

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο συνολικός πληθυσμός της γης περιλαμβάνει ως γνωστόν 6 δις ανθρώπων, ένα μεγάλο ποσοστό των οποίων ανήκει στις χώρες του λεγόμενου τρίτου κόσμου όπου οι συνθήκες υγιεινής και γενικότερα αναπαραγωγικής υγείας είναι ουσιαστικά ανύπαρκτες και ο προγραμματισμός μιας εγκυμοσύνης είναι πρακτικά ανέφικτος. Ωστόσο ακόμη και σε ανεπτυγμένες βιομηχανικά χώρες όπως είναι οι ΗΠΑ περίπου το 10-15% των σεξουαλικά ενεργών γυναικών δεν χρησιμοποιούν καμία μέθοδο αντισύλληψης συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση του ποσοστού ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης κατά 50% (1).

Περίπου 850.000 από τις ανεπιθύμητες κυήσεις στην ΗΠΑ αφορούν σε έφηβες. Το 2% των γυναικών υποβάλλεται σε μια υποχρεωτική διακοπή της κύησης κάθε χρόνο (2) ενώ το 50% των μη προγραμματισμένων κυήσεων φθάνει στον τοκετό (1). Το μεγάλο αυτό ποσοστό ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης θα μπορούσε να αποδοθεί στη μη σωστή χρήση της αντισυλληπτικής μεθόδου από την γυναίκα καθώς και στην αποτυχία αυτής της ίδιας της μεθόδου. Στην Ευρώπη μελετήθηκε η σεξουαλική συμπεριφορά 11.490 γυναικών από 14 διαφορετικές χώρες ηλικίας 15 έως 49 ετών. Τα αντισυλληπτικά δισκία (ΑΔ) αποτελούσαν την πρώτη σε επιλογή μέθοδο αντισύλληψης με υψηλότερο ποσοστό στη Γαλλία (49%) και στην Δημοκρατία της Τσεχίας (44%) και χαμηλότερο στη Ρωσία, τις Χώρες της Βαλτικής και την Ισπανία (15-18%). Το ποσοστό των γυναικών που δεν χρησιμοποιούσαν κανένα είδος αντισύλληψης ήταν υψηλότερο στην Ρωσία (57%) και στις χώρες της Βαλτικής (50%) (3).

Το βασικό πλεονέκτημα οποιασδήποτε μορφής αντισυλληπτικής μεθόδου είναι η δυνατότητα επιλογής του χρόνου μιας επιθυμητής εγκυμοσύνης. Οι αντισυλληπτικές μέθοδοι (Πίνακας 1) διακρίνονται στις μεθόδους φραγμού και στις ορμονικές μεθόδους με στόχο την αποφυγή της συνένωσης του ωαρίου και του σπερματοζωαρίου. Οι μέθοδοι φραγμού παρεμποδίζουν την είσοδο των σπερματοζωαρίων στο ανώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας ενώ οι ορμονικές μέθοδοι αντισύλληψης δρουν κυρίως μέσω τριών μηχανισμών που περιλαμβάνουν τη αναστολή της ωορρηξίας, την πάχυνση της τραχηλικής βλέννης και τις αλλαγές στην δομή του ενδομητρίου.

Πίνακας 1. Μέθοδοι αντισύλληψης

A. Ορμονικές μέθοδοι

1. αντισυλληπτικά δισκία συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων
2. παρεντερική χορήγηση οιστρογόνων σε συνδυασμό από το στόμα προγεσταγόνων
 - α. υποδόρια εμφυτεύματα β-οιστραδιόλης
 - β. αλοιφές
 - γ. ρινικοί ψεκασμοί
3. σκευάσματα μόνο προγεσταγόνων
 - α. από το στόμα χορηγούμενα (mini pill)
 - β. βραδείας απορρόφησης σκευάσματα μεδροξυπρογεστερόνης
 - γ. υποδόρια εμφυτεύματα λεβονοργεστρέλης

B. Νέες ορμονικές μέθοδοι

1. αντισυλληπτικά σκευάσματα συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων
 - α. νέα αντισυλληπτικά δισκία
 - β. ενέσιμα σκευάσματα
 - γ. διαδερμικά σκευάσματα
 - δ. κολπικός δακτύλιος
2. ενδομήτρια σπειράματα με ορμονικό εμπλουτισμό (Mirena)
3. επείγουσα ορμονική αντισύλληψη (EC)

Γ. Μη ορμονικές μέθοδοι

1. μέθοδοι φραγμού (προφυλακτικά, διάφραγμα, τραχηλικό κάλυμμα, κολπικός σπώγγος)
2. σπερμοκτόνα
3. ενδομήτρια σπειράματα
4. στείρωση

Η ιδανική αντισυλληπτική μέθοδος πρέπει να είναι απλή στη χρήση και εύκολη στην εφαρμογή, χαμηλού κόστους με υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, χωρίς παρενέργειες και η επάνοδος στη γονιμότητα να είναι πλήρης μετά τη διακοπή της. Η πρωταρχική μέθοδος ορμονικής αντισύλληψης, γνωστή από τις αρχές της δεκαετίας του 1960 είναι η συνδυασμένη από το στόμα ορμονική αντισύλληψη οιστρογόνων-προγεσταγόνων με την μορφή των αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ) τα οποία έκτοτε αποδείχθηκαν ασφαλή αλλά και αποτελεσματικά για την αποφυγή της ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης.

Η σταδιακή μάλιστα ελάττωση της περιεκτικότητάς τους σε οιστρογόνα μείωσε ταυτόχρονα και τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης και καρδιαγγειακών επεισοδίων (4,5). Τα ΑΔ αποτελούν σήμερα την πρώτη σε επιλογή αντισυλληπτική μέθοδο όχι

μόνο για γυναίκες ηλικίας κάτω των 35 ετών αλλά και για γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας που είναι υγιείς και δεν κάνουν χρήση καπνού. Και αυτό γιατί ο αριθμός των ανεπιθύμητων κυήσεων στις γυναίκες άνω των 35 ετών είναι τόσο υψηλός όσο και σε νεαρές έφηβες και η διακοπή τους προϋποθέτει σοβαρούς κινδύνους (6).

Η ορμονική αντισύλληψη μπορεί να επιτυγχάνεται και με σκευάσματα που περιέχουν μόνο προγεσταγόνα ή με την χρήση των νέων ορμονικών μεθόδων που εφαρμόζονται τελευταία.

Η χρήση των ΑΔ συνδυασμού οιστρογόνων και προγεσταγόνων αποτελεί σήμερα την πιο ασφαλή και δημοφιλή μέθοδο αντισύλληψης.

Αντισυλληπτικά δισκία (ΑΔ) συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων

Φαρμακολογία

Η βασική αντισυλληπτική δράση των ορμονικών μεθόδων οφείλεται κυρίως στην περιεκτικότητα των σκευασμάτων των ΑΔ σε προγεσταγόνα και λιγώτερο στην συμμετοχή των οιστρογόνων.

Προγεσταγόνα

Τα προγεσταγόνα είναι παράγωγα της 19-νορτεστοστερόνης και περιλαμβάνουν την νορεθινδρόνη (την πρώτη βιολογικά δραστική μορφή), την οξική νορεθινδρόνη, την διενογέστη, την διοξική αιθινυλδιόλη, και την λυνεστρενόλη, που αποτελούν την ομάδα των εστρανών από την οποία προέκυψαν κατόπιν διαφοροποίησης οι γονάνες με κυρίαρχη μορφή την νοργεστρέλη ή το ενεργό ισομερές της, την λεβονοργεστρέλη, την νοργεστιμάτη, την δεσογεστρέλη και την γεστοδένη.

