

ANTYKONCEPCJA HORMONALNA – DZIAŁANIE, SKUTECZNOŚĆ I WPLYW NA ORGANIZM

Mgr farm. Aleksandra Dziubak, 11 września 2019

ANTYKONCEPCJA

Szacuje się, że antykoncepcję hormonalną stosuje obecnie ok. 140 milionów kobiet na całym świecie [1]. Tabletki hormonalne są uważane za najskuteczniejszą metodę antykoncepcji przez większość kobiet w Polsce [2]. Kobiety stosujące antykoncepcję szukają metody, która byłaby jednocześnie skuteczna, bezpieczna, dobrze tolerowana, wygodna, prosta w zastosowaniu [3] i która umożliwiłaby szybki powrót płodności i poczęcie zdrowego dziecka [4]. Czy przyjmowanie syntetycznych hormonów spełnia te wszystkie warunki?

Szacuje się, że antykoncepcję hormonalną stosuje obecnie ok. 140 milionów kobiet na całym świecie (fot. Shutterstock).

Hormony wywierają swoje działanie już w bardzo małych dawkach (czytaj również: Antykoncepcja nie jest lekiem?). Jeśli w organizmie obecne są endogenne hormony w stężeniach aktywnych biologicznie, dodatkowe narażenie na nawet niewielkie ilości hormonów egzogennych zakłóca prawidłowe funkcjonowanie systemu endokrynologicznego. Syntetyczne hormony mogą upośledzać funkcję receptorów i wpływać na szlaki hormonalne, wywołując działania niepożądane w stężeniach znacznie niższych niż dawki toksyczne [5]. Czy długotrwałe przyjmowanie egzogennych hormonów zawartych w tabletkach antykoncepcyjnych jest tak bezpieczne, jak się powszechnie uważa? W niniejszym artykule podjęto próbę odpowiedzi na to pytanie. Dlatego też zebrano informacje na temat sposobu działania antykoncepcji hormonalnej oraz jej potencjalnego wpływu na zdrowie kobiety.

SKUTECZNOŚĆ I MECHANIZM DZIAŁANIA

Duże dawki estrogenów stosowane początkowo w środkach antykoncepcyjnych w latach 60. zostały zredukowane ze względu na liczne powikłania zakrzepowe. Obecnie stosowana ilość odpowiednika estrogenu (0,015–0,035 mg) mniej skutecznie hamuje aktywność pęcherzyków jajnikowych, stwierdzono jednak, że nie ma to wpływu na skuteczność antykoncepcji w zapobieganiu ciąży [6, 7]. Z tego względu, że w czasie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych obserwuje się pewną aktywność jajników, niektórzy przypuszczają, że ich nadal wysoka skuteczność jest związana z brakiem warunków sprzyjających przeżyciu embrionu i jego utratą. Ma to duże znaczenie dla pacjentów oraz pracowników służby zdrowia, którzy uznają, że życie ludzkie zaczyna się w momencie zapłodnienia. Istotne jest dla nich określenie, czy w danej metodzie antykoncepcyjnej może dojść do pęknięcia pęcherzyka jajnikowego i zapłodnienia oraz jakie są szanse na to, że poczęte dziecko przeżyje w panujących w organizmie warunkach [7].

Na podstawie przeprowadzonego w 2018 roku przeglądu literatury można stwierdzić, że w czasie stosowania antykoncepcji hormonalnej obserwuje się cykle, w których dominujący pęcherzyk jajnikowy osiąga średnicę powyżej 13 mm (nawet do 95,7% cykli w przypadku minitabletek i do 78,9% cykli w przypadku tabletek złożonych) [7]. Natomiast częstość występowania owulacji podczas stosowania tabletek antykoncepcyjnych w warunkach badań klinicznych waha się, według dostępnych danych w zależności od rodzaju progestagenu, od 0 do 3,3% dla preparatów zawierających 30–35µg etynyloestradiolu, od 0 do 8,6% dla preparatów zawierających 15–20µg etynyloestradiolu, od 0 do 8% dla tabletek dwu- i trójfazowych oraz od 1,25 do 42,6% dla tabletek zawierających wyłącznie progestagen.

Wartości te są największe dla preparatów z lewonorgestrellem i noretisteronem, a najniższe dla preparatów z dezogestrellem i gestodenenem [8]. Jednak w wielu badaniach jako kryterium wystąpienia owulacji uznano wzrost stężenia progesteronu powyżej 16 lub 9,6 nmol/l, bez uwzględnienia badań ultrasonograficznych, a zwykle w czasie stosowania antykoncepcji hormonalnej stężenie progesteronu nie osiąga 5 nmol/l, mimo że może dojść do pęknięcia pęcherzyka jajnikowego, w związku z czym powyższe wyniki mogą być zaniżone [7]. W jednym z badań udowodniono, że częstość owulacji podczas perfekcyjnego stosowania dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych wzrasta w trzech kolejnych cyklach (od 12% do 28% dla preparatów jednofazowych z lewonorgestrellem, od 0% do 18% dla preparatów trójfazowych z lewonorgestrellem i od 8% do 16% dla trójfazowych preparatów zawierających norgestymat) [9]. Owulacja występuje częściej w zastosowaniu typowym (nieperfekcyjnym), uwzględniającym różne pory przyjmowania tabletki, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, stosowanie leków mogących wpływać na metabolizm hormonów zawartych w środkach antykoncepcyjnych lub pominięcie tabletki [10].

