

Bogucka Julia, Brzyska Anna, Bojarska Małgorzata, Domańska Natalia, Wilczek Natalia, Pieciewicz-Szczęсна Halina. Selected effects of combined oral contraceptives use. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(9):259-272. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.031> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39589> <https://zenodo.org/record/7038998>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 10.08.2022. Revised: 20.08.2022. Accepted: 31.08.2022.

WYBRANE SKUTKI STOSOWANIA ZŁOŻONYCH DOUSTNYCH ŚRODKÓW ANTYKONCEPCYJNYCH

SELECTED EFFECTS OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES USE

Julia Bogucka¹, Anna Brzyska¹, Małgorzata Bojarska¹, Natalia Domańska¹, Natalia Wilczek¹, Halina Pieciewicz-Szczęсна²

¹Students' Research Group at the Department of Epidemiology and Clinical Research Methodology, Medical University of Lublin

²Department of Epidemiology and Clinical Research Methodology, Medical University of Lublin

ORCID ID:

Julia Bogucka: <https://orcid.org/0000-0002-4617-3850>

Anna Brzyska: <https://orcid.org/0000-0002-8724-1645>

Małgorzata Bojarska: <https://orcid.org/0000-0003-1526-0991>

Natalia Domańska: <https://orcid.org/0000-0003-3474-3710>

Natalia Wilczek: <https://orcid.org/0000-0001-8503-9534>

Halina Pieciewicz-Szczęсна: <https://orcid.org/0000-0002-0573-7226>

ABSTRACT

Introduction and objective:: Combined oral contraceptives (COCs) are one of the most popular methods of contraception worldwide. The universality of this method leads to the constant analysis of its influence on the female body. The purpose of this study is to discuss selected side effects of COC use.

Review methods: In July 2022, articles found in the Medline (Pubmed) and Google Scholar databases were selected by using the following keywords: oral contraceptive use; risk of cancer; depression; side effects of hormonal contraception; venous thrombosis.

Brief description of the state of knowledge: COC use has been shown to be associated with a 2-6 fold increase in the risk of developing venous thromboembolism (VTE). The component responsible for this side effect was initially thought to be synthetic estrogen - ethinylestradiol. It is now recognized as having the greatest influence on mood disorders. An increased risk of cancer has been reported in women taking COCs in case of breast cancer and liver cancer. Inverse relationship was observed in colorectal cancer, ovarian cancer and endometrial cancer.

Summary: COC use can have side effects, but it also has many health benefits. Therefore, it is important to constantly learn about this topic and minimize the risk of adverse side effects.

Key words: oral contraceptive use; risk of cancer; depression; side effects of hormonal contraception; venous thrombosis

STRESZCZENIE

Wprowadzenie i cel pracy: Złożone doustne środki antykoncepcyjne (COC) są jedną z najczęściej wybieranych metod antykoncepcji na całym świecie. Powszechność tej metody skłania do ciągłej analizy ich wpływu na kobiecy organizm. Celem tej pracy jest omówienie wybranych skutków ubocznych występujących podczas stosowania COC.

Materiał i metoda: W lipcu 2022 roku wybrano artykuły wyszukane w bazie danych Medline (Pubmed) i Google Scholar przy użyciu słów kluczowych: oral contraceptive use; risk of cancer; depression; side effects of hormonal contraception; venous thrombosis.

Opis stanu wiedzy: Wykazano, że stosowanie COC wiąże się z 2-6 krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Początkowo uważano, że składnikiem odpowiadającym za ten skutek uboczny jest syntetyczny estrogen-

etynyloestradiol. Obecnie przypisuje mu się największy wpływ na zaburzenia nastroju. Odnotowano wzrost ryzyka występowania nowotworów u kobiet stosujących COC w przypadku raka piersi i raka wątroby. Odwrotną zależność zaobserwowano w przypadku raka jelita grubego, raka jajnika a także raka endometrium.

Podsumowanie: Stosowanie COC może skutkować występowaniem działań niepożądanych, ale wywołuje również wiele korzyści dla zdrowia. Dlatego ważne jest ciągle zgłębianie wiedzy w tym temacie i minimalizowanie ryzyka wystąpienia niekorzystnych skutków ubocznych.