Οι τρεις τελευταίες μορφές αποκαλούνται νέα προγεσταγόνα ή τρίτης γενιάς προγεσταγόνα τα οποία έχουν υποστεί δομικές αλλαγές ώστε να μειωθεί σημαντικά η ανδρογονική τους δράση. Υπάρχει και μια τρίτη ομάδα προγεσταγόνων οι αποκαλούμενες πρεγνάνες οι οποίες περιλαμβάνουν την οξική μεγεστρόλη και την οξική μεδροξυπρογεστερόνη.

Τα προγεσταγόνα διαφέρουν μεταξύ τους κατά την μοριακή τους δομή. Η δροσπιρενόνη είναι ένα ανάλογο της σπιρονολακτόνης με αντιαλατοκορτικοειδή και αντιανδρογονική δραστηριότητα. Επιπλέον ορισμένα σκευάσματα παρουσιάζουν έντονη αντιανδρογονική δράση, όπως είναι η οξική κυπροτερόνη και χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπερανδρογοναιμίας.

Οιστρογόνα

Σε αντίθεση με τον μεγάλο αριθμό διαθέσιμων προγεσταγόνων στην ορμονική αντισύλληψη χρησιμοποιούνται μόνο δυο οιστρογονικά σκευάσματα: η αιθινυλική οιστραδιόλη (ΕΕ) και ο 3 μεθυλικός της εστέρας, η μεστρανόλη. Τελευταία χρησι-

μπορείται και η βαλεριανική οιστραδιόλη (E2V) που είναι εστεροποιημένη μορφή της 17β οιστραδιόλης. Η ΕΕ είναι φαρμακολογικά δραστική ενώ η μεστρανόλη για να ενεργοποιηθεί χρειάζεται να μετατραπεί σε ΕΕ. Τα ΑΔ σήμερα περιέχουν 35μg έως 20μg αιθινυλικής οιστραδιόλης

Τύποι αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ)

α. Μονοφασικά ΑΔ: Χορηγούνται κυκλικά και αποδίδουν την ίδια ποσότητα οιστρογόνων-προγεσταγόνων καθημερινά.

β. Διφασικά ΑΔ: Χορηγούνται κυκλικά αλλά περιέχουν οιστρογόνα και προγεσταγόνα σε διάφορους συνδυασμούς δόσεων.

γ. Τριφασικά ΑΔ: περιέχουν σταθερή ή εναλλασσόμενη συγκέντρωση οιστρογόνων και ποικίλη συγκέντρωση προγεσταγόνων κατά τη διάρκεια του κύκλου.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται μια προοδευτική μείωση της συνολικής δόσης των στεροειδών των ΑΔ με στόχο την ταυτόχρονη μείωση των κινδύνων με αποτέλεσμα να έχουμε τη κυκλοφορία των ΑΔ νέας γενιάς που περιέχουν 35μg έως 20 μg αιθινυλικής οιστραδιόλης και μειωμένη ποσότητα προγεσταγόνων

Μηχανισμός δράσης των αντισυλληπτικών δισκίων

Τα αντισυλληπτικά δισκία (ΑΔ) ασκούν τη δράση τους μέσω ποικίλων μηχανισμών κυρίως όμως μέσω της αναστολής της μεσοκυκλικής αιχμής της έκκρισης γοναδοτροπινών με αποτέλεσμα την καταστολή της ωοθυλακιορρηξίας. Η αντισυλληπτική δράση ασκείται κυρίως μέσω των προγεσταγόνων των ΑΔ (9) τα οποία και προκαλούν καταστολή της ωοθυλακιορρηξίας με πολλαπλούς μηχανισμούς όπως είναι η αναστολή της έκκρισης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), η πάχυνση της τραχηλικής βλέννης και η ως εκ τούτου μείωση της διεισδυτικότητας των σπερματοζωαρίων, η μείωση της γονιμοποιητικής ικανότητας του σπέρματος, η διαταραχή της φυσιολογικής κινητικότητας και περισταλτισμού των σαλπίνγων και η παρεμπόδιση της εμφύτευσης λόγω φθαρτοποίησης του ενδομητρίου (10). Τα οιστρογόνα ασκούν την αντισυλληπτική τους δράση, που όμως είναι δοσοεξαρτώμενη, μέσω της αναστολής της έκκρισης των γοναδοτροπινών (FSH, LH). Ταυτόχρονα προκαλούν στην μήτρα αλλαγή της εκκριντικής ικανότητας και της κυτταρικής δομής του ενδομητρίου (10).

Αποτελεσματικότητα αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ)

Η αντισυλληπτική ικανότητα των ΑΔ εκτιμάται με τον δείκτη Pearl (Pearl Index) ο οποίος εκφράζει τον αριθμό κήσεων σε συγκεκριμένο αριθμό γυναικών που λαμβάνουν ΑΔ κατά τη διάρκεια ενός έτους διαιρούμενο δια του 100.

Όλα τα σκευάσματα με συνδυασμένη από το στόμα ορμονική αντισύλληψη έχουν δείκτη Pearl $\leq 1,25$ γυναίκες – έτη (8)

Πίνακας 2. Οφέλη από τη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων (11)

- αντισύλληψη κατά τη χρήση και πλήρης επάνοδος στη γονιμότητα μετά τη διακοπή
- μείωση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών και ενδομητρίου
- μείωση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου
- μείωση έκτοπης κύησης και λειτουργικών κύστεων των ωοθηκών
- μείωση μηνομητρορραγιών
- αντιμετώπιση διαταραχών του κύκλου
- βελτίωση πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας
- βελτίωση συμπτωμάτων προεμμηνορροιακού συνδρόμου
- μείωση εμφάνισης πυελικής φλεγμονής
- μείωση ανάπτυξης καλοήθους νόσου του μαστού
- βελτίωση ακμής – υπερτρίχωσης
- ευεργετική δράση στη οστική πυκνότητα
- μείωση εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας

Οφέλη από τη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ)

Η χρήση της ορμονικής αντισύλληψης με τη μορφή των ΑΔ φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την μείωση του κινδύνου ορισμένων μορφών καρκίνου όπως είναι ο καρκίνος των ωοθηκών, του ενδομητρίου και του παχέος εντέρου (11,12,13,14,15)

Καρκίνος των ωοθηκών – ΑΔ

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα τα αντισυλληπτικά δισκία σχετίζονται άμεσα με την μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών, προστασία η οποία αρχίζει να παρέχεται λίγους μόνο μήνες (3-6) μετά την έναρξη της χρήσης και αυξάνει ανάλογα με τον χρόνο λήψης των ΑΔ (30% μείωση του κινδύνου για χρήση 4 ετών, 50% για χρήση 5-11 ετών και 80% για χρήση >12 ετών) (11,12).

Η προστατευτική αυτή δράση των ΑΔ φαίνεται να διαρκεί τουλάχιστον 15 χρόνια μετά την διακοπή (16,17). Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η ευεργετική επίδραση των αντισυλληπτικών δισκίων στον καρκίνο των ωοθηκών αφορά και σε γυναίκες με ισχυρό οικογενειακό αναμνηστικό καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών. Οι γυναίκες αυτές, είναι συχνά φορείς των γονιδίων BrCa1 και BrCa2. Η καταστολή της ωοθυλακιορρηξίας πιθανολογείται σαν κύριος μηχανισμός προφύλαξης στα άτομα αυτά (18).

