

CONTRACCEZIONE ORALE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Gerardo D'Ambrogio, Maurizio Mangia.

U.O. di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Giuseppe da Copertino

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Gerardo D'Ambrogio

U.O. di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Giuseppe da Copertino

Via Carmiano snc - 73043 Copertino, Lecce

tel: +39 083 2966111; fax: +39 083 2936263; e-mail: gdambrogio@libero.it

ABSTRACT

The first epidemiological studies regarding estroprogestins (EP) were conducted in the early '70s. They showed a higher risk of cardiovascular pathology with a strong relationship between estrogen dosage and cardiovascular risk. Afterwards it was discovered that the thromboembolic risk was higher during the first year of EP usage and it returned within normal levels after 4-6 months of interruption from the oral contraceptives. In 1996 progestogens of second generation (levonorgestrel) were compared to the newer third generation (desogestrel and gestodene) for thromboembolic risk.

Recently a relationship between thromboembolic risk and genetic factors has been observed.

Key words: *estrogens, cardiovascular risk, venous thromboembolism*

RIASSUNTO

I primi studi epidemiologici più rilevanti, condotti all'inizio degli anni '70, relativi all'utilizzo degli estroprogestinici, hanno evidenziato un aumento del rischio di patologia cardiovascolare con una stretta relazione tra dose di estrogeni e rischio cardiovascolare. Successivamente, si dedusse che il rischio tromboembolico venoso era maggiore nel primo anno di assunzione della terapia e che tale aumento rientrava entro 4-6 mesi dall'interruzione. Inoltre, si constatò un aumento del rischio tromboembolico nelle fumatrici. Nel 1996 diversi studi iniziarono a valutare le differenze di rischio esistenti confrontando i progestinici di seconda generazione (levonorgestrel) con quelli di terza generazione (gestodene e desogestrel) di più recente acquisizione. Recentemente, numerosi lavori hanno preso in considerazione la correlazione tra rischio tromboembolico e condizioni genetiche caratterizzate da alterazioni o da carenze degli elementi coinvolti nei fisiologici processi della cascata coagulativa.

Parole chiave: *estrogeni, rischio cardiovascolare, tromboembolismo venoso*

INTRODUZIONE

I primi studi epidemiologici più rilevanti, condotti all'inizio degli anni '70, relativi all'utilizzo degli estroprogestinici, hanno evidenziato un aumento del rischio di patologia cardiovascolare (1-5). Inizialmente tale rischio era correlato agli estrogeni con una stretta relazione tra dose ed effetto (6). Infatti, per dosaggi superiori a 50 mcg di etinilestradiolo si osservava un significativo aumento del numero di casi di tromboembolismo. Successivamente, nel 1995, analizzando retrospettivamente i dati in possesso sino a quel momento, si iniziò a considerare anche l'evoluzione del rischio in funzione del tempo e, dall'analisi di alcuni lavori, si dedusse che il rischio tromboembolico venoso era maggiore nel primo anno di assunzione della terapia e che tale aumento rientrava entro 4-6 mesi dall'interruzione. Inoltre, si iniziarono a considerare i rapporti tra assunzione di contraccettivi orali e abitudini voluttuarie, in particolar modo il fumo, constatando un aumento del rischio tromboembolico nelle fumatrici (7).

