

Ösztrogénmentes fogamzásgátlók az egyénre szabott fogamzásgátlás érájában

DR. BUBNÓ ORSOLYA, DR. DELI TAMÁS PhD

Fogamzásgátló választása során a páciens státuszától, társbetegségeitől és kórelőzményétől függően számos szempontot figyelembe véve javasolt eldönteni, milyen típusú fogamzásgátlást, illetve melyik készítményt alkalmazzuk. A hormonális fogamzásgátlók között speciális csoportot jelentenek az ösztrogénmentes, kizárólag progeszteront tartalmazó, úgynevezett „progesteron-only pill” (POP) készítmények. Összefoglaló közleményünkben áttekintjük a POP-ok előnyeit, illetve sorra vesszük azokat a klinikai helyzeteket, amikor kifejezett előnnyel járhat az ösztrogénmentes készítmények választása.

BEVEZETÉS

A fogamzásgátló módszerek közül az orális fogamzásgátló készítmények terjedtek el a legszélesebb körben: az ösztrogént és progesztint egyaránt tartalmazó, kombinált orális fogamzásgátló készítmény valamely formáját megközelítőleg 100 millió nő alkalmazza. A nem kívánt terhesség megakadályozásán felül ezen hormonális fogamzásgátlók alkalmazása szerteágazó nem kontraceptív, terápiás céllal is történhet (1. táblázat).

Rövidítések:

AMI: akut miokardiális infarktus, **AUC:** görbe alatti terület (area under the curve), **BMD:** csontásványianyag-sűrűség (bone mineral density), **BMI:** testtömegindex (body mass index), **CBG:** kortizolkötő globulin (cortisol binding globuline), **COCP:** kombinált orális fogamzásgátló tabletta (combined oral contraceptive pill), **CVD:** kardiovaszkuláris betegség (cardiovascular disease), **DRSP:** drospirenon, **DSG:** dezogesztrel, **EE:** etinil-ösztradiol, **FSH:** folliculusstimuláló hormon, **HFI:** hormonmentes időszak (hormone-free interval), **ISZB:** ischaemiás szívbetegség, **LH:** luteinizáló hormon, **LNG:** levonorgesztrel, **POP:** csak progesztagént tartalmazó tabletta (progesteron-only pill), **SHBG:** nemihormon-kötő globulin (sex hormone binding globuline), **TIA:** tranzienis ischaemiás attack, **VTE:** vénás tromboembólia, **WHO:** Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)



DR. BUBNÓ ORSOLYA

Szülész-nőgyógyász, endokrinológus szakorvos, Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika



DR. DELI TAMÁS PhD

Szülész-nőgyógyász, endokrinológus szakorvos, egyetemi adjunktus, Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Nagyon sok nő éveken keresztül szedi ugyanazt a hormonális fogamzásgátlót, holott a korábbi életkorának, egészségi állapotának megfelelően felírt fogamzásgátló évekkel később már nem biztos, hogy megfelelő számára. Emiatt rendszeres időközönként érdemes felülvizsgálni, hogy az alkalmazott fogamzásgátló biztosan a legjobb választás-e az adott betegnek. Az

ilyen irányú szűrésben egyértelműen kulcsszerephez jutnak a háziorvosok, akiknél „összefutnak a szálak” a betegek egészségi állapotával kapcsolatban, emiatt ők esetleg hamarabb észlelik, ha a páciens már nem optimális, sőt, esetleg számára kockázatos hormonzsírmentes készítményt szed.

A fogamzásgátlási igénnyel rendelkező, fertilis korú nők körében egyre növekszik

01. TÁBLÁZAT ▼

A fogamzásgátló készítmények alkalmazásának nem kontraceptív hatásai

- ▶ Ciklusreguláció
- ▶ Csökkenő menstruációs vérvesztés
- ▶ Csökkenő diszmenorrea
- ▶ Csökkenő perimenopauzális tünetek
- ▶ Csökkenő hiperandrogén tünetek: akne, hirsutizmus
- ▶ Csökkenő karcinóma-előfordulási gyakoriság: endometrium karcinóma, kolorektális karcinóma
- ▶ Csökkenő benignus nőgyógyászati eltérések: mióma, petefészekciszta
- ▶ A benignus emlőbetegség csökkenő gyakorisága
- ▶ Csökkenő szalpingitisz arány

a túlsúlyos vagy kardiovaszkuláris betegségek szempontjából magasabb kockázatúak aránya, akiknél ennek megfelelően kombinált orális fogamzásgátló készítmény adása nem javasolt, ellenben számukra a POP-ok biztonságga javasolhatók.

