od najniższej dawki niezbędnej do zahamowania owulacji, aby skompensować „margines błędu” wynikający z wewnątrz- i międzysobniczego „rozrutu”. Na przykład COC, w którego skład wchodzi 100 µg lewonorgestrelu (zamiast 60 µg wymaganych dla zahamowania owulacji) ma 67% „zapas”, mogący skutecznie kompensować margines błędu wynikły z „rozrutu”. Podobnie, COC zawierający 250 µg norgestimatu zawiera dawkę progestagenu o 25% większą niż jest potrzebna dla zahamowania owulacji.

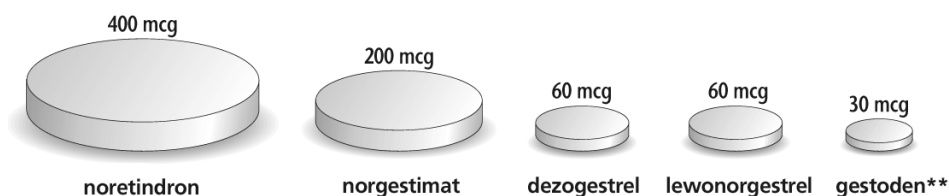
Czas surowiczego półtrwania progestagenu

Równie ważną rolę odgrywa czas surowiczego półtrwania progestagenu. Czas surowiczego półtrwania to czas, od podania, po jakim poziom substancji w surowicy spadnie do 50% poziomu maksymalnego. Ujmując prosto, im dłuższy czas surowiczego półtrwania tym dłużej substancja czynna pozostaje w organizmie pacjentki. Dłuższy czas surowiczego półtrwania progestagenu jest korzystny ze względu na skuteczniejszą kontrolę cyklu i szerszy margines bezpieczeństwa w przypadku zapomnienia o zażyciu pigułki.

Tak samo jak biodostępność, czas surowiczego półtrwania wykazuje wahania między- i wewnątrzsobnicze. Czas półtrwania noretindronu wynosi około 7 godzin. Pochodne gonanu mają dłuższy czas: dla 3-keto-dezogestrelu i gestodenu wynosi około 12 godzin, a dla lewonorgestrelu – 15 godzin.^{1,7} (we wszystkich przypadkach czasy dotyczą podania łącznie z 30 do 35 µg etinyloestradiolu). Ze względu na między- i wewnątrzsobnicze różnice czasu surowiczego półtrwania, lewonorgestrel i inne progestageny będące pochodnymi gonanu na

Rysunek 2

Minimalne dawki dzienne* progestagenów hamujące owulację



** w połączeniu z 30 to 35 µg etinyloestradiolu

** w Polsce wchodzi w skład COCs firm Schering AG i Wyeth

Źródło: Teichmann AT, 1996 (zob. poz. lit. 6).

ogół zapewniają lepszą kontrolę cyklu – rzadziej występują plamienia i krwawienia międzymiesiączkowe niż w przypadku stosowania noretindronu czy octanu noretindronu.^{1,8,9}

Względne powinowactwo wiązania

Trzecim klinicznie istotnym parametrem, którym znacznie różnią się między sobą progestageny wchodzące w skład COCs jest względne powinowactwo wiązania (RBA) przez receptor progesteronu. Im większe powinowactwo tym mniejsza ilość substancji niezbędna jest do zahamowania owulacji. Pokrewna koncepcja – tzw. wybiórczość – odnosi się do stosunku powinowactwa do receptora progesteronu do powinowactwa do innych receptorów sterydowych, takich jak receptory androgenów.

RBA zwykle określa się w procentach w stosunku do standardu przyjętego za próbę odniesienia. Jako standardu zazwyczaj używa się syntetycznego ligandu receptora progesteronu o nazwie R5020.¹⁰ Badania RBA prowadzi się na ludziach i zwierzętach laboratoryjnych (np. królikach). Wielu naukowców ostrzega przed ekstrapolowaniem wyników uzyskanych w badaniach z udziałem zwierząt na ludzi ze względu na istotne międzygatunkowe różnice metaboliczne.¹ Znany badacz zagadnień metabolizmu a zarazem jeden z wydawców „The Contraception Reports” – dr med. W. Goldzieher twierdzi: „Różnice parametrów farmakokinetycznych progestagenów wchodzących w skład COCs uzyskane na podstawie eksperymentów prowadzonych na zwierzętach nie mogą być ekstrapolowane na efekty działania w organizmie ludzkim; tego typu przypuszczenia mogą okazać się mylne. Kiedykolwiek jest to możliwe, kliniczne decyzje powinny być podejmowane na podstawie danych uzyskanych w wyniku badań z udziałem pacjentek”.