Καρκίνος του ενδομητρίου – ΑΔ

Η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων περιορίζει, ανάλογα της διάρκειας λήψης, κατά 40-60% τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου (17,19) ιδιαίτερα σε γυναίκες που έκαναν χρήση αντισύλληψης με χαμηλή περιεκτικότητα σε οιστρογόνα. Η ευεργετική επίδραση στο ενδομήτριο οφείλεται στη δράση των προγεσταγόνων και η διάρκεια προστασίας μετά την διακοπή εκτιμάται να είναι περίπου 15 χρόνια.

Καρκίνος του παχέος εντέρου – ΑΔ

Η χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων ιδιαίτερα εκείνων με υψηλή δόση οιστρογόνων (50 µg) για πάνω από 96 μήνες φαίνεται να σχετίζεται με μείωση του σχετικού κινδύνου (0.6) ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου (20).

Έκτοπη κύηση και λειτουργικές κύστες των ωοθηκών – ΑΔ

Η καταστολή της ωοθυλακιορρηξίας παρεμποδίζει την ενδομήτριο αλλά ταυτόχρονα και την εξωμήτριο κύηση.

Παρ' ότι τα ΑΔ συσχετίστηκαν στο παρελθόν με μείωση των ποσοστών εμφάνισης λειτουργικών κύστεων των ωοθηκών, ωστόσο σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες η σχέση αυτή δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται (22,23).

Μηνομητορραγίες – ΑΔ

Τα αντισυλληπτικά δισκία συχνά χορηγούνται για την αντιμετώπιση λειτουργικών μενομητορραγιών που οφείλονται σε ανωθυλακιορρηξία ή σε ύπαρξη ινομυμάτων.

Πρόσφατη μελέτη έδειξε σημαντική βελτίωση της αιμορραγίας (81-87%) σε σχέση με τις γυναίκες μάρτυρες (36-45%) μετά 3μηνη αγωγή με ΑΔ (24).

Φλεγμονώδης πάθηση της πυέλου – ΑΔ

Τα αντισυλληπτικά δισκία (ΑΔ) σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο φλεγμονώδους πάθησης της πυέλου από κοινά μικρόβια. Η δράση αυτή των ΑΔ οφείλεται στην αλλαγή της σύστασης της τραχηλικής βλέννης και δεν αφορά σε φλεγμονές από τα μικρόβια *Chlamydia trachomatis* και γενόκοκκο (8).

Καλοήθης νόσος του μαστού – ΑΔ

Τα αντισυλληπτικά δισκία μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ινοκυστικής αλλαγής του μαστού και ανάπτυξης ινοαδενώματος, δράση που σχετίζεται άμεσα με τη διάρκεια χρήσης των ΑΔ. Φαίνεται ότι η ινοκυστική αλλαγή του μαστού βελτιώνεται σημαντικά μετά 1-2 χρόνια χρήσης ΑΔ και η προστατευτική αυτή δράση διαρκεί περίπου 1 χρόνο μετά την διακοπή (25).

Οστική πυκνότητα – ΑΔ

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες τα ΑΔ ασκούν ευεργετική επίδραση στην οστική μάζα και στις προεμμηνοπαυσιακές και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (26).

Φαίνεται μάλιστα ότι σύμφωνα με ορισμένες μελέτες η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων από γυναίκες άνω των 45 ετών παρέχει σημαντική προστασία έναντι των καταγμάτων του ισχίου στη διάρκεια της εμμηνόπαυσης (27). Ωστόσο σε άλλες

μελέτες η ευεργετική αυτή δράση των αντισυλληπτικών δισκίων στην οστική μάζα δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται (28,29).

Ακμή και Υπερτρίχωση – ΑΔ

Τα ΑΔ συνδυασμού οστρογόνων-προγεσταγόνων χρησιμοποιούνται θεραπευτικά για την αντιμετώπιση της υπερανδρογοναιμίας (ακμή – υπερτρίχωση) ιδιαίτερα μάλιστα σκευάσματα που περιέχουν νορεθινδρόνη, διοξική εθινονδρόνη και κυρίως νοργεστιμάτη. Το ίδιο ισχύει και για ΑΔ που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη και δροσπιρενόνη (30,31,32).

Ο μηχανισμός δράσης ασκείται μέσω της αύξησης της SHBG στον ορό με αποτέλεσμα την μείωση των ελευθέρων κλασμάτων των ανδρογόνων, και λόγω της αναστολής της έκκρισης των γοναδοτροπινών, την ελάττωση της παραγωγής των ωοθηκικών ανδρογόνων. Ταυτόχρονα όμως παρατηρείται και μείωση της έκκρισης των επινεφριδιακών ανδρογόνων οφειλόμενη σε αναστολή της έκκρισης της ACTH από την υπόφυση.

Άλλα οφέλη από την χρήση ΑΔ

Άλλες ευεργετικές δράσεις των ΑΔ αποτελούν η αντιμετώπιση της δυσμηνόρροιας, η βελτίωση των συμπτωμάτων του προεμμηνορυσιακού συνδρόμου, η βελτίωση της σιδηροπενικής αναιμίας και η προστασία της γονιμότητας λόγω της ελάττωσης των πυελικών φλεγμονών.

Τα ΑΔ επίσης, χορηγούνται και σε διαταραχές της εμμήνου ρύσεως όπου, εκτός των άλλων, περιλαμβάνονται η υποθαλαμική αμηνόρροια και η θεραπεία υποκατάστασης σε γυναίκες με πρωτοπαθή υπογοναδισμό.

Πίνακας 3. Μειονεκτήματα των αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ) (9)

- έλλειψη προστασίας έναντι σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων
- καθημερινή χορήγηση
- ναυτία και έμετοι
- τάση στους μαστούς
- κεφαλαλγίες
- ενδιάμεσες αιμορραγίες
- αμηνόρροια
- αύξηση σωματικού βάρους
- αυξημένη συχνότητα φλεγμονής από χλαμύδια

Στα μειονεκτήματα των ΑΔ περιλαμβάνονται αρχικά οι ενδιάμεσες αιμορραγίες οι οποίες οφείλονται στην ατροφία και διάσπαση του ενδομητρίου και εξαρτώνται από την δόση των οιστρογόνων, τον τύπο των προγεσταγόνων και την ταυτόχρονη

χρήση καπνίσματος. Η αμηνόρροια επισυμβαίνει σε ποσοστό 5-10% και οφείλεται και αυτή στην ανάπτυξη ατροφικού ενδομητρίου. Τα οιστρογόνα των ΑΔ αυξάνουν την συγκέντρωση της δεσμευτικής σφαιρίνης της θυροξίνης στον ορρό με αποτέλεσμα να αυξάνεται και η ολική θυροξίνη αλλά να μην μεταβάλλεται η συγκέντρωση της ελεύθερης θυροξίνης στον ορρό.

Τέλος, η συγχορήγηση των ΑΔ με φάρμακα όπως φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτίνη και η ριφαμπικίνη ελατώνει την αντισυλληπτική δράση των ΑΔ ενώ συμβαίνει το αντίθετο με την χορήγηση φλουκοναζόλης.