Akár fogamzásgátlási, akár cikluskontroll céljából alkalmazzuk az ösztrogénmentes fogamzásgátlást biztosító, csak progesztagént tartalmazó, ún. „progeszteron-only pilleket” (POP), biztonságos megoldást jelentenek azon nők számára, akiknél a kombinált orális fogamzásgátlók (COCP) kontraindikáltak (reproduktív korú nők 13–29%-a) vagy nem javasoltak (pl. hipertónia, hiperlipidémia, migrén, obesitas, diabétesz, dohányzás stb.). Számos előnyük közé sorolható az alkalmazásukhoz társult alacsonyabb vénás tromboembólia- (VTE-) kockázat és kisebb metabolizmusra kifejtett hatás.

A hormonális fogamzásgátlók között speciális, nem kombinált formát képeznek a POP-készítmények.

A progesztinek fogamzásgátlásban betöltött szerepe nélkülözhetetlen. Hatásuk számos mechanizmuson keresztül érvényesül, függetlenül attól, hogy ösztrogénnel együtt alkalmazzuk-e őket. Az egyes progesztinek szerkezeti különbözőségéből adódóan hatás-, és mellékhatásprofiljuk is különbözik a mindegyikükben közös progesztogén hatás mellett, biztosítva az

egyedülálló klinikai alkalmazhatósági diverzitását (2. táblázat).¹

Míg a kombinált fogamzásgátlók ösztrogénkomponense az FSH-szekréció gátlásán keresztül akadályozza meg a tüszők fejlődését, a progesztogén az LH-szekréciót csökkentve gátolja az ovulációt. A progestin-only tabletták progesztogéntartalma révén a hipotalamusz-hipofízis tengelyen kifejtett negatív feedback hatása révén gátolja a ciklusközepi LH-csúcs kialakulását és ezzel együtt az ovulációt, míg az FSH-tengelyen nem fejt ki gátló hatást, így a tüszőnövekedés akadálytalanul meg tud történni, ezért a gyógyszeresedés idején is elegendő mennyiségű endogén ösztadiol termelődik. Az ovuláció gátlása mellett a cervikális nyák összetételének megváltoztatásával – így az a spermiumok számára áthatolhatatlanná válik – és az endometriumban létrehozott változások révén is hozzájárulnak a kontraceptív hatás biztosításához.¹

Az ovulációgátlás mellett a progesztogéneknek egyéb hatásai is ismertek, melyek részben az endometriumot atrofizáló, részben pedig az ovulációt gátló hatásukkal függenek össze. Ilyen kedvező hatások az endometrium és ovárium karcinómával szembeni védelem, az endometriózishoz társuló panaszok és diszmenorrea enyhítése, a menstruációs vérvesztés (hypermenorrhoea) csökkentése, a katameniális migrén mérséklése.^{1,3} Mindezek mellett csökkenti a petefészkek LH-regulált, theca-sejtekből megvalósuló androgéntermelését is.⁴

Az ösztrogént nem tartalmazó készítmények alkalmazása esetén valamelyest gyengébb cikluskontrollal, gyakoribb áttöréses vérzésekkel kell számolni. Ezt a hátrányt azonban bőven ellensúlyozhatják az ösztrogénmentesség alább bemutatásra kerülő előnyei. Annak eldöntése, hogy ezen kedvezőtlen tulajdonság és a számos előny közül az adott páciens esetében melyik határozza meg végül is

02. TÁBLÁZAT ▶

Az egyes progesztogének szteroidhormon-receptorokon, illetve a véralvadásra kifejtett hatásai

	NORETISZ-TERON	LEVONOR-GESZTREL	DEZOGESZTREL	DROSPIRENON
▶ Progesztogén	+	+	+	+
▶ Antigonadotrop	+	+	+	+
▶ Antiösztrogén	+	+	+	+
▶ Ösztrogén	+	–	–	–
▶ Androgén	+	+	+	–
▶ Anti-androgén	–	–	–	+
▶ Glükokortikoid	–	–	–	–
▶ Anti-mineralokortikoid	–	–	–	+
▶ Prokoaguláns	+	–	–	–

a gyógyszerválasztást, a beteg egyéni tulajdonságainak, társbetegségeinek ismerete fogja meghatározni.