Słowa klucz: oral contraceptive use; risk of cancer; depression; side effects of hormonal contraception; venous thrombosis

WPROWADZENIE

Złożone doustne środki antykoncepcyjne (combined oral contraceptives, COC), które są dostępne od 1960 r., wybierane są przez wiele młodych, aktywnych seksualnie kobiet jako forma kontroli urodzeń. Szacuje się, iż na całym świecie są one stosowane przez aż ponad 104 miliony kobiet w wieku od 15-49 lat. Bardziej powszechne są jednak w krajach wysoko rozwiniętych. COC cechuje się dużą dostępnością oraz różnorodnością preparatów w zakresie ilości estrogenu jak i rodzaju progesteronu [1]. W ostatnich latach coraz większą uwagę przykuwa się do możliwości stosowania COC jako elementu profilaktyki czy też leczenia wybranych zaburzeń medycznych. Obecnie są one wykorzystywane w celu zapobiegania lub jako jedna z opcji terapeutycznych w stanach chorobowych takich jak m.in. bolesne miesiączkowanie, krwotok miesiączkowy, hiperandrogenizm, endometrioza, rak jajnika, rak endometrium oraz rak jelita grubego [2]. Należy jednak pamiętać, iż przyjmowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może wiązać się także z wystąpieniem licznych zdarzeń niepożądanych [1]. Doustne tabletki antykoncepcyjne zawierają syntetyczny estrogen i progesteron, które oddziałują na oś podwzgórze-przysadka-gonady w żeńskim układzie rozrodczym. Długotrwałe stosowanie tych substancji może w konsekwencji doprowadzić do istotnych zaburzeń poziomów tych hormonów w organizmie, co z kolei może objawiać się wystąpieniem poważnych skutków ubocznych [3]. Do niekorzystnych następstw wynikających z zażywania COC zalicza się m.in. żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zawał mięśnia sercowego oraz udar niedokrwieny. Ponadto istnieje

także zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi czy też raka szyjki macicy. Obserwuje się także niekorzystny bezpośredni wpływ złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych na mózg oraz płodność [1,3].

ŻYLNĄ CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA

Związek złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy znany jest już od momentu ich wprowadzenia w latach 60 XX wieku. Od tego czasu przeprowadzono szereg badań dotyczących wpływu antykoncepcji hormonalnej na występowanie żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Dowiedziono, że stosując doustne preparaty antykoncepcyjne ryzyko zakrzepicy żylną wzrasta 2-6-krotnie [4]. Przy czym jest ono największe w pierwszym roku stosowania, a najbardziej zagrożone są osoby stosujące COC po raz pierwszy [5]. Jest to spowodowane tym, iż środki zapobiegające ciąży wykazują znaczny wpływ na hemostazę poprzez jednoczesne działanie prokoagulacyjne i fibrynolityczne [6]. Pierwotnie twierdzono, że zwiększone ryzyko zakrzepicy powoduje estrogenowy związek preparatów- etynyloestradiol (EE). Stopniowo redukowano jego dawkę ze 150-100 µg do 20 µg, co zmniejszało odsetek ŻChZZ wśród pacjentek [4]. Duńskie badanie również potwierdziło korzystny wpływ mniejszej dawki etynyloestradiolu. Preparaty zawierające 50 µg tego estrogenu zwiększały ryzyko zakrzepicy żylną 4,2-krotnie, te w których skład wchodziło 30-40 µg EE i lewonorgestrel (LNG)- 2,9 krotnie, natomiast środki z 30-40 µg EE oraz dezogestrel (DSG) lub destodenem (GSD) powodowały 4-krotny wzrost ryzyka [6]. Rodzaj preparatu progestagenu znajdującego się w COC ma znaczący wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu zakrzepowego. Przegląd przedstawił dane dotyczące ryzyka wystąpienia ŻChZZ u osób stosujących środki, w skład których wchodził: lewonorgestrel, gestoden, dezogestrel, octan cyproteronu bądź drospirenon. Wyniki wynosiły odpowiednio: 4-krotny, 5,6-krotny, 7,3-krotny, 6,3-krotny, 6,3-krotny wzrost ryzyka w porównaniu do osób niestosujących antykoncepcji hormonalnej [5]. Istnieją pewne czynniki zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepicy żylną u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Jednak do najważniejszych z nich należą zaburzenia hemostazy. Badanie, które przeprowadzono na grupie konsumentek COC, wykazało, że mutacja w genie czynnika V Leiden potęguje ryzyko incydentów zakrzepowych 30-40-krotnie u heterozygot i 100-krotnie u homozygot, za to polimorfizm w genie protrombiny 150-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył mózgowych [7].