Πίνακας 4. Κίνδυνοι από τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ) (9)

- φλεβική θρομβοεμβολική νόσος
- έμφραγμα μυοκαρδίου
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- υπέρταση
- ανάπτυξη νεοπλασμάτων
- καρκίνος μαστού
- καρκίνος τραχήλου της μήτρας
- καρκίνος ήπατος
- χολοκυστοπάθεια
- διαταραχή του μεταβολισμού λιπών και υδατανθράκων

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος – ΑΔ

Η συσχέτιση των αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ) με την ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου είναι γνωστή από 20ετίας και είναι ανάλογη της περιεκτικότητας των ΑΔ σε οιστρογόνα (34,35). Συγκεκριμένα, ο σχετικός κίνδυνος κυμαίνεται από 2,1-4,4 αλλά μειώνεται σημαντικά όταν η περιεκτικότητα των ΑΔ σε οιστρογόνα είναι 35 μg έως 20μg (σχετικός κίνδυνος 2,0). Ο αριθμός λοιπόν των περιστατικών που εμφανίζουν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο οφειλόμενη στην περιεκτικότητα των ΑΔ σε οιστρογόνα είναι περίπου 6 ανά 100.000 γυναίκες/έτη (44).

Σχετικά με την περιεκτικότητα των ΑΔ σε προγεσταγόνα δεν υπάρχει καμία βιολογική απόδειξη που να καταδεικνύει ότι ορισμένοι χημικοί τύποι προγεσταγόνων ασκούν διαφορετική δράση στους παράγοντες πήξεως (9). Παρ' όλα αυτά φαίνεται ότι ο κίνδυνος φλεβοθρόμβωσης είναι υψηλότερος σε νέες γυναίκες μετά από χρήση ΑΔ τρίτης γενιάς που περιέχουν νοργεστιμάτη, δεσογεστρέλη και γεστοδέννη συγκρινόμενα με εκείνα της δεύτερης γενιάς ΑΔ που περιέχουν νορεθινδρόνη ή λεβονοργεστρέλη (σχετικός κίνδυνος 1,5 ή 2,0) (34,35,36).

Η παράδοση αυτή σχέση μεταξύ ΑΔ δεύτερης και τρίτης γενιάς προγεσταγόνων μελετήθηκε σε 2 μεταanalύσεις προσπαθώντας να εντοπιστούν πιθανά σφάλματα

στις παραπάνω έρευνες και να ερμηνευθεί το παράδοξο του αυξημένου κινδύνου φλεβοθρόμβωσης με τα μικρότερης περιεκτικότητας σε οιστρογόνα σκευάσματα τρίτης γενιάς.

Η πρώτη μεταανάλυση περιέλαβε 12 μελέτες παρατηρήσεις (37) όπου βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος των γυναικών του χρησιμοποίησαν ΑΔ με δεσογεστρέλη και γεστοδένη έναντι εκείνων με λεβονοργεστρέλη ήταν 1,7 δηλ. 11 επιπλέον περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου ανά 100.000 γυναίκες ανά έτος.

Η δεύτερη μεταανάλυση περιέλαβε 7 μελέτες (38) και τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια της πρώτης μεταανάλυσης. Ενώ δηλ. για γυναίκες που έκαναν χρήση ΑΔ για πρώτη φορά και για λιγότερο του 1 έτους ο σχετικός κίνδυνος ήταν 3,1 αυτός μειωνόταν στο 1,0 όταν η διάρκεια χρήσης ήταν μεγαλύτερη του έτους (39). Πρόσφατα ο Lidegaard και συν. (30), μελέτησαν την επίδραση των ΑΔ στον κίνδυνο ανάπτυξης φλεβοθρόμβωσης σε γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών. Μετά την ταξινόμησή τους ανάλογα με την ηλικία, το ΔΜΣ, τη διάρκεια λήψης ΑΔ και το οικογενειακό αναμνηστικό θρομβοφιλίας, βρέθηκε ότι οι γυναίκες που έκαναν χρήση ΑΔ δεύτερης γενιάς σε σχέση με εκείνες που δεν έκαναν χρήση ΑΔ, είχαν σχετικό κίνδυνο 2,9 ενώ με τα ΑΔ τρίτης γενιάς ο σχετικός κίνδυνος ήταν 4,0. Το πηλίκo κινδύνου (risk ratio) της τρίτης προς δεύτερης γενιάς ΑΔ ήταν 1,3. Σύμφωνα λοιπόν με τη μελέτη αυτή τα τρίτης γενιάς προγεσταγόνα σχετίζονται με 33% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε σχέση με εκείνα της δεύτερης γενιάς.

Πάντως ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η αύξηση αυτή μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες όπως είναι η συνολική υγεία της γυναίκας, η ηλικία της, η αύξηση του ΔΜΣ και η μικρή διάρκεια χρήσης ΑΔ, παράγοντες που επιβαρύνουν τον κίνδυνο. Ωστόσο θεωρείται σκόπιμο οι γυναίκες με ιστορικό φλεβοθρόμβωσης να μην κάνουν χρήση ΑΔ ανεξαρτήτως δοσολογίας. Ο έλεγχος θρομβοφιλίας πρέπει να γίνεται σε γυναίκες με οικογενειακό αναμνηστικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων και σοβαρού βαθμού παχυσαρκία.

Μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden που επισυμβαίνει στο 3-5% της Καυκάσιας φυλής ευθύνεται για αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης φλεβοθρόμβωσης κατά 30-50 φορές ιδιαίτερα σε γυναίκες που παίρνουν ΑΔ τρίτης γενιάς (40). Ο πολυμορφισμός του γονιδίου της προθρομβίνης G20210A και οι διαταραχές της αντιθρομβίνης, της πρωτεΐνης S και της πρωτεΐνης C σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής κατά 6 έως 11 φορές (41,42).

Οι γυναίκες λοιπόν που εμφανίζουν θρομβοεμβολικό επεισόδιο τους πρώτους 6 μήνες της λήψης ΑΔ έχουν πιθανόν κάποια μορφή θρομβοφιλίας και θα πρέπει ως εκ τούτου να ελέγχονται για πιθανή μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden ή για διαταραχές της πρωτεΐνης S ή της πρωτεΐνης C.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου – ΑΔ

Τα ΑΔ πρώτης γενιάς ενοχοποιήθηκαν στο παρελθόν για τον κίνδυνο εμφάνισης

εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ωστόσο αποδείχθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος είναι μικρότερος από 1,7 με τα δεύτερης και τρίτης γενιάς ΑΔ ιδιαίτερα όταν αυτά λαμβάνονται από γυναίκες κάτω των 35 ετών που δεν κάνουν χρήση καπνού (41). Ο σχετικός κίνδυνος όμως αυξάνει σημαντικά (21) για γυναίκες 40-45 ετών.

Φαίνεται πάντως ότι τα ΑΔ που περιέχουν οιστρογόνα σε δόση 35 μg ή λιγότερο έχουν μικρό σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης εμφράγματος που κυμαίνεται από 0,9-2,5 (43). Το κάπνισμα έχει θεωρηθεί ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου του εμφράγματος του μυοκαρδίου αλλά ο συνδυασμός με τα ΑΔ δρα συνεργικά στην εμφάνισή του.

Αγγειακά Εγκεφαλικά επεισόδια – ΑΔ

Η συσχέτιση των ΑΔ υψηλής περιεκτικότητας σε οιστρογόνα και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αποδείχθηκε αρκετά ισχυρή με σχετικό κίνδυνο 2,9 έως 5,3 (44). Η σημαντική όμως μείωση της ποσότητας των οιστρογόνων, μείωσε ταυτόχρονα και τον σχετικό κίνδυνο σε 1,1-1,8 (44). Μια μελέτη των δεδομένων της Π.Ο.Υ. (WHO) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει σημαντικά αυξημένος κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες νεότερες των 45 ετών που λαμβάνουν ΑΔ, και το ίδιο ισχύει και για το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ωστόσο γυναίκες οποιασδήποτε ηλικίας που πάσχουν από έντονες ημικρανίες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν ΑΔ.

