

Dr. Kovács Lajos

A bifázisos orális antikoncepció összehasonlító vizsgálata fiatalokon

Érkezett: 1985. 04. 09.

Kulcsszavak: fogamzásgátlás, endometrium

A szerző 207 fiatalon végzett összehasonlító vizsgálata azt igazolta, hogy a kétfázisú fogamzásgátló tabletták előnyösebb az ifjú korosztályban, mint a kis dózisú kombinált tabletták. Megállapítását arra alapozta, hogy anyagában az Anteovintól alig fordult elő közti vérzés, a ciklus szabályosabbá vált és a szedés abbahagyását követően hamarabb állt helyre a bifázisos ciklus, a fertilitás. A mellékhatások nem akadályozták a folyamatos, tartós használatot, mert csak a kezdeti ciklusokban voltak észlelhetők, azután mérséklődtek vagy megszűntek. A szerző véleménye szerint az Anteovin a fiatal kori nőgyógyászat céljára megfelel és az ifjabb korosztálynak — megfelelő kritériumok mellett — javasolható.

A fiatalok nem óhajtott terhességének megelőzése a nőgyógyászat egyik speciális — és ma sem megnyugtatóan megoldott — kérdése. A fogamzásgátló tabletták használatáról részben azok megbízhatósága, részben a fiatalkori művi abortuszok megelőzésének fontossága miatt nem mondhatunk le. A terhességmegszakítások heveny és késői ártalmainak ismeretében (1, 2, 3, 4) biztosak lehetünk abban, hogy a kellően megválasztott orális fogamzásgátló orvosi kontroll mellett történő használata kevesebb kockázatot jelent, mint az interrupció. Helyzetünket sokáig nehezítette, hogy csak nagy hormontartalmú tablettákkal rendelkezünk, melyek tartós alkalmazása — gyermeknőgyógyász szemmel — nem volt támogatható. A változást a mikro-tabletták (nálunk Rigevidon), a posztkoitális tabletták (nálunk Postinor), végül a többfázisos készítmények (nálunk Anteovin) jelentették. Ezeket már elméletileg — és bizonyos megalkuvásokkal — alkalmasnak tartottuk fiatalokruak számára. A posztkoitális tablettát azzal az indokollással akceptáltuk, hogy azt csak ritkán szedik, és bizonyos hatásokkal valóban képes megelőzni az esetleges későbbi művi abortuszt (5, 6, 7). Tartósan persze ez sem jelentett megoldást. Nem véletlenül nevezi az angolszász nómenklatura a posztkoitális tablettát emergency pill-nek, tehát olyannak, ami legfeljebb szükséghelyzetben biztosít védelmet (8). A kombinált mikro-tabletták használata serdülőkorban nemzetközileg elfogadott — a „kevesebb hormon — kevesebb kockázat” elv alapján — és ennek megfelelően javasolunk mi is hasonló készítményt (Rigevidon) fiataloknak (10, 11).

A fejlődés a monofázisos kombinált tablettáktól a többfázisos készítményekhez vezetett, amelyek a ciklus hormonális változásait utánzó adagolási rendszert jelentenek (12, 13). Kidolgozásuk hátterében egyrészt a további adagesökkentés (ezek a legkisebb hormontartalmú készítmények!), másrészt a fázisos adagolás endometriális előnyei álltak. A gyermek- és fiatalkori nőgyógyászat ezeket tartja ma a fiatalok számára legalkalmasabb hormonális prevenciónak (14).

Lényegileg tehát két lehetőség között választhat a gyermeknőgyógyász, ha lelkiismeretesen kíván eljárni. Vagy alacsony dózisú kombinált tablettát vagy többfázisú tablettát rendel. Minthogy a gyakorlat egyre sürgeti a fiatalok fogamzásgátlásának ideálisabb megvalósítását, aktuálisnak tartottuk az említett két lehetőség összehasonlítását.