Inna analiza dowiodła, iż roczna częstość incydentów zakrzepowo-zatorowych u osób stosujących antykoncepcję hormonalną z jednoczesnym występowaniem niedoborów białka C, białka S lub antytrombiny wynosiła 4,62% w porównaniu z 0,48% u osób bez niedoboru [8]. Palenie papierosów również doprowadza do 8,8-krotnego zwiększenia ryzyka zakrzepicy żyłnej przy jednoczesnym stosowaniu COC [9]. Wśród innych czynników wymieniane są m. in.: wiek powyżej 35 lat, otyłość oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Środki zapobiegające ciąży wykazują dodatkowo wpływ na występowanie udaru niedokrwiennej mózgu i zawału mięśnia sercowego, czyli tzw. zakrzepicy tętniczej. W jednym z badań porównano populacje kobiet stosujących COC do kobiet niezażywających antykoncepcji hormonalnej. Pierwsza grupa miała 4-krotnie większe ryzyko udaru w przypadku stosowania dużej dawki EE i 2-krotnie większe w przypadku małej dawki oraz 5-krotnie większe ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego. Sytuacje, które predysponują do wystąpienia udaru mózgu w trakcie przyjmowania antykoncepcji to wiek powyżej 35 lat, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze oraz migrena [10].

METABOLIZM

Doustna antykoncepcja jest związana także ze zmianami metabolicznymi. Odchylenia te są najbardziej widoczne w stężeniu triglicerydów, cholesterolu oraz lipoprotein w surowicy krwi. Przeprowadzono badanie, w którym porównano poziom tych związków u kobiet stosujących niskodawkowe COC do kobiet niezażywających antykoncepcji. Pacjentki z pierwszej grupy miały o 80-100% wyższe stężenie triglicerydów oraz o 10-20% wyższe stężenie lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) [11]. Największy wpływ na zmiany stężenia powyższych związków ma rodzaj progestagenu, który wchodzi w skład doustnych środków antykoncepcyjnych. Do badania włączono 1060 użytkowniczek różnego rodzaju antykoncepcji doustnej oraz 418 kobiet, które nie stosowały COC. U pacjentek, które przyjmowały antykoncepcję, odnotowano istotny wzrost poziomu trójglicerydów o 13 do 75%. Zażywanie leków zawierających lewonorgestrel powodowało obniżenie poziomu HDL o 5 do 16%, z kolei leki z noretysterone w niskiej dawce zwiększały jego poziom o 10%, natomiast te w których skład wchodził dezogestrel zwiększały poziom HDL o 12%. Poziom lipoprotein małej gęstości (LDL) zmniejszył się o 14% i o 12% przy stosowaniu tabletek odpowiednio z dezogestrem i noretysterone [12]. W przeglądzie obejmującym 82 badania potwierdzony został wzrost triglicerydów w zakresie od 12,1 mg/dl dla lewonogestrelu do