Το κάπνισμα, η υπέρταση και οι κεφαλαλγίες τύπου ημικρανίας είναι ως γνωστόν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ως εκ τούτου, γυναίκες που έχουν ένα ή περισσότερους από τους παραπάνω παράγοντες και κάνουν χρήση ΑΔ έχουν μετρίως αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σύμφωνα πάντως με τα μέχρι τώρα δεδομένα, φαίνεται ότι τα νεώτερα ΑΔ χαμηλής περιεκτικότητας σε οιστρογόνα είναι ασφαλή για την πλειονότητα των γυναικών που δεν έχουν γνωστή αγγειοπάθεια, δεν είναι καπνίστριες και επιζητούν κάποια ασφαλή μέθοδο αντισύλληψης.

Υπέρταση – ΑΔ

Τα ΑΔ προκαλούν μικρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης και σπάνια σχετίζονται με την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης. Η Nurses' Health Study μελέτησε αναδρομικά την επίδραση των ΑΔ χαμηλής περιεκτικότητας σε οιστρογόνα σε 70.000 γυναίκες ηλικίας 25-42 ετών. Μετά την διόρθωση για άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες (ηλικία, ΔΜΣ, κάπνισμα, οικογενειακό αναμνηστικό) ο σχετικός κίνδυνος υπέρτασης για γυναίκες που συνέχιζαν την λήψη ΑΔ ήταν 1,8 και για κείνες που είχαν κάνει χρήση στο παρελθόν ήταν 1,2 σε σχέση με γυναίκες που ουδέποτε είχαν πάρει αντισυλληπτική αγωγή.

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) εξέδωσε τις ακόλουθες οδηγίες για την χρήση των ΑΔ (43).

1. Τα ΑΔ είναι ασφαλή για γυναίκες οποιασδήποτε ηλικίας που δεν είναι καπνίστριες και δεν πάσχουν από υπέρταση ή ΣΔ.
2. Για γυναίκες <35 ετών, καπνίστριες συστήνονται ΑΔ χαμηλής περιεκτικότητας σε οιστρογόνα (35μg - 20μg).
3. Για γυναίκες >35 ετών καπνίστριες αντενδείκνυται η χορήγηση ΑΔ.

Νεοπλάσματα – ΑΔ

Η σχέση των ΑΔ και του καρκίνου έχει εκτεταμένα μελετηθεί. Ήδη αναφέρθηκε η ευεργετική δράση που ασκούν τα ΑΔ στον καρκίνο των ωοθηκών, του ενδομητρίου και του παχέος εντέρου. Ωστόσο όμως η πιθανή σχέση των ΑΔ με την ανάπτυξη άλλων τύπων νεοπλασμάτων όπως του μαστού, του τραχήλου της μήτρας και του ήπατος αποτελεί πεδίο ευρείας επιστημονικής μελέτης.

Καρκίνος του μαστού – ΑΔ

Η σχέση ΑΔ και καρκίνου του μαστού δεν έχει ακόμη απόλυτα διευκρινισθεί και παραμένει εν πολλοίς αντικρουόμενη (47,48). Δύο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση ΑΔ δεν σχετιζόταν με την αύξηση του καρκίνου του μαστού.

Η πρώτη μελέτη σχεδιάστηκε από τον Collaborativegroup of Hormonal Factors in Breast Cancer. Η ομάδα αυτή ανέλυσε σε παγκόσμιο επίπεδο περίπου το 90% των επιδημιολογικών δεδομένων που σχετιζόταν με καρκίνο του μαστού και ΑΔ (49). Τα αποτελέσματα έδειξαν μια μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου (1,24) του τοπικού καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που έκαναν χρήση ΑΔ για 1 -4 χρόνια σε σχέση με εκείνες που δεν έκαναν ποτέ χρήση. Ταυτόχρονα όμως έδειξε ότι η ανίχνευση του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν ΑΔ γινόταν σε πρωιμότερο στάδιο σε σχέση με εκείνες που δεν χρησιμοποιούσαν ΑΔ και ότι το οικογενειακό αναμνηστικό καρκίνου του μαστού δεν αποτελούσε επιβαρυντικό παράγοντα. Συμπερασματικά η μελέτη αυτή έδειξε ότι δεν υπήρξε συσχέτιση των ΑΔ με τον καρκίνο του μαστού που να εξαρτάται από την διάρκεια χρήσης, την δόση, τον χημικό τύπο ή την ηλικία των γυναικών και ότι τα ΑΔ φαίνεται να μην έχουν βλαπτική επίδραση στον συνολικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

Η δεύτερη μελέτη περιέλαβε 8000 γυναίκες εκ των οποίων οι μισές είχαν καρκίνο του μαστού (50). Το 77% των γυναικών αυτών δεν είχαν ποτέ κάνει χρήση ΑΔ. Η μελέτη έδειξε ότι γυναίκες που ελάμβαναν ΑΔ δεν εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (σχετικός κίνδυνος 0,9). Ο σχετικός κίνδυνος δεν αυξήθηκε με την παρατεταμένη χρήση ΑΔ ή τις υψηλότερες συγκεντρώσεις οιστρογόνων. Η μελέτη επίσης έδειξε ότι το οικογενειακό αναμνηστικό καρκίνου του μαστού δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου.

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας – ΑΔ

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν τη σχέση των ΑΔ και του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου μετά μόλις ένα χρόνο χρήσης και του κινδύνου ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου του τραχήλου ιδιαίτερα σε γυναίκες θετικές για HPV μετά πέντε χρόνια χρήσης. Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να διπλασιάζεται ύστερα από δεκαετή χρήση (51). Σε μοριακό επίπεδο τα στεροειδή αντισυλληπτικά αυξάνουν την δραστηριότητα των Ε6 και Ε7 ογκογονιδίων του HPV-16 καταστέλλοντας την διαδικασία της απόπτωσης και οδηγώντας σε καρκινογένεση, εξέλιξη όμως που δεν έχει αποδειχθεί *in vivo*. Η επίπτωση αυτή δεν αφορά γυναίκες αρνητικές για HPV (52). Ωστόσο μετά 4 χρόνια χρήσης ΑΔ θεωρείται σκόπιμη η παρακολούθηση με Pap Test ανά εξάμηνο.

Καρκίνος του ήπατος – ΑΔ

Σε παλαιότερες όχι καλά σχεδιασμένες μελέτες είχε δειχθεί συσχέτιση των ΑΔ με τον καρκίνο του ήπατος γεγονός όμως που δεν επιβεβαιώθηκε μετά την μελέτη της WHO (53,54).

Χολοκυστοπάθεια – ΑΔ

Τα ΑΔ ενοχοποιήθηκαν στο παρελθόν ως υπεύθυνα για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καλοήθους χολοκυστοπάθειας. Μια μετα-ανάλυση όλων των προηγούμενων μελετών που διενεργήθηκε το 1990 έδειξε ότι δεν υπήρχε ισχυρή συσχέτιση και ότι ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,1(9).