ÖSZTROGÉNMENTES FOGAMZÁSGÁTLÓ TABLETTÁK

Konvencionális „progesteron-only pill” – Levonorgesztrel (LNG): 30 µg

A hagyományos (házánkban jelenleg nem forgalmazott) levonorgesztreltartalmú POP-okban jelen lévő hatóanyag dózisok részleges, mindössze 60-70%-os arányban biztosítanak megfelelő ovulációgátlást. Ugyanakkor ezen készítményeknél a fogamzásgátló hatáshoz jelentős mértékben hozzájárulnak a cervikális nyákban és endometriumban bekövetkező változások is, melyek rendkívül időérzékenyek. A megfelelő biztonság elérése érdekében szigorúan maximum 3 órás csúszás megengedett, az ezt meghaladó megkésített bevitel esetén kiegészítő védekezésre van szükség.^{1,5} Ezzel szemben a kombinált készítményeknél ez az időablak készítménytől függően 12–24 órás.^{1,5} Optimális hatás eléréséhez minden nap ugyanabban az órában szükséges bevenni, a Pearl index ezen készítményeknél típusos használat esetén 6–8-as érték.^{1,5} Szigorú tablettaszedési szabályok, illetve szuboptimális vérzésre gyakorolt hatása miatt napi szintű szedést írtak elő kifejezetten a LNG-tartalmú készítmények esetén, ahol a kihagyási időablak rövidegsége (mindössze 3 óra) miatt szigorú gyógyszereszedési/használati fegyelem szükséges a betegek részéről. Ezáltal a kevésbé jó compliance esetén a mindennapi életvitelbe való beleillesztése nehézséget okoz, ami gyógyszerelhagyáshoz, hatástalansághoz, nem kívánt terhességhez vezethet.

Dezoesztreltartalmú

progesteron-only pill –

Dezoesztrel (DSG): 75 µg (28)

A tradicionális levonorgesztreltartalmú készítményeket követően fejlesztették ki a – Magyarországon is forgalomban levő – 0,075 mg Desogestrel-only pillt, mint

ösztrogénmentes fogamzásgátlót, amely hatékony és biztonságos alternatívája a kombinált orális fogamzásgátlóknak. A javasolt folyamatos 28 napos szedése mellett nincs progesztinmentes időszak, ebből adódóan alapvetően hormonmegvonásos vérzés sem várható, szemben a 21/7-es rezsimben szedett kombinált készítményekkel, ahol a megvonásos vérzés jelentkezésének ideje a progesztinmentes időszakra tervezett. A 75 µg dezoesztreltartalmú készítmények folyamatos, 7 napos hormonszedési szünet (a szakirodalomban gyakran ún. HFI – Hormon-Free Interval) nélküli szedési rezsimmel ugyanolyan hatékony fogamzásgátlást biztosítanak, mint a kombinált orális fogamzásgátlók.¹ Kihagyási időablaka 12 óra, az ovulációt gátló hatása pedig még három, 12 órás csúszással bekövetkező gyógyszerbevitel mellett is fenntartott, ezáltal a hagyományos levonorgesztrel tartalmú POP-okhoz képest már egy kisebb rugalmasságot biztosít a mindennapi gyógyszerhasználatban.⁵

Másrészt a továbbra is fennmaradó, relatíve szűk kihagyási időablakból adódóan cikluskontrollja kevésbé optimális. Leggyakoribb panasz és ezzel együtt gyógyszerelhagyási indok az irreguláris vérzés, legfőképp a gyógyszerhasználat kezdetén. Hosszútávú használat mellett a gyógyszereszedés mellett jelentkező, úgynevezett áttöréses vérzés képezi a leggyakoribb klinikai problémát.⁵ A progesztogén mellékhatásaként akne, súlygyarapodás, hangulatzavar jelentkezhet.¹

Drospirenon tartalmú

„progesteron-only pill” –

Drospirenon (DRSP): 4 mg (24+4)