35,1 mg dla chlormadinonu. Poziom HDL uległ zwiększeniu po zastosowaniu większości progestagenów z wyjątkiem jest jednak lewonorgestrelu, przy stosowaniu którego jego stężenie spadło o 4,4 mg/dl. Norgestimat oraz lewonorgestrel przyczyniły się z kolei do wzrostu poziomu LDL, natomiast dienogest obniżał go o 7,7 mg/dl [13]. Preparaty antykoncepcyjne mogą wywoływać również upośledzenie metabolizmu węglowodanów. Badanie na populacji chińskich kobiet wykazało, że pacjentki przed menopauzą stosujące COC przez ponad rok miały ponad 2,5-krotnie większe ryzyko zdiagnozowania cukrzycy w porównaniu do kobiet niepoddawanych terapii [14]. W innej pracy badawczej odnotowano wzrost poziomu glukozy w teście tolerancji o 43 do 61%, podwyższenie działania insuliny o 12 do 40% oraz wzrost odpowiedzi peptydu C o 18 do 45% u użytkowniczek doustnej antykoncepcji hormonalnej [12]. Efekty te prawdopodobnie wynikają ze zmian w okresie półtrwania insuliny indukowanej progestagenami oraz insulinooporności wywoływanej przez estrogeny [15]. Cukrzyca jest potencjalnym czynnikiem ryzyka zwiększającym prawdopodobieństwo zaburzeń w przemianie materii u użytkowniczek doustnej antykoncepcji. Obserwacje dowiodły, iż lekarze w obawie przed negatywnymi skutkami, rzadziej zalecają kobietom chorującym na cukrzycę złożone doustne środki antykoncepcyjne. Kobiety z cukrzycą typu 1 bądź typu 2 częściej stosowały zastrzyki hormonalne lub środki antykoncepcyjne, w których skład wchodził jedynie progestagen w porównaniu do grupy kobiet bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [16]. Coraz więcej analiz potwierdza, że stosowanie COC nie ma negatywnego wpływu na metabolizm u pacjentek z jakąkolwiek postacią cukrzycy. Wyjątek stanowią kobiety cierpiące na cukrzycę typu 1 z powikłaniami mikro- lub makronaczyniowymi, aktywną retinopatią, nefropatią z białkomoczem bądź czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi. W takich sytuacjach doustna antykoncepcja hormonalna jest przeciwwskazana i należy rozważyć inne metody zapobiegania ciąży. W przypadku cukrzycy typu 2 leki te można stosować u pacjentek bez otyłości, czynników ryzyka sercowo-naczyniowych lub powikłań mikronaczyniowych, lecz konieczne jest kontrolowanie masy ciała, poziomu glikemii, profilu lipidowego oraz ciśnienia krwi [17]. Do innych znaczących zmian zachodzących w metabolizmie, wywoływanych przez COC należą podwyższenie poziomu kwasów tłuszczowych, wzrost poziomu aminokwasów: histydyny i fenyloalaniny przy spadku tyrozyny, glutaminy i glicyny, podwyższenie poziomu kreatyniny, witaminy D i markerów zapalnych oraz zmniejszenie stężenia albuminy i testosteronu [18].

NOWOTWORY

Według doniesień Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem z 1998 roku złożone preparaty doustnej antykoncepcji hormonalnej (COC) mogą być rakotwórcze. Szczególnie zwiększone ryzyko nowotworzenia dotyczy komórek wątroby, piersi i szyjki macicy. Odwrotną zależność zaobserwowano w przypadku nowotworów jelita grubego. Trudności w oszacowaniu ryzyka wystąpienia nowotworów w wyniku stosowania antykoncepcji hormonalnej są związane z występowaniem innych czynników takich jak: szczytowa częstość występowania większości nowotworów w starszym wieku z długim odstępem od ostatniego lub pierwszego zastosowania OC, stosowanie wielu preparatów hormonalnych w ciągu całego życia kobiet, istnienie wielu czynników zakłócających, a także różny skład preparatów COC [19].