Μεταβολισμός λιπών και υδατανθράκων – ΑΔ

Τα ΑΔ υψηλής δόσης οιστρογόνων συσχετίστηκαν στο παρελθόν με διαταραχές της ανοχής γλυκόζης όχι όμως και με την εμφάνιση ΣΔ. Τα νεώτερα ΑΔ χαμηλής δόσης οιστρογόνων προκαλούν μόνο μικρού βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα οιστρογόνα των ΑΔ προκαλούν αύξηση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης στον ορό, ενώ ελαττώνουν τη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης. Τα προγεσταγόνα των ΑΔ αντίθετα ασκούν άλλοτε διαφορετική επίδραση στα λιπίδια του ορού που είναι ανάλογη με την ανδρογονική τους δράση. Η νοργεστρέλη και η λεβονοργεστρέλη συνήθως αυξάνουν την LDL και ελαττώνουν την HDL χοληστερόλη ενώ τα νεώτερα προγεσταγόνα όπως είναι δεσογεστρέλη προκαλούν μικρή αύξηση της HDL και ελάττωση της LDL χοληστερόλης (55).

Πίνακας 5. Αντενδείξεις χορήγησης των αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ) (9)

- Ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής
- Ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας νόσου ή ισχαιμικής καρδιοπάθειας
- ΣΔ με μικροαγγειακές επιπλοκές (νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια) διάρκειας μεγαλύτερης των 20 ετών ή ΣΔ σε άτομα ηλικίας >35 ετών
- Ιστορικό οιστρογονοεξαρτώμενου καρκίνου συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού
- Πρόσφατη εγκυμοσύνη
- Ημικρανία με τοπικά νευρολογικά συμπτώματα, αγγειακή νόσο ή ηλικία >35 ετών
- Κάπνισμα >30 τσιγάρων/ημ. και ηλικία >35 ετών
- Υπέρταση (>160/100) ή με συμμετοχή αγγειακής νόσου
- Ηπατική νόσος (καλοήθες αδένωμα, καρκίνος, ενεργός ιογενής ηπατίτις ή βαριά κίρρωση)
- Προηγούμενη επέμβαση με παρατεταμένη ακινησία ή οποιαδήποτε επέμβαση στα κάτω άκρα
- Παρουσία ή οικογενειακό ιστορικό διαταραχών των παραγόντων πήξεως
- Διάστημα μικρότερο των 2 εβδομάδων μετά τον τοκετό
- ΣΕΔ με αγγειακή νόσο, νεφρίτιδα ή αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα
- Υπερτριγλυκεριδαμία

Αντισυλληπτικά σκευάσματα που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο

Ο μηχανισμός δράσης των σκευασμάτων αυτών οφείλεται στην αντισυλληπτική δράση που ασκούν τα προγεσταγόνα. Το κύριο πλεονέκτημα των σκευασμάτων αυτών είναι η μείωση του κινδύνου που αποδίδεται στα οιστρογόνα και περιλαμβάνει την θρομβοφλεβίτιδα, την καρδιαγγειακή νόσο και την πνευμονική εμβολή, ενώ το μειονέκτημά τους είναι ότι δεν προφυλάσσουν από τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και το HIV, και συχνά προκαλούν διαταραχές του κύκλου και αμηνόρροια.

Οι μόνες απόλυτες αντενδείξεις χορήγησής τους είναι η εγκυμοσύνη, η κολπική αιμόρροια αγνώστου αιτιολογίας και ο καρκίνος του μαστού, ενώ σχετικές αντενδείξεις αποτελούν η ενεργός ιογενής ηπατίτιδα, οι όγκοι του ήπατος καθώς και η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος και η καρδιαγγειακή νόσος παρ' όλο ότι δεν υπάρχει ισχυρή απόδειξη ότι τα σκευάσματα μόνο προγεσταγόνων αυξάνουν τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων

1. Από το στόμα χορηγούμενα αντισυλληπτικά σκευάσματα μόνο προγεσταγόνων (minipill)

Τα σκευάσματα που περιέχουν μόνο προγεσταγόνα διαφέρουν από τα ΑΔ συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων ως προς τον τρόπο χορήγησης η οποία δεν είναι κυκλική αλλά συνεχής επί 28 ημέρες, την ίδια ώρα καθημερινά χωρίς διακοπή. Το ποσοστό των γυναικών χρηστριών των σκευασμάτων αυτών είναι <1% (88). Η μορφή αυτή της αντισύλληψης συστήνεται στις θηλάζουσες ή σε γυναίκες στις οποίες αντενδείκνυται η λήψη οιστρογόνων. Τα σκευάσματα μόνο προγεσταγόνων περιέχουν νοργεστρέλη ή νορεθινδρόνη. Η αποτελεσματικότητά τους είναι παρόμοια με εκείνη των ΑΔ συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων (56), οι διαταραχές όμως του κύκλου όπως είναι οι ενδιάμεσες αιμορραγίες, η αμηνόρροια και η συχνομηνόρροια είναι πολύ συχνές (57).

Με τη λήψη των σκευασμάτων μόνο προγεσταγόνων εάν προκύψει εγκυμοσύνη η πιθανότητα να είναι έκτοπη είναι 6-10% σε σχέση με εκείνη των ΑΔ συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων που είναι 2% (56). Σε πρόσφατη μελέτη της Π.Ο.Υ. σχετικά με την σχέση της καρδιαγγειακής νόσου και της χρήσης σκευασμάτων μόνο προγεσταγόνων δεν βρέθηκε σημαντική αύξηση στον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 1,0) του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (σχετικός κίνδυνος 1,1) ή της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (σχετικός κίνδυνος 1,8)(58). Επίσης φαίνεται ότι δεν ασκούν σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό των λιπών, των υδατανθράκων, στην υπέρταση και στους παράγοντες της πύξης.

2. Βραδείας απορρόφησης σκευάσματα μεδροξυπρογεστερόνης (DMPA, Depot Provera)

Η ενδομυϊκή χορήγηση 150mg των σκευασμάτων αυτών κάθε 12 εβδομάδες προσφέρει αντισυλληπτική προστασία για 3-4 μήνες με αποτελεσματικότητα 99,7% (59).

3. Υποδόρια εμφυτεύματα λεβονοργεστρέλης

Πρόκειται για εμφυτεύματα που τοποθετούνται υποδόρια και απελευθερώνουν προγεστερόνη (λεβονοργεστρέλη) η οποία παρέχει αντισυλληπτική προστασία περίπου για 5 χρόνια.

Νέες μέθοδοι αντισύλληψης

1. Νέα αντισυλληπτικά σκευάσματα από το στόμα συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων

Τα νέα σκευάσματα περιέχουν χαμηλή δόση οιστρογόνων έως 20μg. Μερικά σκευάσματα περιλαμβάνουν δραστικά δισκία για 26 ημέρες (αντί των κλασικών 21

ημερών), με χορήγηση για 2 μέρες αδρανών (placebo) δισκίων. Επίσης εφαρμόζεται τελευταία και η «ταχεία έναρξη» (Quick Start) της λήψης της πρώτης δόσης των ΑΔ στο ιατρείο αμέσως μετά το αρνητικό αποτέλεσμα ενός test κυήσεως και όχι όπως κλασσικά χορηγούνται μετά την εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως (60).

Ένα νέο σκεύασμα είναι το ΑΔ που περιέχει 20μg αιθινυλοιστραδιόλης και 3mg δροσπιρενόνης το οποίο καταστέλλει την ωορρηξία, προκαλεί μεταβολή στην τραχηλική βλέννη και εμποδίζει την διεισδυτικότητα των σπερματοζωαρίων. Η δροσπιρενόνη είναι ανάλογο της σπιρονολακτόνης και προσομοιάζει φαρμακολογικά με την ενδογενή προγεστερόνη (61), έχει αντιαλατοκορτικοειδή και αντιανδρογονική δράση και χρησιμοποιείται θεραπευτικά στην ακμή και στην υπερτρίχωση ενώ συμβάλλει συχνά και στην απώλεια βάρους.