Zatem zahamowanie owulacji nie jest, jak się często podaje, jedynym mechanizmem działania hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych, gdyż do owulacji jednak dochodzi. Wtedy inne mechanizmy działania mogą mieć wpływ na skuteczność tych preparatów. Dotychczas nie udowodniono, że śluz szyjkowy po zastosowaniu tabletek hormonalnych jest całkowicie nieprzepuszczalny dla plemników, a do zapłodnienia wystarczy nawet ich niewielki odsetek. W sytuacji, gdy dojdzie do owulacji, zasadniczą rolę mogą więc odgrywać następujące mechanizmy działania: spowolnienie transportu embrionu w jajowodach, zmiany w błonie śluzowej macicy oraz zmniejszenie stężenia progesteronu w fazie lutealnej, co uniemożliwia zagnieżdżenie się embrionu i jego rozwój [10].

Na prawidłowy przebieg procesu implantacji embrionu duży wpływ ma grubość endometrium. Aby doszło do udanej implantacji i utrzymania ciąży, grubość endometrium powinna wynosić co najmniej 7 mm (w fizjologicznych warunkach wartości te wynoszą 7,5–12 mm w późnej fazie lutealnej). Podczas stosowania dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych grubość endometrium zmniejsza się do 3,3–5,3 mm. Dochodzi także do zmian w strukturze histologicznej błony śluzowej macicy (mniejsza liczba i średnica gruczołów, cieńsze naczynia krwionośne, mniejszy przepływ krwi) oraz do zmniejszenia receptywności [A] endometrium, co może uniemożliwić implantację embrionu. Podczas długotrwałego stosowaniu antykoncepcji hormonalnej dochodzi do atrofii (zaniku) endometrium [10]. Antykoncepcja hormonalna wpływa prawdopodobnie hamująco na perystaltykę jajowodów, co przy nieprzygotowanym do implantacji endometrium i w okresie receptywności w jajowodach może się wiązać z większym ryzykiem implantacji 5–7-dniowego embrionu w jajowodzie. Według przeprowadzonych analiz stosowanie antykoncepcji hormonalnej zwiększa ryzyko ciąży pozamacicznej 4,5-krotnie, a nawet 13,9-krotnie w przypadku stosowania tabletek dwuskładnikowych, 4,87-krotnie w przypadku antykoncepcji awaryjnej zawierającej lewonorgestrel, 21-krotnie w przypadku wkładek domacicznych i nawet 79-krotnie w przypadku stosowania tabletek progestagennych [10, 11, 12].

Badania potwierdzają, że jeśli w czasie przyjmowania preparatów antykoncepcji hormonalnej dochodzi do owulacji, to ilość produkowanego progesteronu jest zwykle zbyt mała, aby odpowiednio przygotować endometrium do implantacji embrionu i aby możliwe było utrzymanie ciąży. Co więcej, w jednym z badań zauważono, że upośledzenie funkcji ciała żółtego utrzymuje się po odstawieniu środków antykoncepcyjnych. Zmniejszoną produkcję progesteronu przez ciało żółte po odstawieniu antykoncepcji odnotowano u 40% kobiet. Może to być jedną z przyczyn późniejszych zaburzeń płodności [7].

W przypadku preparatów antykoncepcji awaryjnej zawierającej lewonorgestrel dowody naukowe wskazują, że mechanizm hamowania owulacji wpływa na ich skuteczność jedynie w 12%. Duże dawki

lewonorgestrelu hamują owulację tylko wtedy, gdy tabletki będzie przyjęta co najmniej 3 dni przed owulacją, natomiast w czasie najbardziej płodnych dni cyklu mechanizm ten nie jest skuteczny [13]. W jednym z badań stwierdzono, że przy podaniu lewonorgestrelu w późnej fazie folikularnej opóźnienie pęknięcia pęcherzyka jajnikowego o co najmniej 5 dni nie jest częstsze niż przy podaniu placebo. Natomiast octan uliprystalu podany w późnej fazie folikularnej skutecznie opóźniał owulację w 59% cykli. Żadna z tych substancji nie była skuteczna, jeśli podano ją w czasie szczytu LH (nie więcej niż 24 h przed owulacją) [14]. O skuteczności środków antykoncepcji awaryjnej zawierających lewonorgestrel, podanych przed owulacją decydują więc głównie mechanizmy pozapłodnieniowe. Badania *in vitro* wykazały, że lewonorgestrel hamuje motorykę jajowodów co najmniej 5 razy silniej niż progesteron [15], co wpływa na spowolnienie transportu embrionu do macicy. Poza tym lewonorgestrel przyjęty w późnej fazie folikularnej powoduje obniżenie poziomu LH i progesteronu i skrócenie fazy lutealnej. Działanie to uniemożliwia stworzenie warunków koniecznych do przeżycia poczętego dziecka (czytaj również: Regularna antykoncepcja jest zastępowana awaryjną). Obserwuje się również zmniejszenie ekspresji glikodeliny A w endometrium, która odgrywa istotną rolę w procesie implantacji embrionu [13].