Przeanalizowano 54 badania obejmujące 53 297 kobiet z inwazyjnym rakiem przewodowym piersi. Spośród nich 21 567 (41%) kiedykolwiek wcześniej stosowało doustne środki antykoncepcyjne. Zaobserwowano, że u tych kobiet rzadziej dochodziło do rozprzestrzenienia się nowotworu poza piersi, niż u tych które nigdy nie stosowały COC [20]. W metaanalizie wykazano, że spośród 42 badań kliniczno-kontrolnych dotyczących COC i raka piersi, wzrost ryzyka wystąpienia tego nowotworu odnotowano w 23 badaniach, w tym wzrost ten był statystycznie istotny w 14 z nich. Wyniki 13 badań wskazywały na niewielki wzrost ryzyka u kobiet stosujących OC dłużej niż 5 lat [21]. W kolejnej metaanalizie przeanalizowano 15 badań kliniczno-kontrolnych i 8 badań kohortowych. Wykazano, że ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet stosujących doustną antykoncepcję hormonalną wzrosło nieznacznie, jednak jest to statystycznie istotne [22]. Zaobserwowano, że nieznaczny wzrost ryzyka wystąpienia tego nowotworu występuje również u nosicielek mutacji BCRA1/2. Stosowanie COC u tych kobiet jest jednak kwestią dyskusyjną ze względu na działanie protekcyjne w przypadku nowotworu jajnika [19].

Badacze zaobserwowali, że stosowanie COC ma pozytywny wpływ na obniżenie ryzyka zachorowania na raka jajnika. Najlepsze efekty zauważono przy długotrwałym stosowaniu tej metody antykoncepcji. Przy stosowaniu doustnej antykoncepcji hormonalnej przez więcej niż 10 lat dochodzi do spadku ryzyka zachorowania nawet o 50%. Dotychczas największa analiza zbiorcza przewiduje, że stosowanie COC zapobiegło już 200 000 przypadkom nowotworu jajnika i 100 000 zgonów z powodu tego nowotworu na całym świecie [23].

Jednak nowsze dane wśród 110 929 uczestniczek badania Nurses' Health Study II sugerują, że kobiety, które stosowały preparaty zawierające wysokie dawki estrogenu/progesteronu miały nieistotnie zwiększone ryzyko raka jajnika w porównaniu z kobietami, które stosowały małe dawki estrogenu/progesteronu [24].

Głównym czynnikiem wywołującym raka szyjki macicy jest wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) [25]. Kobiety aktywne seksualnie, stosujące OC, często nie używają dodatkowych metod antykoncepcji, dlatego są bardziej narażone na zakażenie HPV. J. M. Gierisch i wsp. zauważyli, że wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy z dodatnim wynikiem HPV wzrost ryzyka zachorowalności związanego ze stosowaniem COC nie był statystycznie istotny. Wykazano jednak, że kobiety stosujące doustną antykoncepcję hormonalną przez 5-9 lat oraz >10 lat, doświadczyły znacznego wzrostu ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy w porównaniu z pacjentkami, które nigdy nie stosowały COC. Obecnie nie ma wystarczających dowodów na związek stosowania antykoncepcji hormonalnej ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności na raka szyjki macicy [22].

Zmniejszenie ryzyka zapadalności na raka przy długotrwałym stosowaniu COC (>9 lat) odnotowano w przypadku raka jelita grubego. Wykazano, że stosowanie COC lub hormonalnej terapii zastępczej (HT) wiąże się ze spadkiem ryzyka zachorowalności na raka jelita grubego o 25%, natomiast stosowanie obu powoduje spadek aż o 42% [26].

W przypadku raka endometrium, pierwsze informacje o 50% zmniejszeniu częstości występowania tego nowotworu u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne pojawiły się już w roku 1980. Preparaty wtedy stosowane zawierały znacznie wyższe dawki hormonów niż obecnie. Uważa się, że mechanizm zmniejszania ryzyka raka endometrium polega na ogólnym działaniu hamującym COC na proliferację endometrium wraz ze skutecznym złuszczeniem błony śluzowej macicy w określonych odstępach czasu. Również nowsze doniesienia potwierdzają spadek ryzyka zachorowalności na ten typ nowotworu. W 2010 roku L. Bahamondes i wsp. porównali grupy kobiet stosujących COC i tych, które nigdy nie stosowały antykoncepcji hormonalnej. W tym badaniu potwierdzono znaczny spadek ryzyka wystąpienia raka endometrium u kobiet stosujących COC [27].