Anyag és módszer

Vizsgálatunk a Rigevidon és az Anteovin hatásának összehasonlítását célozta, tartósan védekező fiatalokon. A „fiatal” fogalmat az IPPF (International Planned Parenthood Federation) terminológiája szerint értelmeztük (9), tehát korai serdülőkör (10—15 éves), késői serdülőkör (16—19 éves) és fiatal felnőtt (20—25 éves) beosztásban.

A tabletták rendelésénél a következő feltételekhez (javaslatokhoz) ragaszkodtunk. Biológiai szempontból: legalább 2 év óta tartó rendszeres havivérzés, kontraindikációk hiánya, aktív szexuális élet, reguláris ciklus, normális testmagasság, esetleg interrupció a kórelőzményben. Szociális szempontból: világra hozott törvénytelen gyermek, rossz anyagi vagy szociális körülmények, házasságon kívüli kapcsolat.

A használatra tanácsolt tabletták közül a Rigevidon 0,15 mg levonorgesztrelt és 0,03 mg etinilösztadiolt tartalmazott, az Anteovin pedig 11 napos fázisban 0,05 mg levonorgesztrelt és 0,05 mg etinilösztadiolt, majd 10 napos fázisban 0,125 mg levonorgesztrelt és 0,05 mg etinilösztadiolt. Mindkét tablettát a 21 napos adagolás szerint szedték a fiatalok, 7 napos intervallumokkal.

Az alapvizsgálaton felvettük az anamnézist, kizártuk az ellenjavallat miatt alkalmatlanokat, bimanuális nőgyógyászati vizsgálatot végeztünk, melynek során meggyőződünk az uterus fejlettségéről is, Trichomonas és Candida szűrést folytattunk, mértük a testsúlyt és vérnyomást, regisztráltuk a havi vérzés, illetve ciklus tartamát, a vérzés erősségét, a vérzést kísérő vagy megelőző (dysmenorrhoea) panaszokat. Ellenőrzésre havonta került sor. Ekkor megismételtük az említett vizsgálatokat, kontrolláltuk a tabletták fogamzásgátló hatását és azok mellékhatásait. A gondozásszerűen nyilvántartott anyagban vizsgáltuk a tablettaszedés abbahagyásának okát, az abbahagyókon az ovuláció, illetve a termékenységi (bifázisos ciklus) visszatérésének idejét, majd későbbi terhesség esetén a graviditás lefolyását és a magzatot (Apgar score). A fertilitás visszatérését az LH-peak, a 17-béta-ösztadiol-és progeszteron-szint, a cervikális nyák nyúlékonytsága, az arborizáció, az alaphő mérés értékei, valamint a terhesség bekövetkezése alapján határoztuk meg.

A fiatalokat eltiltottuk minden egyéb gyógyszer (különösen altatók és fájdalomcsillapítók) használatától, és jelezniük kellett, ha közbejött betegség miatt gyógyszeres kezelésben részesültek. Magunk részéről — ha szükséges volt — metronidazzollal és/vagy ketoconazzollal kezeltük a szűrésen pozitívnak bizonyuló fluoros eseteket.

A minimális szedési időt 1/2 évben határoztuk meg. 109 fiatalot Rigevidonra,

110 esetet Anteovinra állítottunk be, random allokációban. A 6 hónapnál korábban lemorzsolódottak száma az előbbi csoportban 7, utóbbiban 5 volt. Az okok között nem szerepelt mellékhatás. Fennmaradó és értékelhető eseteink száma tehát 102 Rigevidont használó és 105 Anteovint alkalmazó. Életkorukat az IPPF-skála szerinti beosztásban az *I. táblázat* demonstrálja. A szüléset—nőgyógyászati anamnézis és szociális jellemzők szerinti megoszlást a *II. táblázat* foglaljuk össze. Látható,