WPLYW NA UKŁAD NERWOWY

Hormony płciowe wpływają na rozwój poszczególnych struktur mózgu: mogą przyspieszać lub opóźniać przebudowę sieci neuronalnych w okresie dojrzewania i wpływać na stabilność emocjonalną. Przypuszcza się, że stosowanie antykoncepcji hormonalnej może opóźniać osiągnięcie dojrzałości emocjonalnej oraz wpływać na wybór partnera i późniejszą jakość relacji, co może być przyczyną zdrad i problemów ze zbudowaniem trwałego związku [16]. Ponadto sugeruje się, że ekspozycja na syntetyczne hormony płciowe może być czynnikiem indukującym rozwój autyzmu u dzieci kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną. Jedną z przyczyn jest negatywny wpływ progestagenów na ekspresję receptora estrogenowego β w mózgu, szczególnie w ciele migdałowatym, a tym samym osłabienie neuroprotektoryjnego działania estrogenów [17, 18]. Przykładowo udowodniono, że lewonorgestrel powoduje uszkodzenie struktur układu limbicznego, które odpowiadają za powstawanie pamięci i stanów emocjonalnych [19]. Progestageny działają na poziomie ekspresji genów, powodując metylację genów receptora estrogenowego β i zmniejszenie jego ekspresji, co prowadzi do stresu oksydacyjnego oraz zaburzenia funkcji mitochondriów i metabolizmu lipidów w komórkach nerwowych [18]. Zmniejszenie ekspresji receptora estrogenowego β w mózgu jest typową cechą obserwowaną u osób z autyzmem [18, 20]. Rozwój zaburzeń autystycznych u potomstwa w wyniku ekspozycji na syntetyczne progestageny w okresie życia płodowego udowodniono w badaniach na zwierzętach [18, 19, 21]. Badania epidemiologiczne potwierdzają, że stosowanie leków podtrzymujących ciążę opartych na progestagenach lub spożywanie żywności zanieczyszczonej progestagenami w pierwszym trymestrze ciąży oraz stosowanie antykoncepcyjnych tabletek progestagenowych w momencie poczęcia są czynnikami istotnie zwiększającymi ryzyko rozwoju autyzmu u dzieci, szczególnie u chłopców [21]. Przypuszcza się również, że syntetyczne estrogeny mogą aktywować receptory estrogenowe β w komórkach jajnika, co zmniejsza syntezę mRNA tego receptora oraz transkrypcję kontrolowanych przez niego genów w komórkach jajowych. Skutkuje to upośledzeniem funkcji receptora estrogenowego β u potomstwa oraz w następnych pokoleniach i może przyczyniać się do rozwoju autyzmu oraz innych chorób układu nerwowego, np. schizofrenii [20]. Istnieją także dowody na zwiększoną zachorowalność na autyzm u dzieci, których matki poddawane były hormonalnym metodom leczenia niepłodności [22]. Przytoczone powyżej przykłady mogą wyjaśniać obserwowany związek pomiędzy wzrostem częstości zachorowań na autyzm a wprowadzeniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych [5].

Innym, dobrze znanym przykładem negatywnego wpływu antykoncepcji hormonalnej na układ nerwowy jest obniżenie nastroju i zwiększone ryzyko rozwoju depresji. U kobiet stosujących antykoncepcję opartą

na progestagenach (minitabletki, hormonalne wkładki domaciczne, iniekcje) częściej obserwuje się objawy depresji (zmniejszenie aktywności, poczucie winy, bezsenność, lęk, utrata apetytu, zaparcia) oraz obniżony poziom biomarkera depresji, białka β -AR 1 w komórkach krwi obwodowej w porównaniu z kobietami, które nie stosują antykoncepcji hormonalnej. Jednym z mechanizmów, przez które egzogenne progestageny zwiększają ryzyko rozwoju depresji jest zwiększenie poziomu monoaminooksydazy, enzymu rozkładającego serotoninę [23].

Silny związek między hormonalną antykoncepcją a depresją wykazały duńskie badania z 2016 roku prowadzone przez 13 lat na ponad milionowej grupie kobiet. Udowodniono, że stosowanie różnych typów antykoncepcji (tabletki dwuskładnikowe, minitabletki progestagenne, plastry, krążki dopochwowe, wkładki domaciczne) jest związane z rozwojem depresji i koniecznością stosowania antydepresantów, szczególnie wśród nastolatek [24]. Co więcej, wśród kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną częściej obserwuje się myśli samobójcze i próby samobójcze niż u kobiet, które jej nie stosują. Jedno z badań wykazało, że antykoncepcja hormonalna zwiększa ryzyko nagłej śmierci, w tym w wyniku samobójstwa, a jego ryzyko nie zmniejsza się nawet 15 lat po odstawieniu antykoncepcji [25, 26]. W 2018 roku Europejska Agencja Leków zarekomendowała dodanie do materiałów informacyjnych i ulotek dla pacjentek ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku wystąpienia prób samobójczych podczas stosowania hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych [27].