2. Ενέσιμα μηνιαία σκευάσματα συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων

Πρόκειται για σκευάσματα που περιέχουν 5mg κυπιονικής οιστραδιόλης και 25mg οξεϊκής μεδροξυπρογεστερόνης (E2C/MPA). Χορηγούνται τις πρώτες 5 ημέρες του κύκλου και επαναχορηγούνται κάθε 28 ημέρες (62).

3. Διαδερμικά σκευάσματα (patch) συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων

Το εβδομαδιαίο διαδερμικό σκεύασμα απελευθερώνει 150μg νορελγεστρομίνης (ενεργό μεταβολίτη της νοργεστιμάτης) και 20μg αιθινυλικής οιστραδιόλης καθημερινά στην συστηματική κυκλοφορία (63). Τοποθετείται την ίδια μέρα της εβδομάδας για 3 εβδομάδες και ακολουθεί μια εβδομάδα διακοπής και έχει αποτελεσματικότητα παρεμφερή με αυτήν των αντισυλληπτικών δισκίων (63). Το ποσοστό αποτυχίας είναι μικρό και κυμαίνεται από 0,4-0,7%

4. Κολπικός δακτύλιος συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων

Ο κολπικός δακτύλιος απελευθερώνει 0,120μg ετονοργεστρέλης (ενεργού μεταβολίτη της δεσογεστρέλης) και 0,015μg αιθινυλοιστραδιόλης καθημερινά επί 3 εβδομάδες (64).

5. Ενδομήτρια σπειράματα με ορμονικό εμπλουτισμό

Η συσκευή Mirena είναι τύπος ενδομητρίου σπειράματος εμπλουτισμού με λεβονοργεστρέλη που δρα κυρίως τοπικά στο ενδομήτριο και συνδυάζει την ορμονική με την ενδομήτριο αντισύλληψη. Η αντισυλληπτική δράση ασκείται με την απελευθέρωση καθημερινά 20μg λεβονοργεστρέλης η οποία επιτυγχάνεται με ειδική μεμβράνη που περιβάλλει το στέλεχος του σπειράματος. Ποσοστό αποτυχίας 0,16 ανά 100 γυναίκες/έτη (65).

6. Επείγουσα ορμονική αντισύλληψη (EC)

Η επείγουσα ορμονική αντισύλληψη παρέχει προστασία μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη και χορηγείται με την μορφή αντισυλληπτικών δισκίων ή δυο δισκίων λεβονοργεστρέλης 750μg. Η επείγουσα αντισύλληψη περιλαμβάνει την χορήγηση μιας δόσης μέσα σε διάστημα 72 ωρών από την σεξουαλική επαφή και η δεύτερη δόση μπορεί να δοθεί την ίδια ώρα με την πρώτη ή 12 ώρες μετά την πρώτη δόση. Τα δισκία επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης (ECPs) μειώνουν τον κίνδυνο εγκυμοσύνης κατά 75-88%. Η μείωση της αποτελεσματικότητας είναι ανάλογη του χρόνου καθυστέρησης λήψης των δισκίων (66).

Συμπέρασμα

Οι ορμονικές αντισυλληπτικές μέθοδοι προσφέρουν σήμερα υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια και μπορούν να χρησιμοποιηθούν από γυναίκες νεώτερες αλλά και γυναίκες άνω των 35 ετών εφ' όσον δεν υπάρχουν συνοδές καταστάσεις που απαγορεύουν την χρήση.

Παρά την ανάπτυξη νέων μεθόδων ορμονικής αντισύλληψης, τα αντισυλληπτικά δισκία συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων συνεχίζουν να αποτελούν την πλέον δημοφιλή μέθοδο αντισύλληψης.

Παρά τις ισχυρές ενδείξεις για επιπλέον –εκτός της αντισυλληπτικής δράσης– οφέλη από την χρήση της ορμονικής αντισύλληψης είναι σκόπιμο να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν οι πιθανοί κίνδυνοι που μπορεί να προκύψουν και οι αντενδείξεις στη χορήγησή τους.

Η τελική απόφαση για την επιλογή της μεθόδου ορμονικής αντισύλληψης βρίσκεται στην συνεκτίμηση του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης καθώς και στην σωστή πληροφόρηση της γυναίκας για τα πιθανά οφέλη αλλά και τους κινδύνους από την χρήση.

Βιβλιογραφία

1. Henshaw SK, 1998. Unintended pregnancy in the United States. Family Planning Prospective, 20:24-29.
2. Jones RK, Darroch JE, Henshaw SK, 2002. Contraceptive use among US women having abortions in 2000-2001. Perspect Sex Reprod Health, 34:294-303.
3. Cibula D, 2008. Women's contraceptive practices and sexual behavior in Europe. Eur J Contracept Reprod Health Care, 13(4): 362-75.
4. Schwingl PJ, Ory HW, Visness CW, 1999. Estimates for the risk of cardiovascular death attributable to low dose oral contraceptives in the United States. Am J Obstet Gynecol, 1.
5. Anderson FD, Hait H, 2003. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. Contraception, 68:89-96.
6. Archer D, 1999. Use of contraceptives for older women. Treatment of the postmenopausal women: Basic and clinical aspects, 2nd edition. Williams Wilkins, Philadelphia, p. 83-92.
7. Thorneycroft IH, 1999. Cycle control with oral contraceptives. A review of the literature. Am J

- Obstet Gynecol, 180:280-87.
8. Τζαφέτας Ι, 2004. Ορμονική αντισύλληψη στη γυναίκα. Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής στη γυναίκα και στον άνδρα. Δ.Πανίδης-Ι. Παπαδήμας, p.521-28.
9. Barnhart K, Schreiber C., Shaunik A, 2006. Hormonal contraception. Endotext.com, Female Reproductive Endocrinology, chapter 8.
10. Contraceptive Technology. Robert A. Hatcher (ed), 1998. 17th Revised Edition, Ardent Media Incorporated, p 410.
11. Kaunitz AM, 2002. Noncontraceptive health benefits of oral contraceptives. Rev Endocrin Metab Disorders, 3:277-83.
12. Schlesselman JJ, 1995. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. Obstet Gynecol, 85:793-801.
13. Vessey M, Painter R, 2006. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. Br J Cancer, 95:385-89.
14. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G, 2003. Oral contraceptives and reproductive system cancer. Ann NY Acad Sci, 997:199-208.
15. Hannaford Ph, Selvaraj S, Elliot A et al, 2007. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study, BMJ, 335.
16. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development, 1987. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. N Engl J Med, 316: 650-55.
17. Pier G, grosignani A, 2001. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. Hum Reprod, 16:1527-35.
18. Schlesselman JJ, 1991. Oral contraceptives and neoplasia of the uterine corpus. Contraception, 43:557-79.
19. Ness RB, grisso JA, Klapper J et al, 1998. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Studygroup, N Engl J Med, 339:424-28.
20. Bosetti C, Bravi Fr et al, 2009. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update, 15:489-498.
21. Vicrory R, D' Souza C, Diamond MP et al., 2004. Reduced cancer risks in oral contraceptive users: Results from the Women's Health Initiative. Fert Steril, 28(2):104-5.
22. Lakes SF, Birmann B, et al., 1992. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. Am J Obstet Gynecol, 166:956-61.
23. Mishell DRJr, 1993. Noncontraceptive benefits of oral contraceptives. J Reprod Med, 38:1021-29.
24. Davis A, Lippman J, Godwin A, et al., 2000. Triphasic norgestimate/ethinyl estradiol oral contraceptive for the treatment of dysfunctional bleeding. Obstet Gynedol, 95:584.
25. Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, et al., 1981. Risk factors for benign breast disease. Am J Epidemiol, 113:203-14.
26. Kleerekoper M, Brienza RS, Schultz LR, et al., 1991. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. Arch Intern Med, 151:1971-76.
27. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al., 1999. Oral contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. Lancet, 353:1481-84.
28. Mazess RB, Barden HS, 1991. Bone density in premenopausal women: effects of age dietary intake, physical activity, smoking and birth control pills. Am J Clin Nutr, 53:132-42.
29. DeCherney A, 1996. Bone-sparing properties of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol, 174:15-20.