Doustne środki antykoncepcyjne mogą odgrywać kluczową rolę w rozwoju raka wątroby. Dowiedziono, że w komórkach raka wątrobowokomórkowego (HCC) występuje zwiększona ekspresja receptorów estrogenowych, które odpowiadają za zwiększoną proliferację komórek nowotworowych oraz zwiększenie tempa spontanicznych mutacji. [28] Estrogeny odpowiadają również za proliferację cholangiocytołów w wewnątrzwątrobowym przewodzie żółciowym, co może prowadzić do rozwoju wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych

(ICC), który jest drugim po HCC najczęściej występującym nowotworem złośliwym wątroby. W metaanalizie obejmującej 12 kohort i ponad milion kobiet, wykazano, że stosowanie OC przez więcej niż 9 lat wiązało się z 62% wzrostem ryzyka ICC [23].

Badania eksperymentalne wykazały, że w komórkach glejaka znajdują się receptory progesteronowe i estrogenowe, a metabolity estradiolu indukują apoptozę komórek glejaka. W związku z tym rozpoczęto analizy dotyczące ryzyka lub korzyści związanych ze stosowaniem OC i tym nowotworem mózgu. W grupie 70 516 kobiet zakwalifikowanych do badania w wieku 50-78 lat u 110 z nich zdiagnozowano glejaka w średnim okresie obserwacji wynoszącym około 11,7 lat. Związek między stosowaniem OC a ryzykiem glejaka był najbardziej wyraźny u kobiet z BMI ≥ 25 kg/m². Jest to prawdopodobnie związane z dodatkową ekspozycją na estrogeny u kobiet z nadwagą [29].

DEPRESJA

Składnikiem doustnych tabletek antykoncepcyjnych odpowiadającym za zaburzenia nastroju jest progesteron. Prawdopodobnie jest to związane ze zwiększeniem hamowania transmisji glutaminianu, oraz wzrostem stężenia monoaminooksydazy (MAO), co skutkuje zmniejszeniem stężenia serotoniny. Receptory dla progesteronu są najliczniejsze w ciele migdałowatym, mózdzku, hipokampie i podwzgórze. Wykazano natomiast, że estrogen w ośrodkowym układzie nerwowym działa neuroprotekcynie chroniąc mózg przed chorobami neurodegeneracyjnymi, pogorszeniem funkcji poznawczych i zaburzeniami afektywnymi. Dlatego związek między przyjmowaniem COC a depresją można przypisać ilości i rodzajowi progesteronu zawartego w tabletkach. Najsilniejszy wpływ na zaburzenia nastroju odnotowano przy stosowaniu starszych preparatów COC, które zawierały syntetyczny estrogen- etynyloestradiol [30]. Istnieje hipoteza, że stosowanie tej metody antykoncepcji przez nastolatki wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia depresji niż u dorosłych. W jednym z badań wykazano, że kobiety które stosowały doustną antykoncepcję hormonalną w okresie dojrzewania, wykazywały zwiększone ryzyko wystąpienia epizodu ciężkich zaburzeń depresyjnych, zaburzeń lękowych i ataków paniki po kilku latach, a także po zaprzestaniu przyjmowania OC. Prawdopodobnie jest to związane z tym, że obszary mózgu odpowiadające za emocje, takie jak ciało migdałowate, kora przedczołowa i hipokamp nadal się rozwijają i mogą być szczególnie wrażliwe na zmiany związane z hormonami płciowymi [31]. W badaniu kohortowym przeprowadzonym na 128 kobietach w wieku od 18 do 45 lat

doustną antykoncepcję hormonalną zastosowano u 40 z nich. Jedno opakowanie zawierało 21 tabletek, każda po 0,15 mg lewonorgestrelu i 0,03 mg etynyloestradiolu. Po 6 miesiącach zaobserwowano, że u 11 kobiet (27,5%) wystąpiła łagodna depresja [32].