ZWIĘKSZONE RYZYKO RAKA PIERSI

Liczne dowody naukowe potwierdzają związek między przyjmowaniem antykoncepcji hormonalnej i zwiększonym ryzykiem raka piersi. W jednym z badań udowodniono, że ryzyko to jest prawie 2-krotnie wyższe, gdy tabletki antykoncepcyjne stosuje się mniej niż 6 lat i prawie 3-krotnie wyższe, gdy stosuje się je dłużej niż 6 lat [28]. Natomiast z badań duńskich wynika, że stosowanie antykoncepcji hormonalnej może spowodować wzrost liczby zachorowań na raka piersi o 38%. Przez 11 lat analizowano wyniki badań 1,8 miliona duńskich kobiet poniżej 50. roku życia, stosujących antykoncepcję hormonalną różnego rodzaju (różne typy tabletek dwuskładnikowych, plastry, krążki dopochwowe oraz minitabletki, iniekcje, implanty i wkładki z progestagenami). Zauważono, że ryzyko rozwoju raka piersi jest tym większe, im dłużej stosuje się te produkty (od 9% wzrostu ryzyka, gdy stosowano je mniej niż rok aż do 38% wzrostu przy ponad 10-letnim okresie stosowania). Ryzyko zachorowania na raka piersi pozostawało wysokie także po odstawieniu antykoncepcji, jeśli stosowano ją dłużej niż 5 lat. Podobne wyniki uzyskano przy ograniczeniu analizy do tabletek dwuskładnikowych. U kobiet, które przyjmowały je przez mniej niż rok, ryzyko zachorowania było o 3% wyższe, a u kobiet stosujących je przez ponad 10 lat, prawdopodobieństwo choroby wzrastało o 46% w porównaniu do kobiet niestosujących tych tabletek. Zwiększoną zachorowalność na raka piersi odnotowano także u kobiet stosujących minitabletki zawierające dezogestrel (o 18%) oraz wkładki z lewonorgestrellem (o 21%). Ryzyko zachorowania było szczególnie wysokie u kobiet, które rozpoczęły stosowanie produktów antykoncepcji hormonalnej (tabletki dwuskładnikowe, krążki dopochwowe i implanty) przed 20 rokiem życia [1].

WPLYW NA UKŁAD KRAŻENIA

Powikłania zakrzepowo-zatorowe są jednymi z najczęstszych i najbardziej niebezpiecznych powikłań stosowania antykoncepcji hormonalnej. Wynikają one głównie z prozakrzepowych właściwości estrogenów, które zwiększają syntezę czynników krzepnięcia w wątrobie, co zwiększa ryzyko zakrzepicy w układzie naczyniowym [6, 29]. Zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej na skutek przyjmowania syntetycznych hormonów znane jest już od początku wprowadzenia antykoncepcji hormonalnej w latach 60. [29]. Częste powikłania naczyniowe były jedną z głównych przyczyn obniżenia początkowo stosowanych dawek estrogenów. Ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych pozostaje

jednak nadal podwyższone także dla obecnie stosowanych, mniejszych dawek hormonów [6]. Sugeruje się, że rozwój powikłań zakrzepowo-zatorowych może zależeć także od rodzaju zastosowanego progestagenu [6, 29]. Przeprowadzone w 2011 roku duńskie badania kohortowe z 9-letnim okresem obserwacji wykazały, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest ok. 5-krotnie wyższe u kobiet przyjmujących tabletki antykoncepcyjne zawierające 20 µg etynyloestradiolu i dezogestrel lub gestoden i prawie 7-krotnie wyższe u kobiet przyjmujących tabletki zawierające taką samą dawkę etynyloestradiolu i drospirenon w porównaniu do kobiet niestosujących antykoncepcji hormonalnej. W przypadku tabletek zawierających 30–40 µg etynyloestradiolu i lewonorgestrel lub norgestymat ryzyko to było ok. 3-krotnie wyższe, natomiast dla preparatów zawierających tę samą dawkę etynyloestradiolu oraz dezogestrel, gestoden, drospirenon lub cyproteron ok. 6-krotnie wyższe, niż u kobiet, które nie stosowały tych produktów. Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Holandii. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej było prawie 4-krotnie wyższe dla dwuskładnikowych tabletek zawierających lewonorgestrel, ok. 6-krotnie wyższe dla preparatów zawierających gestoden lub drospirenon i ok. 7-krotnie wyższe dla tabletek zawierających octan cyproteronu lub dezogestrel. W obu badaniach ryzyko to było szczególnie wysokie w ciągu pierwszych 3 miesięcy stosowania tabletek antykoncepcyjnych [30, 31].