Az utóbbi években fejlesztették ki a 4 mg Drospirenon-only pillt. A DRSP különleges, 17-alfa-spirolactonból kifejlesztett szintetikus progesztogén; biokémiai és farmakológiai profilja sok szempontból gyakorlatilag megegyezik a progesztogénnal. Progesztogén hatása mellett parciális antigonadotrop, illetve antiösztrogén

hatással rendelkezik (a többi progesztinnel ellentétben). Ugyanakkor alacsony affinitással androgén receptorhoz kötődve azon androgén hatást nem fejt ki, a noretisteronnal, levonorgesztrellel és dezoesztrellel szemben nem pro-, hanem antiandrogén hatású.^{1,6} Glükokortikoid hatással nem rendelkezik, viszont szemben a többi progesztinnel, erős anti-mineralokortikoid szerként hat. Emiatt ritka mellékhatásként a káliumexkréció csökkentése révén, elsősorban már fennálló alapbetegség mellett (pl. vesebetegség, határérték-hiperkalémia) hiperkalémia fordulhat elő. Kifejezett előnye ugyanakkor ennek a sajátosságának, hogy gátolja a folyadékretenciót, ami az egyik leggyakoribb mellékhatásként jelentkező mellfeszülés ellen hat, valamint mérsékelt vérnyomáscsökkentő hatása is lehet az enyhén emelkedett vérnyomástartományban (lásd még a későbbiekben).¹

A fogamzásgátló hatása a kombinált fogamzásgátlókkal (COCP) közel megegyező,^{1,4,7} az ovulációgátlás a 75 µg DSG-hez hasonló hatékonyságúnak bizonyult.^{2,3,5} 24/4-es rezsimben 24 napon át napi 4 mg DRSP szedését 4 nap HFI (hormon-free interval), placebo-tabletta szedése követi, aminek célja a jobb cikluskontroll biztosítása, és a progesztogén megvonásával a megvonásos vérzés indukálása.^{1,2,3} Az ajánlott 24/4 szedési rezsimmel biztosítható a kelő mértékű endogén ösztrodioptermeles a petefészkek szintjén – a 4 napos progesztinmentes gyógyszermegvonási időszakban a fiziológiás FSH-emelkedéssel együtt jelentkező tüszőérés és az ennek során termelődő ösztrodioptermeles szintje a korai follikuláris fázis plazmaösztrodioptermeles szintjével megegyező. Így a gyógyszereszedés alatt sem csökken az ösztrodioptermeles mérhető szintje 30 pg/ml (110,1 pmol/l) alá.¹ A fogamzásgátló hatékonyság gyógyszerkihagyás esetén is megmarad, a DRSP 30-34 órás féléletidejéből adódóan.⁵ A biztonsági időablak 24 óra, a kihagyási időablak maximum 24 óra: ezzel egyedülálló

készítmény a POP-ok körében, de a legtöbb COCP-vel összemérten is jelentősen hosszabb ez az időtartam.⁵

A POP-OK JELLEMZŐI

Vérzésprofil – A POP-okkal kapcsolatos leggyakoribb mellékhatás a vérzési mintázat megváltozása. A megvonásos vérzés lehet rövidebb vagy néha hosszabb, mint a tabletta szedésének megkezdése előtt, de két megvonásos vérzés között is jelentkezhet vérzés, vagy akár a teljes menstruáció is elmaradhat (amenorrea). A POP-ok szedési rezsimjétől (28 nap, 24+4 nap) függően változhat az amenorrhoea aránya, a nem tervezett vérzést, illetve az elhúzódo vérzést, áttöréset, pecsételő vérzést tapasztalók aránya. Összehasonlítva a gyógyszereszedés ideje alatt tapasztalható vérzéseket, a ciklusok előrehaladtával különbségek mutatkoztak a 4 mg DRSP és a 0,075 mg DSG hatóanyagoknál tapasztalható vérzések között.^{2,7} Az amenorrea aránya 30,3%-ról 43,7%-ra emelkedett a DRSP csoportban, a DSG esetén ez az arány 26%-ról 54,7%-ra nőtt.⁷ A nem tervezett vérzéses napok aránya a vizsgálati idő végére DRSP esetén 43,9%-ra, a DSG-nél pedig 45,3%-ra csökkent.⁷ A rendszeres vérzést tapasztaló nők aránya is fokozatosan csökkent, 9%-ról 5,3%-ra DRSP-nél, DSG-nél 7,2-ről 4,4%-ra.⁷ Elhúzódo vérzés tekintetében is jelentkeztek különbségek, a DRSP-t használóknál 12,1%-ról 2,9%-ra esett, míg a DSG-t szedők körében 16,7%-ról 10,9%-ra csökkent ez az arány.⁷