„Różnice parametrów farmakokinetycznych progestagenów wchodzących w skład COCs uzyskane na podstawie eksperymentów prowadzonych na zwierzętach nie mogą być ekstrapolowane na efekty działania w organizmie ludzkim; tego typu przypuszczenia mogą okazać się mylne. Kiedykolwiek jest to możliwe, kliniczne decyzje powinny być podejmowane na podstawie danych uzyskanych z badań z udziałem ludzi”.

– dr n. med. Joseph W. Goldzieher

Wyniki badań RBA progestagenów, prowadzone z udziałem zwierząt i ludzi znacznie różnią się. Jeśli przyjąć RBA standardu R5020 u królika za 100%, to względna RBA 3-keto-dezogestrelu u królika wynosi 849%. Jednak względne powinowactwo 3-keto-dezogestrelu do ludzkiego macicznego receptora progesteronu jest znacznie niższe i wynosi 180%. Metabolit norgestimatu – 17-octan lewonorgestrelu również wykazuje wysokie RBA u królika, wynoszące 531%, lecz u człowieka jest prawie 5-krotnie niższe (110%).^{10,11}

Wśród progestagenów najwyższe powinowactwo do macicznego receptora progesteronu wykazuje lewonorgestrel i wynosi ono 250%. Następnym pod względem RBA progestagenem jest aktywny metabolit dezogestrelu – 3-keto-dezogestrel (180%).¹⁰

Klinicznymi implikacjami wysokiej biodostępności powątrobowej jest mniejsza zmienność („rozrzut” metaboliczny) między- i wewnątrzosobniczy i niższa wymagana dawka. (rysunek 3). Wyższe powinowactwo wiązania w organizmie człowieka przekłada się również na obniżenie wymaganej dawki. Natomiast dłuższy surowiczy czas półtrwania skutkuje lepszą kontrolą cyklu i zwiększa ochronę przed niepożądaną ciążą w przypadku zapomnienia o zażyciu pigułki.

Literatura

1. Perone N. The progestins. In: Goldzieher JW, Fotherby K, wyd. Pharmacology of the Contraceptive Steroids. New York: Raven Press; 1994:5-25.
2. Back DJ, Breckenridge AM, Crawford FE, et al. Kinetics of norethindrone in women. II. Single-dose kinetics. Clin Pharmacol Ther 1978;24:448-453.
3. Back DJ, Bates M, Breckenridge AM, et al. The pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinyl estradiol in women — studies with Ovran and Ovranette. Contraception 1981; 23: 229-239.
4. Orme M, Back DJ, Ward S, i wsp. The pharmacokinetics of ethinyl estradiol in the presence and absence of gestodene and desogestrel. Contraception 1991;43:305-316.
5. Stanczyk FZ, Roy S. Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. Contraception 1990;42:67-96.
6. Teichmann AT. Empfängnisverhütung: eine vergleichende Übersicht aller Methoden, Risiken und Indikationen. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 1996.
7. Fotherby K, Caldwell ADS. New progestins in oral contraception. Contraception 1994;49:1-31.
8. Edgren RA, Nelson JH, Gordon RT, i wsp. Bleeding patterns with low dose monophasic oral contraceptives. Contraception 1989;40:285-297.
9. Ramos R, Apelo R, Osteria T, et al. A comparative analysis of three different dose combinations of oral contraceptives. Contraception 1989;39:165-177.
10. Juchem M, Pollow K, Elger W i wsp. Receptor binding of norgestimate — a new orally active synthetic progestational compound. Contraception 1993;47:283-294.
11. Phillips A, Demarest K, Hahn DW i wsp. Progestational and androgenic receptor binding affinities and in vivo activities of norgestimate and other progestins. Contraception 1990; 41:399-410.