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa może prowadzić do groźnego dla życia zatoru tętnicy płucnej. W jednym z badań, które zostało przeprowadzone w Nowej Zelandii stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej wiązało się z ok. 10-krotnym wzrostem ryzyka śmierci z powodu zatoru tętnicy płucnej. Badanie to ujawniło, że w tym kraju zator tętnicy płucnej, gdzie jednym z czynników ryzyka jest przyjmowanie tabletek antykoncepcyjnych, jest przyczyną średnio 2 zgonów w ciągu roku, natomiast średni wiek kobiet, które zmarły z tego powodu w czasie 8 lat obserwacji wynosił 29 lat. Najczęściej kobiety te stosowały tabletki trzeciej generacji, zawierające dezogestrel lub gestoden [32]. W innej analizie, przeprowadzonej we Francji, oszacowano, że średnio 20 kobiet w ciągu roku umiera z powodu zatoru tętnicy płucnej związanego ze stosowaniem doustnej antykoncepcji hormonalnej, w tym 8–9 kobiet umiera jeszcze w szpitalu [33].

Przeprowadzone w Danii w 2012 roku badania potwierdziły obserwowany kilkakrotnie we wcześniejszych analizach związek między stosowaniem złożonych tabletek antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu i zawału serca. Ryzyko to wzrasta wraz ze wzrostem dawki estrogenów. Udowodniono również, że udar występuje znacznie częściej u kobiet stosujących plastry antykoncepcyjne [34]. Szczególnie niebezpieczne dla kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną jest współistnienie innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, otyłość i palenie papierosów [29, 35]. U kobiet przyjmujących tabletki antykoncepcyjne i wypalających 10 papierosów dziennie ryzyko zawału serca rośnie 20-krotnie, natomiast jeśli liczba wypalanych papierosów wzrasta do 25 papierosów dziennie, ryzyko zawału serca rośnie ponad 30-krotnie w porównaniu do kobiet niepalących i niestosujących doustnej antykoncepcji hormonalnej [36, 37]. Podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe związane z przyjmowaniem preparatów hormonalnych wynika z działania estrogenów, które sprzyjają tworzeniu zakrzepów w naczyniach oraz nasilają syntezę angiotensynogenu, co prowadzi do podniesienia ciśnienia krwi. Progestageny natomiast mogą antagonizować pozytywne działanie estrogenów na profil lipidowy. Badania wykazują, że kobiety stosujące doustną antykoncepcję hormonalną, mają 1,8-krotnie wyższe ryzyko nadciśnienia niż kobiety, które jej nie stosują. Ryzyko to maleje po odstawieniu tabletek i nie zmienia się znacząco wraz ze zmniejszeniem dawki estrogenów [35, 38].

Ponadto stosowanie złożonych tabletek antykoncepcyjnych może powodować powstawanie zakrzepów w naczyniach mózgowych i naczyniach siatkówki, prowadząc do zamknięcia tętnicy lub żyły środkowej

siatkówki, krwotoków śródgałkowych, tętniaków i neuropatii, które mogą skutkować czasowymi lub stałymi zaburzeniami widzenia, a nawet utratą wzroku [39]. Udowodniono także, że środki antykoncepcyjne zawierające progestagen o właściwościach antyandrogennych, jak drospirenon, zwiększają stopień wydłużenia odcinka QT oraz ryzyko wystąpienia arytmii komorowych po podaniu leków stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca [40]. Co więcej, w jednym z badań zaobserwowano, że 6-miesięczne stosowanie tabletek zawierających etynyloestradiol i lewonorgestrel zwiększa poziom triglicerydów, obniża poziom HDL, nasila insulinooporność, pogarsza tolerancję glukozy oraz ponad 4-krotnie zwiększa stężenie białka CRP, co może przyczyniać się do rozwoju cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych [41].

ZWIĘKSZONE RYZYKO CHORÓB AUTOIMMUNOLOGICZNYCH

Hormony płciowe modulują funkcję układu odpornościowego, dlatego stosowanie antykoncepcji hormonalnej może przyczyniać się do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Przeprowadzony w 2017 roku przegląd literatury wykazał wzrost ryzyka rozwoju toczenia układowego u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną, zarówno w czasie zdiagnozowania choroby, jak i w przeszłości. Toczeń układowy występuje głównie (ponad 90% przypadków) u kobiet i często rozpoczyna się w wieku rozrodczym [42]. Przypuszcza się także, że stosowanie antykoncepcji hormonalnej może być jednym z czynników przyczyniających się do rozwoju stwardnienia rozsianego, które również częściej rozwija się u kobiet niż u mężczyzn. Ryzyko jest największe dla preparatów zawierających lewonorgestrel i nie zależy od czasu stosowania antykoncepcji [42, 43, 44].