Biztonsági időablak – A nem kívánt terhesség elkerülése céljából fontos a választott fogamzásgátló készítmény következetes és megfelelő alkalmazása. Körültekintő alkalmazás mellett is előfordulhat azonban tablettahagyás. A biztonsági időablak nagysága, hosszúsága egy-egy fogamzásgátló készítmény esetén megmutatja, hogy hány óra áll rendelkezésre a kihagyott tabletta pótlására úgy, hogy a fogamzásgátló hatékonyság ne csökkenjen. A gyógyszereszedési hibák okozta

escape-ovuláció lehetősége a 4 napos placeboidőszakot követő egy hétben a legmagasabb. Duijkers munkacsoportja életszerű körülményeket teremtve, szedési hibák mellett vizsgálta a drospirenon ovulációt gátló hatását: 4 tervezett alkalommal 24 órás csúszással kerül sor a 4 mg DRSP bevitelére. A levonorgesztreltartalmú hagyományos POP-okkal (30-40%) és dezogesztrellel (1,7%) összehasonlítva jelentősen alacsonyabb, 0,8%-os ovulációs ráta volt detektálható. Ez gyakorlatilag megegyezik a legtöbb COCP-nál tapasztalt 1,1–2,0%-os aránnyal, sőt egyes készítményekhez mérten még alacsonyabb is a drospirenon ovulációs rátája gyógyszereszedési hibák esetén.⁵

Metabolizmus, keringés – Már korábban is leírták, hogy ösztrogénnel kombinált DRSP készítmények bevitelével a szisztolés (8 Hgmm) és diasztolés (5 Hgmm) vérnyomás értékekben enyhe csökkenés volt detektálható, összehasonlítva a dezogesztrel- és levonorgesztreltartalmú készítményekkel. Akiknél a vizsgálat kezdetén a kiindulási tenzióértékek mérsékelten emelkedettek ($\geq 130/80$ Hgmm) voltak, azoknál mérsékelt javulás következett be a vizsgálati időszakban, vélhetően a DRSP antimineralokortikoid hatásának köszönhetően, míg a normotenzios pácienseknél szignifikáns változás nem volt tapasztalható.^{2,4} Normotenziosoknál nem következett be változás a tenzióértékekben a gyógyszereszedési periódusban.¹

Vénás tromboembóliás események – A klinikai gyakorlatban a mai napig a legfontosabb biztonságosságra vonatkozó kérdés az egyes kombinált orális fogamzásgátló készítményekkel kapcsolatban azok hatása a vénás tromboembóliás eseményekre. VTE kockázat kiváltképp gyógyszereszedés kezdetén fokozott, míg az idő előrehaladtával és az alkalmazott ösztrogén alacsonyabb dóziséval csökkenő tendenciát mutat.^{1,8,9} A WHO által is deklarált tény, hogy a POP-ok, progesztinek önma-

gukban való alkalmazása nem jár szignifikáns kockázattal a vénás tromboembóliás szövődmények, sem artériás betegségek (miokardiális infarktus, stroke) tekintetében.^{1,3,5,8,9} Az egészséges populáció VTE kockázata 2/10 000 nő/év, míg az etinil-ösztradiolt tartalmazó COCP-t alkalmazók körében ez az arány 6-12/10 000 nő/év-re emelkedik, emellett a szív-ér rendszert érintő betegségek (AMI, stroke) kockázatát is fokozza.^{1,10} Epidemiológiai tanulmányok és laboratóriumi eredmények alátámasztják, hogy a fokozott kardiovaszkuláris rizikóért ezen készítmények ösztrogénkomponense felelős. Az etinil-ösztradiol a májban fokozza az alvadási faktorok (V, VIII, X, fibrinogén) és az angiotenzinogén termelődését – míg a gesztagének nem.^{1,3} Megjegyzendő ugyanakkor, hogy az etinil-ösztradiol helyett ösztetrolt tartalmazó új COCP májműködésre kifejtett hatása az eddigi vizsgálatok alapján sokkal kedvezőbbnek tűnik, nem növeli az alvadási faktorok termelődését, emiatt feltehetőleg kedvezőbb a VTE rizikó profilja. Ezzel kapcsolatban további klinikai vizsgálatok lesznek szükségesek.