I. táblázat

Életkori csoportosítás IPPF skála szerint

| Életkor | Rigevidont s z e d ő | Anteovint n ő k |
|---|-------------------------|--------------------|
| Korai serdülő /10-15 év/ /anyagunkban 14-15 év/ | 9 /8,8 %/ | 11 /10,5 %/ |
| Késői serdülő /16-19 év/ | 47 /46,1 %/ | 42 /40,0 %/ |
| Fiatal felnőtt /20-25 év/ | 46 /45,1 %/ | 52 /49,5 %/ |
| Összesen: | 102/100,0 %/ | 105 /100,0 %/ |

II. táblázat

Szüléset- nőgyógyászati és szociális anamnézis szerinti meg-
oszlás

| | Rigevidont s z e d ő | Anteovint n ő k |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| Férjezett Nem férjezett Elvált | 39 59 4 | 35 64 6 |
| Nullipara Primipara | 81 21 | 87 18 |
| Női ab.-ja volt Nem volt | 41 61 | 37 68 |
| Fluor miatt kezelt Nem kezelt | 24 78 | 26 79 |
| Ciklus /nap/ 25 26 27 28 29 30 31 | 8 4 24 31 28 4 3 | 9 4 30 27 27 6 2 |
| Dysmenorrhoea Igen nem | 14 88 | 16 89 |
| Menses /vérzés nap/ 2 3 4 5 6 7 | - 10 31 33 24 4 | 2 13 26 38 20 6 |
| Vérzés erős Vérzés közepes /norm./ Vérzés gyenge | 17 64 21 | 23 64 18 |

hogy az esetek kb. fele 14—19 éves házasságon kívül szexuális életet élő fiatal volt. A teljes anyag 37,68%-ának körelőzményében szerepelt terhességmegszakítás, és anyagunk 81,2%-a volt nullipara. Fluor miatt 50 fiatal nőt kezeltünk Klionnal és/vagy Nizorallal orálisan. A tablettaszedés előtt 14,5% panaszkodott dysmenorrhoeára, 28,0%-nak volt 28 napos pontos ciklusa, 34,3%-nak 5 napos menstruációja és 61,8%-nak normál intenzitású vérzése.

A vizsgálat lezárásakor regisztrált ciklusszámot a *III. táblázat* mutatja. Fél éves vagy hosszabb szedést követően a Rigevidont 13, az Anteovint 11 fiatal hagyta el. A szedés abbahagyásának hátterében a partnerkapcsolat megszűnése vagy házasságkötés, illetve szülési szándék állt. Ebben a 24 esetben a fertilitás visszatérését is ellenőriztük a már leírtak szerint.

III. táblázat

A tabletták használatának időtartama /ciklus és eset/

| Hó | Nők száma | | Összes ciklusszám | |
|-----------|-----------|----------|-------------------|----------|
| | Rigevidon | Anteovin | Rigevidon | Anteovin |
| 6 hónap | 47 | 66 | 282 | 396 |
| 7 hónap | 10 | 7 | 70 | 49 |
| 8 hónap | 17 | 11 | 136 | 88 |
| 9 hónap | 4 | 8 | 36 | 72 |
| 10 hónap | 3 | 6 | 30 | 60 |
| 11 hónap | 7 | 4 | 77 | 44 |
| 12 hónap | 8 | 3 | 96 | 36 |
| 13 hónap | 6 | - | 78 | - |
| Összesen: | 102 | 105 | 805 | 745 |

Eredmények

Mindkét fajta tablettát teljes védelmet nyújtott a fogamzással szemben. A legrövidebb szedési idő 6 hónap, a leghosszabb 13 hónap volt. Az első félévben nem lépett fel olyan mértékű mellékhatás, ami miatt a szedés abbahagyását kellett volna javasolnunk, és spontán kilépőnk sem volt ezalatt. A 8—13. ciklus ideje körül a Rigevidont 6 nő, az Anteovint 2 nő hagyta el. Előbbi csökkenő libido, hízás és acné vulgaris miatt, utóbbit fejfájás miatt. A szedés elkezdését követő ciklusokra jellemző és legtöbbször maguktól elmúló mellékhatások a Rigevidont szedőknél voltak gyakoribbak. A *IV. táblázaton* láthatjuk az összehasonlítást. A legfeltűnőbb eltérést a nyomvérzés és áttöréses vérzés számában találjuk. Míg a Rigevidon 11,8%-ban, az Anteovinnál csak 2,8%-ban váltott ki pecsételő vagy áttöréses vérzést. Az Anteovinnál inkább a mastodynia, a nausea és a cephalalgia szerepelt gyakrabban.