Poza tym, wykazano, że stosowanie tabletek antykoncepcyjnych zwiększa prawie trzykrotnie ryzyko rozwoju choroby Crohn'a. Ryzyko to maleje po odstawieniu antykoncepcji. Antykoncepcja hormonalna zwiększa także ryzyko wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, szczególnie u kobiet palących papierosy. Związek pomiędzy tymi chorobami, a stosowaniem antykoncepcji hormonalnej potwierdzają wyniki zarówno starszych, jak i nowszych badań [42, 45]. Obserwuje się również zależność pomiędzy stosowaniem antykoncepcji hormonalnej a rozwojem chorób skóry związanych z reakcją immunologiczną, takich jak egzema, pęcherzyca, rumień guzowaty czy liszaj twardzinowy sromu (w przypadku tabletek antykoncepcyjnych o aktywności antyandrogennej). Progestageny zawarte w środkach antykoncepcyjnych mogą przyczynić się do rozwoju autoimmunologicznego zapalenia skóry (czytaj również: Jak działa tabletki „po”? Rodzaje tabletki „po” i jej wpływ na organizm kobiety). Udowodniono również wzrost ryzyka zachorowania na reumatoidalne zapalenie stawów, inne choroby stawów, choroby ścięgien, mięśni i więzadeł, egzemę, pokrzywkę oraz znacznie częstsze łysienie i trądzik u kobiet stosujących implanty zawierające lewonorgestrel [42].

PODSUMOWANIE

Mimo że antykoncepcja hormonalna wydaje się być dosyć skuteczną metodą, to jednak aż 6-9% kobiet zachodzi w ciążę w ciągu pierwszego roku jej stosowania, co potwierdzają badania prowadzone w USA [46, 47]. Wbrew powszechnie panującemu przekonaniu, łatwy dostęp do różnych metod antykoncepcji hormonalnej nie zmniejsza wcale liczby niechcianych ciąż i dokonywanych aborcji, także wśród nastolatek [3, 16]. Na przykład, spośród półtora tysiąca francuskich nastolatek, które dokonały aborcji przed 19 rokiem życia, jedynie 33% nie stosowało żadnej metody antykoncepcji w miesiącu, w którym zaszły w ciążę, natomiast ok. 30% z nich stosowało w tym czasie antykoncepcję hormonalną [48]. Podobne wyniki uzyskano w analizie przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii, gdzie wykazano, że 40% kobiet dokonujących aborcji stosuje tabletki antykoncepcyjne w momencie poczęcia dziecka [49]. W innym badaniu, przeprowadzonym w 2015 roku w Chinach, stwierdzono, że niepowodzenie metody antykoncepcyjnej jest najczęstszym powodem dokonywania aborcji (31%) [50].

Stosowanie tabletek antykoncepcyjnych jest przykładem dobrowolnego i długotrwałego przyjmowania silnych substancji chemicznych przez bardzo dużą liczbę kobiet w celach innych niż leczenie czy kontrola choroby. Ze względu na powszechne zastosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, negatywne konsekwencje ich działania mogą mieć istotne znaczenie dla zdrowia publicznego [5]. Przeprowadzona w 2013r. analiza, obejmująca ponad 18 tysięcy kobiet z 11 krajów wykazała, że tylko 18% kobiet przyjmujących tabletki antykoncepcyjne uważa, że mogą one być niebezpieczne dla ich zdrowia [3]. W świetle najnowszych badań naukowych panujące powszechnie przekonanie o bezpieczeństwie stosowania antykoncepcji hormonalnej wydaje się być nieuzasadnione, a jej tak szerokie zastosowanie niepokojące.

Mgr farm. Aleksandra Dziubak

Literatura:

1. Mørch L.S., Skovlund C. W., Hannaford P.C., Iversen L., Fielding S., Lidegaard Ø.: Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *Engl. J. Med.*, 2017, 377 (23), 2228–2239.
2. Warzecha D., Szymusik. I., Pietrzak B., Kosinska-Kaczynska K., Sierdzinski J., Sochacki-Wojcicka N., Wielgos M.: Sex education in Poland – a cross-sectional study evaluating over twenty thousand polish women’s knowledge of reproductive health issues and contraceptive methods. *BMC Public Health*, 2019, 19, 6890.
3. Egarter Ch., Frey Tirri B., Bitzer J., Kaminsky V., Oddens B.J., Prilepskaya V., Yeshaya A., Marintcheva-Petrova M., Weyers S.: Women’s perceptions and reasons for choosing the pill, patch, or ring in the CHOICE study: a cross-sectional survey of contraceptive method selection after counseling. *BMC Womens Health*, 2013, 13, 9.
4. Chernick L.S., Schnall R., Higgins T., Stockwell M., Castaño P., Santelli J., Dayan P.S.: Barriers to and enablers of contraceptive use among adolescent females and their interest in an Emergency Department-based Intervention. *Contraception*, 2015, 91 (3), 217–225
5. Strifert K.: The link between oral contraceptive use and prevalence in autism spectrum disorder. *Medical Hypotheses*, 83 (6), 2014, 718–725.
6. Grzechocińska B.: Znaczenie dawki etynyloestradiolu w doustnej antykoncepcji. *Nowa Medycyna*, 8, 2000, <http://www.czytelniamedyczna.pl/1423,znaczenie-dawki-etynyloestradiolu-w-doustnej-antykoncepcji.html>.
7. Harrison D., Buskmiller C., Chireau M., Ruppertsberger L A., Yeung Jr. P.P.: Systematic review of ovarian activity and potential for embryo formation and loss during the use of hormonal contraception. *The Linacre Quarterly*, 2018, 85 (4), 453–469.
8. Milsom I., Korver T.: Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. *Fam. Plann. Reprod. Health Care*, 2008, 34 (4), 237–246.
9. Pierson R.A., Archer D.F., Moreau M., Shangold G.A., Fisher A.C., Creasy G.W.: Ortho Evra™/Evra™ versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error. *Fertility and sterility*, 2003, 80 (1), 34–42.
10. Jarczewska D.Ł., Barcentewicz M.: Czy doustne hormonalne środki antykoncepcyjne działają po zapłodnieniu? [w:] *Szkodliwość doustnej antykoncepcji hormonalnej*. Pod red. Jarczewskiej D.Ł., MediPage, Warszawa, 2015, 3–36.
11. Li Ch., Zhao W.H., Zhu Q., Cao S.J., Ping H., Xi X., Qin G.J., Yan M.X., Zhang D., Qiu J., Zhang J.: Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15, 187.
12. Larimore W.L., Stanford J.B.: Ectopic pregnancy with oral contraceptive use has been overlooked. *M.J.*, 2000, 321 (7258), 450.