A fogamzásgátlót nem szedőkkel összehasonlítva a VTE-k kockázatát tekintve a levonorgesztreltartalmú COCP-k mellett háromszoros, a dezogesztrel, gesztodén, drospirenon és ciproteron-acetát progesztint tartalmazó kombinált tablettáknál pedig hat-hétszeres emelkedést igazoltak.^{8,9} A POP-ok alkalmazása alacsonyabb VTE-kockázattal jár, a véralvadási rendszerre, az erek kontraktilitására és a keringésre kifejtett hatásuk is elenyésző, továbbá a metabolikus folyamatokat kisebb mértékben befolyásolják, ezáltal optimális választási lehetőséget jelenthetnek olyan nők számára, akik VTE szempontjából magasabb kockázati csoportba sorolandók, illetve ösztradiolintolerancia vagy ismert kontraindikáció esetén.^{3,4,7}

A Leiden-mutációt hordozó populáció vonatkozásában a hazánkban

is egyre ritkábban alkalmazott medroxiprogesteron-acetát depó készítmények használata vagy az etinil-ösztradiolt tartalmazó COCP-k alkalmazása tovább emeli a VTE kockázatát, de a POP-alkalmazás a trombofília miatti mintegy ötszörös VTE-rizikóemelkedést nem növeli tovább.⁹ Itt is hangsúlyoznunk kell ugyanakkor, hogy rendszeresen javasolt felülvizsgálni az adott fogamzásgátló használatát. A fogamzásgátlási igénnyel rendelkező, fertilis korú nők körében egyre növekszik a túlsúlyos vagy kardiiovaszkuláris betegségek szempontjából magasabb kockázatúak aránya. Nagyon sok nő éveken keresztül szedi ugyanazt a hormonális fogamzásgátlót, holott a korábbi életkorának, egészségi állapotának

megfelelően felírt fogamzásgátló évekkel később már nem biztos, hogy megfelelő számára. Az ilyen irányú szűrésben minden szakterület orvosainak figyelni kell a fogamzásgátló szedésének tényére, de egyértelműen kulcsszerephez jutnak a háziorvosok, akiknél „összefutnak a szálak” a betegek egészségi állapotával kapcsolatban, emiatt ők esetleg hamarabb észlelik, ha a páciens már nem optimális, sőt, esetleg számára már kockázatos hormonkészítményt szed.

Csontanyagcsere – A 30–35 éves korra elért csúcscsonttömeg kialakulásában az ösztrogének képezik az egyik legmeghatározóbb szerepet, befolyásolva későbbi életkorban az oszteoporózis kockázatát is. A korábbi vizsgálatok alapján 30 pg/

04. TÁBLÁZAT ▼

Fogamzásgátló megválasztásakor megfontolandó klinikai tényezők

- ▶ Életkor
- ▶ Testalkat, BMI
- ▶ Dohányzás
- ▶ Tromboembólia, trombofília
- ▶ Hipertónia
- ▶ Migrén, aurával
- ▶ Onkológiai előzmény, rizikó
- ▶ Hirzutizmus, akne
- ▶ Diszmenorrea, hipermenorrea
- ▶ Menstruációs vérvészavar
- ▶ Májbetegség, epekövesség
- ▶ Kardiiovaszkuláris betegség, krónikus szívbetegség, dilatatív kardiomiopátia
- ▶ Stroke, TIA
- ▶ Laktáció

03. TÁBLÁZAT

Kombinált orális fogamzásgátló használatát kontraindikáló tényezők

ÖSZTROGÉNKOMPONENS KONTRAINDIKÁLT VAGY NEM AJÁNLOTT

ABSZOLÚT KONTRAINDIKÁCIÓ	RELATÍV KONTRAINDIKÁCIÓ
▶ Szülés után, ha szoptat és posztpartum időszak (6 hét) még nem telt le	Dohányzó nő, 35 év alatt
▶ Dohányzó nő, 35 év felett	Kontrollált hipertónia
▶ Hipertónia	Hipertónia
▶ SP >160 Hgmm, vagy DP >100 Hgmm	SP: 140–159 Hgmm, DP: 90–99 Hgmm
▶ VTE, jelenleg vagy anamnézisben	Migrén, fejfájás, 35 év felett
▶ Ischaemiás szívbetegség	Tüneteket okozó epehólyag-betegség
▶ Cerebrovaszkuláris történések az anamnézisben	Előzményben fogamzásgátló cholestasist okozott
▶ Szövődményes billentyűhiba	Enyhe cirrózis
▶ Migrén, fejfájás fokális neurológiai tünetekkel	Az alkalmazott fogamzásgátló metabolizmusával interferáló gyógyszer szedése
▶ Emlőrák	
▶ Súlyos májcirrózis	
▶ Diabétesz – szövődményes (retinopátia, nefropátia, neuropátia)	
▶ Máj tumor (adenoma, hepatoma)	

ml (110 pmol/l) az a cut-off érték, ami alatt az oszteoblaszt aktivitás megindulásával csontvesztést tapasztalunk.^{1,11}