Rysunek 3 Farmakologia progestagenów wchodzących w skład COCs: implikacje kliniczne

↑ Biodostępność = ↓ wewnątrz-/międzyosobnicza zmienność = ↓ wymagana dawka

↑ surowiczy czas półtrwania = ↑ działanie leku = ↑ kontrola cyklu

↑ powinowactwo wiązania (w organizmie człowieka) = ↑ hamowanie owulacji = ↓ wymagana dawka

Źródło: Goldzieher JW, 1998 (zob. poz. lit. 1).

Proszę zaznaczyć prawidłowe odpowiedzi:

1. W raporcie opublikowanym po WHO Scientific Group Meeting stwierdzono, że można oszacować wpływ większości źródeł błędu na wyniki badań nad ryzykiem VTE powodowanym przez stosowanie COCs „trzeciej generacji” ZA WYJĄTKIEM:
 a) preferencyjnego przepisywania
 b) wypadania podatnych
 c) preferencyjnego diagnozowania
 d) paradoksu 20 µg
2. Niektórzy naukowcy twierdzą, że uzyskane wyniki wyższego ryzyka dla gestodenu i dezogestrelu ma biologiczne uzasadnienie, ponieważ te progestageny:
 a) mogą powodować otyłość, która jest czynnikiem ryzyka VTE
 b) wykazują słabszą antyestrogenowość, w wyniku czego preparaty je zawierające wykazuje silniejsze działanie estrogenne
 c) wiążą się z mutacją Leiden V czynnika krzepliwości
 d) wykazują działanie zakrzepicogenne
3. Częstość występowania VTE bez skutków śmiertelnych podczas ciąży wynosi około:
 a) 20 przypadków na 100 000
 b) 40 przypadków na 100 000
 c) 60 przypadków na 100 000
 d) 80 przypadków na 100 000
4. Zgodnie ze wskazaniami FDA, użytkownicy COCs zawierających dezogestrel (lub gestoden) powinny:
 a) natychmiast zaprzestać ich stosowania i zasięgnąć rady lekarza prowadzącego
 b) zgłaszać wszelkie zaobserwowane działania niepożądane do „gorącej linii” FDA
 c) jak najszybciej zmienić preparat na inny, zawierający progestagen starszej generacji
 d) kontynuować stosowanie preparatu według dotychczasowych wskazań
5. Progestagenem o najwyższej biodostępności spośród stosowanych w COCs jest:
 a) gestoden
 b) lewonorgestrel
 c) dezogestrel
 d) norgestimiat
6. Progestageny o dłuższym czasie surowiczego półtrwania stosowane w COCs:
 a) zazwyczaj muszą być stosowane w wyższych dawkach
 b) najprawdopodobniej zawiodą, jeśli pacjentka zapomni zażyć pigułkę
 c) wykazują niższe powinowactwo do receptorów progesteronu
 d) zapewniają lepszą kontrolę cyklu
7. Z podanych poniżej progestagenów stosowanych w COCs najwyższe powinowactwo do ludzkiego macicznego receptora progestagenu wykazuje:
 a) dezogestrel (3-keto-dezogestrel)
 b) norgestimiat (17-octan lewonorgestrelu)
 c) lewonorgestrel
 d) gestoden
8. Najczęstszą znaną przyczyną wrodzonej skłonności do zakrzepicy jest:
 a) niedobór białka C
 b) niedobór białka S
 c) niedobór antytrombiny III
 d) mutacja Leiden V czynnika krzepliwości
9. U jakiego odsetka bezobjawowych kobiet rasy kaukaskiej występuje mutacja Leiden V czynnika krzepliwości krwi:
 a) mniej niż 5%
 b) około 10%
 c) około 20%
 d) ponad 30%
10. Gdyby przebadano jeden milion użytkowników COCs pod kątem występowania wszystkich znanych markerów wrodzonej zakrzepicy, jakiej liczby fałszywie pozytywnych wyników należałoby się spodziewać:
 a) mniej niż 50
 b) około 140
 c) około 62 000
 d) około 120 000

The
CONTRACEPTION
Report

Przekład z języka angielskiego, skład,
łamanie i przygotowanie publikacji
dla potrzeb internetowego serwisu
„Antykoncepcja bez ściemy”
- mgr Cezary Urbański

Telefon redakcji serwisu:
0-505 228 999

e-mail: kleofas@antykoncepcja.com.pl

www.antykoncepcja.com.pl