PODSUMOWANIE

Pomimo, iż istnieją liczne doniesienia o negatywnych skutkach wynikających ze stosowania złożonych środków antykoncepcyjnych, należy mieć na uwadze wciąż rosnącą liczbę nieantykoncepcyjnych korzyści zdrowotnych. Ważną kwestią wydaje się zatem edukacja kobiet i zwiększanie ich świadomości na temat skutków ubocznych, jak i zastosowań terapeutycznych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, co pozwoli im podejmować bardziej świadome decyzje dotyczące ich zdrowia [2]. Ponadto, istnieje konieczność przeprowadzania dogłębnych badań naukowych w celu dalszej modyfikacji składu tabletek, tak by maksymalnie zminimalizować ryzyko wystąpienia zaburzeń zdrowotnych u kobiet decydujących się na przyjmowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

BIBLIOGRAFIA:

[1] Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res.* 2018 May;165:68-78. doi: 10.1016/j.thromres.2018.03.005. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29573722.

[2] Caserta D, Ralli E, Matteucci E, Bordi G, Mallozzi M, Moscarini M. Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception. *Panminerva Med.* 2014 Sep;56(3):233-44. PMID: 25056245.

[3] Shukla, A., Jamwal, R., & Bala, K. (2017). Alcohol use disorder (AUD) View project ED project View project ADVERSE EFFECT OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE PILLS. Article in *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i1.14565>

- [4] Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylekama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Sep 12;347:f5298. doi: 10.1136/bmj.f5298. PMID: 24030561; PMCID: PMC3771677.
- [5] Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012 Aug;24(4):235-40. doi: 10.1097/GCO.0b013e328355871d. PMID: 22729096.
- [6] Martínez F, Vecilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Jun;12(2):97-106. doi: 10.1080/13625180701300194. PMID: 17559006.
- [7] Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1105-9. doi: 10.1001/archinte.163.9.1105. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2003 Aug 11-25;163(15):1778. PMID: 12742811.
- [8] van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 12;167(3):282-9. doi: 10.1001/archinte.167.3.282. PMID: 17296885.
- [9] Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol*. 2008 Feb;83(2):97-102. doi: 10.1002/ajh.21059. PMID: 17726684.
- [10] Martinelli I, Battaglioli T, Mannucci PM. Pharmacogenetic aspects of the use of oral contraceptives and the risk of thrombosis. *Pharmacogenetics*. 2003 Oct;13(10):589-94. doi: 10.1097/00008571-200310000-00002. PMID: 14515057.
- [11] Crook D, Godsland IF, Worthington M, Felton CV, Proudler AJ, Stevenson JC. A comparative metabolic study of two low-estrogen-dose oral contraceptives containing desogestrel or gestodene progestins. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Nov;169(5):1183-9. doi: 10.1016/0002-9378(93)90279-r. PMID: 8238183.

- [12] Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, Anyaoku V, Devenport M, Wynn V. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med*. 1990 Nov 15;323(20):1375-81. doi: 10.1056/NEJM199011153232003. PMID: 2146499.
- [13] Silva-Bermudez LS, Toloza FJK, Perez-Matos MC, de Souza RJ, Banfield L, Vargas-Villanueva A, Mendivil CO. Effects of oral contraceptives on metabolic parameters in adult premenopausal women: a meta-analysis. *Endocr Connect*. 2020 Oct;9(10):978-998. doi: 10.1530/EC-20-0423. PMID: 33048062; PMCID: PMC7576645.
- [14] Rosenthal AD, Shu XO, Jin F, Yang G, Elasy TA, Li Q, Xu HX, Gao YT, Zheng W. Oral contraceptive use and risk of diabetes among Chinese women. *Contraception*. 2004 Mar;69(3):251-7. doi: 10.1016/j.contraception.2003.10.015. PMID: 14969675.
- [15] Godsland IF, Walton C, Felton C, Proudler A, Patel A, Wynn V. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Jan;74(1):64-70. doi: 10.1210/jcem.74.1.1530790. PMID: 1530790.
- [16] Shawe J, Mulnier H, Nicholls P, Lawrenson R. Use of hormonal contraceptive methods by women with diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2008 Dec;2(4):195-9. doi: 10.1016/j.pcd.2008.10.003. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19019754.
- [17] Gourdy P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;27(1):67-76. doi: 10.1016/j.beem.2012.11.001. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23384747.
- [18] Wang Q, Würtz P, Auro K, Morin-Papunen L, Kangas AJ, Soininen P, Tiainen M, Tynkkynen T, Joensuu A, Havulinna AS, Aalto K, Salmi M, Blankenberg S, Zeller T, Viikari J, Kähönen M, Lehtimäki T, Salomaa V, Jalkanen S, Järvelin MR, Perola M, Raitakari OT, Lawlor DA, Kettunen J, Ala-Korpela M. Effects of hormonal contraception on systemic metabolism: cross-sectional and longitudinal evidence. *Int J Epidemiol*. 2016 Oct;45(5):1445-1457. doi: 10.1093/ije/dyw147. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27538888; PMCID: PMC5100613.
- [19] Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):631-50. doi: 10.1093/humupd/dmq022. Epub 2010 Jun 12. PMID: 20543200.