13. Peck, Rella W., Tudela J., Aznar J., Mozzanega B.: Does levonorgestrel emergency contraceptive have a post-fertilization effect? A review of its mechanism of action. *The Linacre Q.*, 2016, 83 (1), 35–51.
14. Brache V., Cochon L., Deniaud M., Croxatto H.B.: Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception*, 2013, 88 (5), 611–8.
15. Wånggren K., Stavreus-Evers A., Olsson C., Andersson E., Gemzell-Danielsson K.: Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens. *Reprod.*, 2008, 23 (10), 2359–68.
16. Klaus H., Cortés M.E.: Psychological, social, and spiritual effects of contraceptive steroid hormones. *The Linacre Q.*, 2015, 82 (3), 283–300.
17. Jayaraman A., Pike C.J.: Progesterone attenuates oestrogen neuroprotection via downregulation of oestrogen receptor expression in cultured neurones. *Neuroendocrinol.*, 2009, 21 (1), 77–81.
18. Xie W., Ge X., Li L., Yao A., Wang X., Li M., Gong X., Chu Z., Lu Z., Huang X., Jiao Y., Wang Y., Xiao M., Chen H., Xiang W., Yao P.: Resveratrol ameliorates prenatal progestin exposure-induced autism-like behavior through ER β Mol. Autism, 2018, 9, 43.
19. Zou Y., Lu Q., Zheng D., Chu Z., Liu Z., Chen H., Ruan Q., Ge X., Zhang Z., Wang X., Lou W., Huang Y., Wang Y., Huang X., Liu Z., Xie W., Zhou Y., Yao P.: Prenatal levonorgestrel exposure induces autism-like behavior in offspring through ER β suppression in the amygdala. *Autism.*, 2017, 8, 46.
20. Strifert K.: An epigenetic basis for autism spectrum disorder risk and oral contraceptive use. *Medical Hypotheses*, 85 (6), 2015, 1006–1011.
21. Li L., Li M., Lu J., Ge X., Xie W., Wang Z., Li X., Li C., Wang X., Han Y., Wang Y., Zhong L., Xiang W., Huang X., Chen H., Yao P.: Prenatal progestin exposure is associated with autism spectrum disorders. *Front Psychiatry*, 2018, 9, 611.
22. Mamidala M.P., Polinedi A., Kumar P.T., Rajesh N., Vallamkonda O.R., Udani V., Singhal N., Rajesh V.: Maternal hormonal interventions as a risk factor for Autism Spectrum Disorder: an epidemiological assessment from India. *Biosci.* 2013, 38 (5), 887–92.
23. Smith K., Nayyar S., Rana T., Archibong A.E., Looney K.R., Nayyar T.: Do progestin-only contraceptives contribute to the risk of developing depression as implied by beta-arrestin 1 levels in leukocytes? A pilot study. *J. Environ. Res. Public Health*, 2018, 15 (9), 1966.
24. Skovlund C.W., Mørch L.S., Kessing L.V., Lidegaard Ø.: Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73 (11), 1154–1162.
25. Charlton B.M., Rich-Edwards J.W., Colditz G.A., Missmer S.A., Rosner B.A., Hankinson S.E., Speizer F.E., Michels K.B.: Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *M.J.*, 2014, 349, g6356.
26. Jung S.J., Cho S.M.J., Kim H.C.: Association of oral contraceptive use with suicidal behavior among representative Korean population: results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2016). *Affect Disord.*, 2019, 243, 8–15.
27. http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC_HSA_3.2019_0.pdf.
28. Wahidin M., Djuwita R., Adisasmita A.: Oral contraceptive and breast cancer risks: a case control study in six referral hospitals in Indonesia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2018, 19 (8), 2199–2203.
29. Walczak K., Misztal-Dwojak A.: Wpływ na układ krążenia. [w:] *Szkodliwość doustnej antykoncepcji hormonalnej*. Pod red. Jarczewskiej D.Ł., MediPage, Warszawa, 2015, 61–79.

30. Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Skovlund C.W., Skjeldestad F.E., Løkkegaard E.: Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001– B.M.J., 2011, 343, d6423.
31. van Hylckama V.A., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P., Doggen C.J.M., Rosendaal F.R.: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. M.J., 2009, 339, b2921.
32. Parkin L., Skegg D.C., Wilson M., Herbison G.P., Paul C.: Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *The Lancet*, 2000, 355 (9221), P21332134.
33. Tricotel A., Raguideau F., Collin C., Zureik M.: Estimate of venous thromboembolism and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in France. *PLoS One*, 2014, 9 (4), e93792.
34. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N.: Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *Engl. J. Med.*, 2012, 366, 2257–2266.
35. Mladěnka P., Applová L., Patočka J., Costa V.M., Remiao F., Pourová J., Mladěnka A., Karličková J., Jahodář L., Vopršalová M., Varner K.J., Štěrba M.: Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Res. Rev.*, 2018, 38 (4), 1332–1403.
36. Rosenberg L., Palmer J.R., Rao R.S., Shapiro S.: Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.*, 2001, 161 (8), 1065–70.
37. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*, 1997, 349 (9060), 1202–9.
38. Chasan-Taber L., Willett W.C., Manson J.E., Spiegelman D., Hunter D.J., Curhan G., Colditz G.A., Stampfer M.J.: Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*, 1996, 94, 483–489.
39. Moschos M.M., Nitoda E.: The impact of combined oral contraceptives on ocular tissues: a review of ocular effects. *J. Ophthalmol.*, 2017, 10 (10), 1604–1610.
40. Salem J.E., Dureau P., Bachelot A., Germain M., Voiriot P., Lebourgeois B., Trégouët D.A., Hulot J.S., Funck-Brentano C.: Association of oral contraceptives with drug-induced QT interval prolongation in healthy nonmenopausal women. *JAMA Cardiol.*, 2018, 3 (9), 877–882.
41. Ågren U.M., Anttila M., Mäenpää-Liukko K., Rantala M.L., Rautiainen H., Sommer W.F., Mommers E.: Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *J. Contracept. Reprod. Health Care*, 2011, 16 (6), 444–457.
42. Williams W.V.: Hormonal contraception and the development of autoimmunity: A review of the literature. *The Linacre Q.*, 2017, 84 (3), 275–295.
43. Hellwig K., Chen L.H., Stanczyk F.Z., Langer-Gould A.M.: Oral contraceptives and multiple sclerosis/clinically isolated syndrome susceptibility. *PLoS One*, 2016, 11 (3), e0149094.
44. Kotzamani D., Panou T., Mastorodemos V., Tzagournissakis M., Nikolakaki H., Spanaki C., Plaitakis A.: Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology*, 2012, 78 (22), 1728-35.
45. Khalili H., Higuchi L.M., Ananthakrishnan A.N., Richter J.M., Feskanich D., Fuchs C.C., Chan A.T.: Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*, 2013, 62 (8), 1153-1159.
46. Trussell J.: Contraceptive failure in the United States. *Contraception*, 2011, 83 (5), 397-404.

47. Sundaram A., Vaughan B., Kost K., Bankole A., Finer L., Singh S., Trussell J.: Contraceptive failure in the United States: estimates from the 2006-2010 National Survey of Family Growth. *Perspect. Sex Reprod. Health*, 2017, 49 (1), 7-16.
48. Moreau C., Trussell J., Bajos N.: Contraceptive paths of adolescent women undergoing an abortion in France. *J. Adolesc. Health*, 2012, 50 (4), 389-394.
49. <https://www.bpas.org/about-our-charity/press-office/press-releases/women-trying-hard-to-avoid-unwanted-pregnancy-res/>.
50. Zeng J., Zou G., Song X., Ling L.: Contraceptive practices and induced abortions status among internal migrant women in Guangzhou, China: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 2015, 15, 552.
51. [A] Prawidłowe endometrium podczas fazy wydzielniczej syntetyzuje specyficzne struktury powierzchniowe (molekuły adhezyjne), m.in. integryny oraz cytokiny, umożliwiające przyjęcie przez organizm kobiety odmiennego antygenowo organizmu poczętego dziecka. Ekspresja białek adhezyjnych na powierzchni endometrium w określonej fazie cyklu wyznacza okres receptywności, tzw. okno implantacyjne (19.–22. dzień cyklu). Integryny zostały zidentyfikowane także w jajowodach. (por.: Jarczewska D.Ł., Barczentewicz M.: Czy doustne hormonalne środki antykoncepcyjne działają po zapłodnieniu? [w:] *Szkodliwość doustnej antykoncepcji hormonalnej*. Pod red. Jarczewskiej D.Ł., MediPage, Warszawa, 2015, 3–36; Halbersztadt A., Pająk J., Nowicki P., Jałocha I., Gabryś M.S.: Implantacja a antygenowość ludzkiego endometrium. *Postępy Hig. Med. Dośw.* (online), 2006, 60, 71-77.