Ha a ciklusra kifejtett moduláló hatást nézzük (*IV. táblázat*), és azt összevetjük az alapvizsgálat *II. táblázaton* szereplő adataival, megállapíthatjuk, hogy bár a Rigevidon is rendelkezik bizonyos ciklust reguláló hatással, az Anteovinnal viszont

Mellékhatások és a ciklus jellemzői

| | Rigevidont s z e d ő k | Anteovint d ő k |
|--|---------------------------|--------------------|
| Mellékhatás miatt a szedést abbahagyta 8. - 12. hónap | 6 | 2 |
| Mellékhatások: | | |
| áttörésszerű vérzés | 5 | 1 |
| pecsételő vérzés | 7 | 2 |
| amenorrhoea | 7 | - |
| mastodynia | 3 | 8 |
| nausea | 7 | 9 |
| cephalgia | 2 | 5 |
| csökkent libido | 3 | 1 |
| hízás | 5 | 1 |
| acne vulgaris | 8 | - |
| 27 - 29 napos ciklus | 89 | 103 |
| ettől eltérő ciklus | 13 | 2 |
| 4 - 6 napos menses | 93 | 105 |
| ettől eltérő menses | 9 | - |
| normális erősségű vérzés | 68 | 93 |
| gyenge vérzés | 25 | 5 |
| erős vérzés | 9 | 7 |
| dysmenorrhoea van | 4 | - |
| dysmenorrhoea nincs | 98 | 105 |

ezen a téren kiváló. Utóbbi tökéletesen megszüntette a korábbi dysmenorrhoeát, normalizálta a szélsőségesebb ciklusciklusértékeket és a menses erősségét. Rigevidont mellett a vérzés erőssége kissé csökkent. Anteovint szedőkön nem láttunk amenorrhoeát, Rigevidonnál viszont három esetben.

Ha „kozmetikailag” nézzük a különbségeket, figyelemre méltó, hogy a testsúlynövekedés (4,9%) és az acne vulgaris (7,8%) hátrányként jelentkezik a Rigevidont szedőknél, amit fiatal korosztályban nem lehet közömbösnek tartani.

A fertilitás visszatérését az V. táblázaton kísérhetjük figyelemmel. Az alacsony dózisz kombinált tablettát a többség termékenysége a 3—4. ciklusban, bifázisos

V. táblázat

A fertilitás visszatérése a tabletták szedésének
abbahagyása után

| Fertilis lett az abbahagyás után | Rigevidon /n = 13/ | Anteovint /n = 11/ |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1. ciklusban | 1 | 5 |
| 2. ciklusban | 1 | 4 |
| 3. ciklusban | 3 | 2 |
| 4. ciklusban | 7 | - |
| 5. ciklusban | - | - |
| 6. ciklusban | 1 | - |

tabletta után az 1—2. ciklusban állt helyre. Ez a differencia matematikailag talán nem jelent túl nagy különbséget, fontossága azonban rendkívül nagy, mert jól jelzi az endokrin regenerációt, ami pedig Anteovint után gyorsabb. 3 fiatal szült anyagunkban. A terhesség és szülés zavartalan lefolyású volt, a született magzatok Apgar értékei normálisak.