Az egyes fogamzásgátlók között, azok dózísától függően, észlelhető különbség van a keringő szexuáliszteroidok szintjében. Amennyiben a gyógyszeres kezelés nem biztosít kellő mértékű szabadhormonkoncentrációt, a csontanyagcsere károsodhat, és ez fokozottan igaz a hipotalamo-hipofízeális-ovárium tengely éretlenségéből adódóan az adolescens korosztályra, illetve a perimenopauza időszakára. Az adolescens korosztály a menarchét követő első három évben a legérzékenyebb: egyes eredmények arra utalnak, hogy a 30 µg alatti EE-tartalmú készítmények mellett nem alakul ki optimális csúcscsonttömeg. Az eddigi vizsgálatok alapján vélhetően az orális kombinált fogamzásgátló készítmények nem befolyásolják a csontsűrűséget az átlagpopulációban, de perimenopauzában alkalmazva csökkenthetik a demineralizáció mértékét, sőt növelhetik is a BMD-t még alacsony, 20

05. TÁBLÁZAT ▼

Klinikai állapotok, melyekben POP preferálandó

- ▶ Szoptatás
- ▶ Előzményi vagy akut mélyvénás trombózis, nagyműtétet követő, tartós immobilizáció
- ▶ Előzményi vagy akut felületes tromboflebitis
- ▶ Szövődményes diabétesz (nefropátia, retinopátia, vaszkulopátia)
- ▶ Tüneteket okozó epehólyagbetegség (ha nem történik cholecystectomy)
- ▶ Migrén aurával
- ▶ Előzményi cholestasis (terhességhez vagy COC-hez köthető)
- ▶ ISZB
- ▶ Hipertónia
- ▶ Genetikai trombofilia
- ▶ Többszörös CVD-rizikótényezők jelenléte
- ▶ Sclerosis multiplex immobilizációval
- ▶ Peripartum kardiomiopátia
- ▶ Vitium (szövődményes)
- ▶ Előzményi cerebrovaszkuláris esemény
- ▶ Szervtranszplantáció utáni beteg
- ▶ 35 év feletti dohányos beteg
- ▶ Lamotriginnel kezelt epilepszia

µg dózisban is.¹¹ Fontos megjegyezni, hogy a fentiekben bemutatott POP készítmények mindegyikének alkalmazása során azt találták, hogy a spontán tüszőérések során termelődő ösztadiol szintje felette van annak a 30 pg/ml küszöbértéknek, mely szükséges az optimális csontsűrűség fenntartásához.

Obezitás – A reprodukív korban lévő túlsúlyos és obez nők fogamzásgátlási igényeire is érdemes hangsúlyt fektetni, tekintve az obezitás arányának aggasztó mértékű emelkedését. Az obez testalkatú nőknél számos fiziológiás eltérés befolyásolhatja az alkalmazott gyógyszerek hatékonyságát (felszívódását, eloszlását, metabolizmusát és eliminációját befolyásolva), például

a perctérfogat emelkedése és a májenzim-funkciókban bekövetkező változások által. Kiemelendő, hogy az obezitás önmagában is fokozza a protrombotikus faktorok szintjét, de sokszor társul egyéb trombózis rizikót fokozó betegségekkel is, például cukorbetegség, magas vérnyomás stb., így obez betegek esetében is kiemelten fontos, hogy milyen típusú fogamzásgátlót használják.

Szoptatás – Az ösztrogénmentes fogamzásgátlás laktáció alatt is biztonságosan alkalmazható. Sem az újszülöttnél, sem a tejelválasztásra nincs kedvezőtlen hatással.

ÖSSZEFOGLALÁS

Milyen klinikai helyzetekben preferálandó az ösztrogénmentes POP a kombinált fogamzásgátlókhoz képest?

A fogamzásgátló módszer klinikai gyakorlatban történő megválasztása a körelőzmény ismerete mellett a páciens adottságai, társbetegségeinek figyelembevételével, rizikóbecslést követően, egyénre szabottan történik (3–5. táblázat).