- 30.Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, et al, 1997. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Gynecol*, 89:615-22.
- 31.Thorneycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I, 2004. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acen treatment. *Cutis*, 74:123-30.
- 32.Halder A, Shaw JC, 2004. Treatment of Acne. *JAMA*, 292:726-35.
- 33.ACOG practice bulletin, 2001. The use of hormonal contraception in women with co-existing medical conditions. Number 18, 2000, In *J Gynaecol Obstet*, 75:93-106.
- 34.Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al., 1995. Risk of idiopathic cardiovascular disease and of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*, 346:1589-93.
- 35.World Health Organization Collaborative Comments, 1995. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case control study. *Lancet*, 346:1575-82.
- 36.Spitzer WO, Lewis MA et al., 1996. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: An international case-control study. Transnational researchgroup of oral contraceptives and the health of young women. *Br Med J*, 312:83-88.
- 37.Hennessey S, Berlin JA, Kinman JL, et al., 2001. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception*, 62(2): 125-33.
- 38.Kemmeren JM, Algra A,grobbée DE, 2001. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*, 323:1-9.
- 39.Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S, 2002. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*, 65(3):187-96.
- 40.Vandenbrouke JP, Koster T, Breit E, et al., 1994. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 344:1453-57.
- 41.Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, et al., 1999. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost*, 81(2):198-202.
- 42.Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, et al, 2000. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med*, 160(1):49-52.
- 43.WHO Scientificgroup on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception, 1998. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: Report of the WHO Scientificgroup. WHO Technical Report 877. Geneva, Switzerland.
- 44.Michel D, 2000. Oral contraceptives and cardiovascular events: Summary and Application of Data. *Inter J Fertil*, 45(2):121-133.
- 45.WHO Collaborative Study on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone, 1996. Ischemic stroke and combined oral contraceptive: Results of an international multicenter case-controlled study. *Lancet*, 348:498-509.
- 46.World Health Organization, Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2003, 3rd ed. Geneva.
- 47.Speroff L, 2000. Oral contraceptive and breast cancer risk: Summary and application of data. *Inter J Fertil*, 45(2):113-20.
- 48.Marchbanks PA, McDonald JA, et al, 2002. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 346:2025-32.
- 49.Collaborativegroup on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with and 100,239

- women without breast cancer from 54 epidemiologic studies. *Lancet*, 347:1713-27.
50. Murray P, Schlesselman J, Stadel BV, et al., 1989. Oral contraceptives and breast cancer risk in women with a family history of breast cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 73:977
 51. Brinton LA, 1991. Oral contraceptives and cervical neoplasia. *Contraception*, 43:581.
 52. deVilliers EM, 2003. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer*, 103:705-8.
 53. Oral Contraceptive and Liver Cancer, 1997. *The Contraceptive Report Nov.*, vol.8
 54. WHO, 1989. Collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Combined oral contraceptives and liver cancer. *Int J Cancer*, 43:254.
 55. Lobo RA, Skinner IH, Lippman JS et al., 1996. Plasma lipid and desogestrel and ethinyl estradiol: A meta-analysis. *Fertil Steril*, 65:1100.
 56. McCann MF, Potter LS, 1994. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception*, 50(1):S9-S195.
 57. WHO Task Force on Oral Contraceptives, 1982. A randomized, double-blind study of two combined and two progestogen-only oral contraceptives. *Contraception*, 25:243-52.
 58. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Contraception, 1998. Cardiovascular disease and use of oral an injectable progestogen-only contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception*, 57:315-24.
 59. Cullins VE, 1996. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot-medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med*, 41(5):381-90.
 60. Westoff C, Kerns J, Morroni C, et al., 2002. Quick Start: A novel oral contraceptive initiation method. *Contraception*, 66:141-45.
 61. Krattenmacher R, 2000. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*, 62:29-38.
 62. Kaunitz AM, Garceau RJ, Cromie MA, et al., 1999. Comparative safety, efficacy and cycle control of lunelle monthly contraceptive injection and orthonovum 7/7/7 oral contraceptive. *Contraception*, 60:179-87.
 63. Creasy GW, Abrams LS, Fisher AC, 2001. Transdermal contraception. *Semin Reprod Med*, 19(4):373-80.
 64. Timmer CJ, Mulders TMT, 2000. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet*, 39:233-42.
 65. Murphy PA, 2003. New methods of hormone contraception. *Nurse Practitioner*, 28:11-21.
 66. Glasier A, 1997. Emergency postcoital contraception. *New Eng J Med*, 337:1058-64.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Στις ενδείξεις της Π.Ο.Υ. (WHO) για χρήση ΑΔ περιλαμβάνονται:
 - α. Για γυναίκες οποιασδήποτε ηλικίας μη καπνίστριες, υπερτασικές και μη πάσχουσες από ΣΔ, η χρήση των ΑΔ είναι ασφαλής
 - β. Για γυναίκες καπνίστριες >35 ετών η χρήση ΑΔ αντενδείκνυται
 - γ. Για γυναίκες καπνίστριες <35 ετών ενδείκνυται η χρήση οποιασδήποτε περιεκτικότητας των ΑΔ σε οιστρογόνα
2. Τα αντισυλληπτικά δισκία μειώνουν τον κίνδυνο για:
 - α. καρκίνο του ήπατος
 - β. καρκίνο των ωοθηκών και του ενδομητρίου
 - γ. καρκίνο του μαστού
 - δ. καρκίνο του τραχήλου της μήτρας
3. Τα αντισυλληπτικά δισκία αυξάνουν τον κίνδυνο για:
 - α. φλεβική θρομβοεμβολική νόσο
 - β. καλοήγη νόσο του μαστού
 - γ. πυελική φλεγμονή από κοινά μικρόβια
 - δ. όλα τα παραπάνω
4. Στα τρίτης γενιάς προγεσταγόνα περιλαμβάνονται:
 - α. η νορεθινδρόνη και η λυνεστρενόλη
 - β. η οξική νορεδινδρόνη και η διοξική αιθινυλδιόλη
 - γ. Η νοργεστρέλη και η λεβονοργεστρέλη
 - δ. Η νοργεστιμάτη, η δεσογεστρέλη και η γεστοδένη
5. Στις αντενδείξεις χορήγησης ορμονικών σκευασμάτων περιλαμβάνονται:
 - α. κύηση
 - β. καρκίνος του μαστού
 - γ. κολπική αιμόρροια αγνώστου αιτιολογίας
 - δ. όλα τα ανωτέρω

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά
β,β,α,δ,δ