Ha eredményeinket röviden kívánjuk kifejezni, akkor az a konklúzió vonható le, hogy a kétfázisos tablettát a mi anyagunkban 100%-osnak bizonyult, ami a méhnyálkahártya funkcióját jelző klinikai jegyek alapján inkább ajánlható fiataloknak, mint a kis dózisos kombinált tablettát. Megemlítjük, hogy néhány esetben endometrium biopsziát és szövettani vizsgálatot is végeztünk az arra vállalkozó önkénteseken, és az Anteovint szedők metszete az endometrium bizonyos mértékű transzformációját mutatta, ugyanakkor rendelkezünk olyan szövettani adatokkal is, amelyek magasabb hormontartalmú tablettát tartósabban szedő fiatalokon endometrium atrófiát igazolnak. Ezekről a részletekről más alkalommal kívánunk beszámolni.

Súlyosabb mellékhatást vagy komplikációt nem tapasztaltunk. Egy Rigevidont használó fiatal nő Ampicillin kezelést kapott, és a tablettát betegsége alatt is szedte. A fellépő pecsételő vérzés lehetett kölcsönhatás eredménye is. Az Anteovint szedő és nyomvérzéssel reagáló egyik esetünk vérzése a gombás hüvelyfertőzés miatt eszközölt öt napos Nizoral kezelés utolsó napjától jelentkezett a 11 napos fázisban, így az interakció esete itt sem kizárt.

Megbeszélés

Fiatalokon különös jelentőséget kell tulajdonítanunk a megbízható, de ugyanakkor ártalmatlan fogamzásgátlásnak. Iparkodnunk kell olyan hormonális utat választani, ami a legkevesebb mellékhatást okozza, kíméli az endometriumot, nem vált ki uterus atrófiát, és használata után gyorsan visszatér a termékenység. Ezek azért elengedhetetlen követelmények, mert még nem szült nőkről van szó.

Tudjuk, hogy a magasabb hormontartalmú tabletták hatására a méhnyálkahártyában gócos nekrozisok alakulhatnak ki, és az áttöréses vérzések ezekből a nekrotikus erekből származnak. Az endometrium akár a szedés 4—5. hónapjában is atrofizálhat, és ez az atrófia nemcsak a vérzéssel lelködő részeket, hanem a bazális réteget is érintheti (15). Szövettani vizsgálatok szerint (16) különböző mértékű és fokú szekréció mutatható ki Anteovint szedőkön. Mirigyes hiperplázia, gócos vagy diffúz stromahiperplázia nem figyelhető meg, atrófia nem alakul ki, és gócos nagy-kiterjedésű vérzések, elhalások nem jönnek létre. Spirális artéria proliferáció nem látható, sem a mirigyek, sem a stroma részéről nem észlelhető semmilyen atípiára utaló jel. Az Anteovint az endometrium szempontjából megnyugtatóan ajánlható fiataloknak.

Köztudomású az a megfigyelés is, hogy az orális fogamzásgátlók használatát abbahagyó nulliparákon gátolt fertilitás tapasztalható egy ideig, és ez nincs összefüggésben a szedés időtartamával (17). Másokkal (18) egybehangzóan mi is azt láttuk, hogy a bifázisos tablettát ebből a szempontból is megnyugtatóbbnak tűnik, mint a kombinált.

Az elvégzett vizsgálat alapján az a következtetésünk, hogy fiataloknak lehetőleg kétfázisú, vagy az újabban nagyon ajánlott (13, 14) háromfázisú orális fogamzásgátlót helyes rendelni.