Hangsúlyoznunk kell, hogy a fenti táblázatokban szereplő betegségek, állapotok az évek során folyamatosan változnak, ezért rendszeresen javasolt felülvizsgálni az adott fogamzásgátló használatát. A fogamzásgátlási igénnyel rendelkező fertilis korú nők körében egyre növekszik a túlsúlyos vagy kardiovaszkuláris betegségek szempontjából magasabb kockázatúak aránya. Nagyon sok nő éveken keresztül szedi ugyanazt a hormonális fogamzásgátlót, holott a korábbi életkorának, egészségi állapotának megfelelően felírt fogamzásgátlóval sokkal később már nem biztos, hogy megfelelő számára. Az ilyen irányú szűrésben minden szakterület orvosainak figyelni kell a fogamzásgátló szedésének tényére, de egyértelműen kulcsszerephez jutnak a háziorvosok, akiknél „összefutnak a szálak” a betegek egészségügyi állapotával kapcsolatban, emiatt ők esetleg hamarabb észlelik, ha a páciens már nem az optimális, sőt, esetleg számára már kockázatos hormonkészítményt szed.

Az egyes progesztagének különböző szteroidhormon-receptorokhoz kapcsolódhatnak, ezáltal biztosítva komplex ösztrogénmentes fogamzásgátlást: a progeszteronreceptorhoz való kötődés mellett a készítmény kiválasztásánál figyelemmel kell lennünk az esetleges androgén vagy antiandrogén, valamint az antimineralokortikoid addicionális hatásra. Utóbbi hatás jelenléte például enyhe hipertóniában kedvező hatású lehet. Az egyes molekulák felezési idejének figyelembevétele pedig abban lehet segítségünkre, hogy a gyengébb compliance esetén is a hosszabb tablettakihagyási ablak biztonságos fogamzásgátlást biztosítson. Az egyes POP-ok különböznek a nem tervezett vérzések vonatkozásában, ami eltérő beteglegettséget és gyógyszerelhagyási arányt eredményez. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a cikluskontroll szempontjából a kombinált készítmények kedvezőbb tulajdonságokkal bírnak, így az egyénre szabott választás során mindezeket a körülményeket és a beteg preferenciáit kell mérlegre tennünk. A csonthatásra kifejtett vizsgálatok eredményei alapján a POP-ok a kombinált tablettákhoz hasonlóan nem jelentenek a BMD-re és csontanyagcserére kedvezőtlen hatást. A korábban kifejlesztett készítmények esetén tapasztalt rendszertelen vérzések, szigorú napi időzítést igénylő gyógyszerelés és gyógyszerkihagyási szabályok miatt idáig kevésbé széles körben alkalmaztuk a „progesteron-only pilleket”, azok biztonságos és hatékony profilja ellenére, viszont az igény továbbra is nagy az ösztrogénmentes fogamzásgátlásra. Az újabb készítmények esetén ezek a problémák már sokkal kevésbé számottevőek. A 3–5. táblázatokban összefoglaltuk, milyen klinikai helyzetekben lehet érdemes megfontolni az ösztrogénmentes fogamzásgátló tabletták alkalmazását.



Levelezési cím:

bubno.orsolya@med.unideb.hu

**Irodalom:**

1. Palacios S, Regidor PA, Colli E, et al. Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill: new data and a review of the literature, *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2020;25:3,221-227
2. Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception* 2015;92(5):439-444
3. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:1549-1557
4. Kimble T, Burke AE, Barnhart KT, et al. A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen. *Contracept X* 2020;2:100020, doi: 10.1016/j.conx.2020.100020
5. Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, et al. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. *Contraception* 2016;93(4):303-309
6. Melka D, Kask K, Colli E. A single-arm study to evaluate the transfer of drospirenone to breast milk after reaching steady state, following oral administration of 4 mg drospirenone in healthy lactating female volunteers. *Women's Health* 2020;16:1-7
7. Palacios S, Colli E, Regidor PA. A multicenter, double blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol and Obstet* 2019;300:1805-1812
8. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study. 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423. doi: 10.1136/bmj.d6423
9. Bergendal A, Persson I, Odeberg J, et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol* 2014;124:600-9
10. Apter D, Colli E, Gemzell-Danielsson K, et al. Multicenter, open-label trial to assess the safety and tolerability of drospirenone 4.0 mg over 6 cycles in female adolescents, with a 7-cycle extension phase. *Contraception* 2020;101(6):412-419, doi: 10.1016/j.contraception.2020.02.004
11. Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA, et al. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception* 86 2012;606-621

A cikk megjelenését az Exeltis Magyarország Kft. támogatta. A közleményben szereplő információk a szerzők nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.