- [20] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996 Jun 22;347(9017):1713-27. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90806-5. PMID: 8656904.
- [21] Barańska A, Błaszczuk A, Kanadys W, Malm M, Drop K, Polz-Dacewicz M. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk Assessment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies, 2009-2020. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 12;13(22):5654. doi: 10.3390/cancers13225654. PMID: 34830807; PMCID: PMC8616467.
- [22] Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Nov;22(11):1931-43. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298. Epub 2013 Sep 6. PMID: 24014598.
- [23] M. Kamani, U. Akgor, and M. Gültekin, "Review of the literature on combined oral contraceptives and cancer," *ecancermedicalscience*, vol. 16, Jun. 2022, doi: 10.3332/ECANCER.2022.1416.
- [24] Xia YY, Kotsopoulos J. Beyond the pill: contraception and the prevention of hereditary ovarian cancer. *Hered Cancer Clin Pract*. 2022 Jun 6;20(1):21. doi: 10.1186/s13053-022-00227-z. PMID: 35668475; PMCID: PMC9169328.
- [25] Biyazin T, Yilma A, Yetwale A, Fenta B, Dagnaw Y. Knowledge and attitude about human papillomavirus vaccine among female high school students at Jimma town, Ethiopia. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Dec 31;18(1):2036522. doi: 10.1080/21645515.2022.2036522. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35236252; PMCID: PMC9009896.
- [26] Amitay EL, Niedermaier T, Alwers E, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H. Reproductive Factors and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based Case-Control Study. *JNCI Cancer Spectr*. 2022 Jul 1;6(4):pkac042. doi: 10.1093/jncics/pkac042. PMID: 35642982; PMCID: PMC9251386.

- [27] Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update*. 2015 Sep-Oct;21(5):640-51. doi: 10.1093/humupd/dmv023. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26037216.
- [28] An N. Oral Contraceptives Use and Liver Cancer Risk: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(43):e1619. doi: 10.1097/MD.0000000000001619. PMID: 26512555; PMCID: PMC4985369.
- [29] Shao C, Tang H, Wang X, He J, Wang P, Wu N. Oral Contraceptive and Glioma Risk: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2022 Jul 14;10:878233. doi: 10.3389/fpubh.2022.878233. PMID: 35910887; PMCID: PMC9330220.
- [30] Mu E, Kulkarni J. Hormonal contraception and mood disorders. *Aust Prescr*. 2022 Jun;45(3):75-79. doi: 10.18773/austprescr.2022.025. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35755988; PMCID: PMC9218393.
- [31] Anderl C, de Wit AE, Giltay EJ, Oldehinkel AJ, Chen FS. Association between adolescent oral contraceptive use and future major depressive disorder: a prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022 Mar;63(3):333-341. doi: 10.1111/jcpp.13476. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34254301; PMCID: PMC9291927.
- [32] Khafagy GM, Shalaby HL, Saad NE, Hasan MD. Effect of the Monthly Injectable Combined Contraceptives versus Oral Contraceptive Pills on Mood. *Korean J Fam Med*. 2021 Nov;42(6):471-476. doi: 10.4082/kjfm.20.0106. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34871488; PMCID: PMC8648491.