1. *Hernádi Z., Lampé L., Pohánka Ö.*: A WHO prospektív tanulmánya a terhességmegszakítók késői szövődményeiről — tapasztalataink. *Magy. Nőorv. L.* 1980, 43, 405.
2. *Farkas M.*: A fiatalok és a 19—20 évesek terhességmegszakításának klinikai megfigyelései és társadalmi vonatkozásai. *Magy. Nőorv. L.* 1976, 39, 216.
3. *Farkas M., Kincses L., Apró Gy.*: A fiatalok és a 19—20 évesek terhességmegszakításának késői szövődményei. *Magy. Nőorv. L.* 1976, 39, 564.
4. *Tóth E., Piszter I., Ónodi M.*: Újabb adatok a terhességmegszakítások kérdéséhez. *Magy. Nőorv. L.* 1976, 39, 252.
5. *Borsos A., Lampé L.*: Tizenévesek fogamzásgátlása d-norgestrellel. *Orv. Hetil.* 1980, 121, 1495.
6. *Kovács L., Seregély Gy., Szilágyi J.*: A postcoitalisan alkalmazott d-norgestrel terhesség-preventív hatásának vizsgálata sajátosan kialakított kísérleti feltételek mellett. *Magy. Nőorv. L.* 1979, 42, 289.
7. *Farkas M.*: Postcoitalis fogamzásgátlás 0,75 mg d-norgestrellel, a Postinorral. *Magy. Nőorv. L.* 1978, 41, 474.
8. *Grahame H. (Edít.)*: Postcoital contraception: methods, services, and prospects. Pregnancy Advisory Service, London, 1983.
9. *Jansen R. P. S.*: Meeting the needs of young people. *IPPF Med. Bull.* 1984, 1, 18.
10. *Kovács L.*: Rigevidon, mint új lehetőség az orális kontracepcióra. *Magy. Nőorv. L.* 1980, 43, 465.
11. *Sas M., Kovács L. (Szerk.)*: Gyermek- és fiatalkori nőgyógyászat. Medicina, Budapest, 1984.
12. *Verő T., Seregély Gy.*: Előzetes tapasztalatok kétfázisú orális kontracepcióval. *Magy. Nőorv. L.* 1976, 39, 523.
13. *Gimes R., Csömör S.*: Háromfázisú orális fogamzásgátló alkalmazásával szerzett tapasztalataink. *Magy. Nőorv. L.* 1980, 501, 43.
14. *Huber A., Hiernsche H. D.*: Praxis der Gynäkologie im Kinder- und Jugendalter. Thieme, Stuttgart, 1977.
15. *Tóth B., Tóth É.*: A genitális hám reakciója egyes hazai orális hormonális antikoncepciensekre. *Gyógyszereink* 1983, 33, 97.
16. *Farkas M., Farkas E., Sas M.*: Az endometrium szövettani vizsgálata Anteovin kezelés alatt (közlés alatt).
17. *Vessee M., Doll R.*: A long-term follow-up study of women using different methods of contraception — an interim report. *J. Biosocial Science* Okt. 1976.
18. *Ádám J., Garamvölgyi J.*: Vizsgálatok a kétfázisú antikoncepcióval, az Anteovinnal. *Medicus Universalis* 1984, 17, 329.

Полковник м/с Л. Ковач:

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДВУХФАЗНОЙ ОРАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Сравнительное исследование, проведенное у 207 молодых женщин, подтверждает, что двухфазная таблетка имеет более благоприятный эффект, чем комбинированная таблетка с небольшой дозой. В исследованном контингенте молодых женщин под действием Anteovina интраменструальное кровотечение редко наблюдалось, цикл становился более регулярным и после прекращения приема двухфазный цикл и плодovitость скорее восстановились. Побочные действия не препятствовали длительному приему, так как они наблюдались только в начальных циклах, а потом умерялись или вовсе не появились. По мнению автора, Anteovin является надежным противозачаточным средством и — при соответствующих критериях — препарат может быть предложен для контрацепции у молодых возрастных групп.

COMPARATIVE TRIAL OF BIPHASIC ORAL CONTRACEPTION ON YOUNG WOMEN

The author's comparative trial performed on 207 adolescents has proved that the biphasic oral contraceptive tablet is more advantageous in young age-groups than the low-dose combined tablet. The author based his conclusion on the followings: intermenstrual bleeding due to Anteovin occurred only rarely, the cycle became more regular and that after stopping to take the tablet the biphasic cycle, i.e. fertility returned sooner. Side-effects did not hinder the continuous, lasting usage because they were noticeable only during the initial cycles and then they moderated or ceased. In the author's opinion Anteovin is appropriate for the purposes of adolescent gynecology and it can be suggested to the younger age-group — beside appropriate criteria.