Gli studi condotti sino al 1995 non avevano considerato in modo

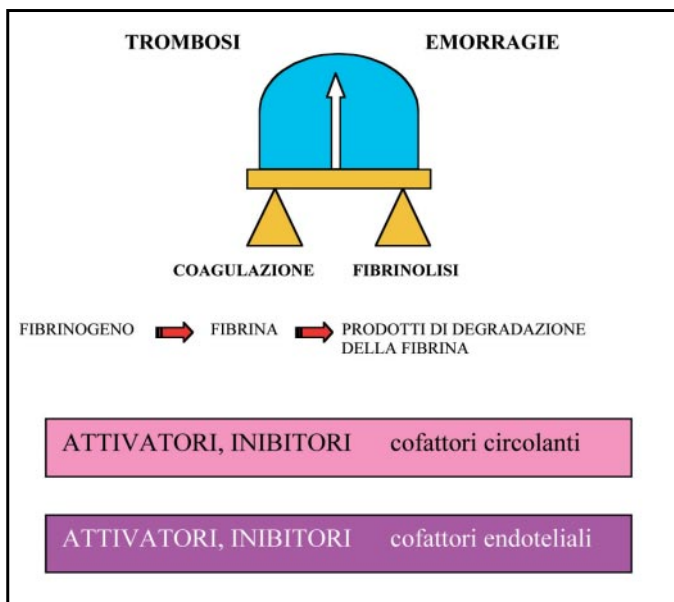
specifico la possibile diversa azione delle differenti molecole di progestinici. Nel 1996, invece, diversi studi iniziarono a valutare le differenze di rischio esistenti confrontando i progestinici di seconda generazione (levonorgestrel) con quelli di terza generazione (gestodene e desogestrel) di più recente acquisizione (8-10). Infine, recentemente, numerosi lavori hanno preso in considerazione la correlazione tra rischio tromboembolico e condizioni genetiche caratterizzate da alterazioni o da carenze degli elementi coinvolti nei fisiologici processi della cascata coagulativa.

CONTRACCETTIVI ORALI E SISTEMA EMOCOAGULATIVO

Il sistema coagulativo deve essere considerato come una bilancia che possiede nei suoi due piatti due sistemi secondari in continuo equilibrio tra loro: la coagulazione e la fibrinolisi (Fig. 1).

Questi sistemi sono costituiti da processi a cascata che vengono attivati o inattivati dalla prevalenza di fenomeni proteolitici auto-limitanti o da fattori di inibizione. Sia i fenomeni attivanti che

Figura 1: Bilancia Emostatica



quelli inibenti sono entrambi regolati dalla presenza di cofattori. Per ciò che riguarda la cascata coagulativa, è certo il passaggio della protrombina in trombina con successiva conversione del fibrinogeno in fibrina.

Per l'esplicazione di tali passaggi è necessaria l'interazione di diversi fattori (protrombina, X, VII, IX, XI, XII e pre-callicreina) e cofattori (V, VIII, chininogeno, fattore tissutale).

La cascata coagulativa può essere attivata attraverso due vie: la via intrinseca, che coinvolge nel suo espletamento solo elementi presenti nel circolo ematico (fattori XII, XI, IX, VIII, chininogeno e pre-callicreina) e la via estrinseca, che è innescata dalla tromboplastina tissutale e che utilizza in primo luogo il fattore VII.

Inoltre, esistono due sistemi inibitori che regolano l'attivazione della cascata coagulativa: quello dell'antitrombina III (ATIII) e quello del complesso proteina C - proteina S.

L'ATIII inibisce principalmente la formazione di un complesso attivato del fattore X con il V ed i fosfolipidi di membrana. Il sistema proteina C- proteina S, invece, funziona attraverso la forma attiva della proteina C (proteina Ca) che inattiva i fattori VIII e V che svolgono un ruolo da cofattori nell'attivazione del fattore X, che favorisce la conversione della protrombina in trombina.

Il sistema proteina C- proteina S è sempre attivo a minime concentrazioni rendendo la formazione della trombina sempre in equilibrio con i suoi meccanismi di controllo.

Pertanto, un'incremento della formazione di protrombina o una riduzione dei sistemi inibitori deve essere associata ad una tendenza trombotica che si esplica principalmente sul distretto venoso. Infine, fattori locali ed altri elementi cellulari del circolo ematico, in primo luogo le piastrine, svolgono un ruolo importante nella modulazione della bilancia emostatica, favorendo i processi pro o anticoagulanti (Fig. 2).

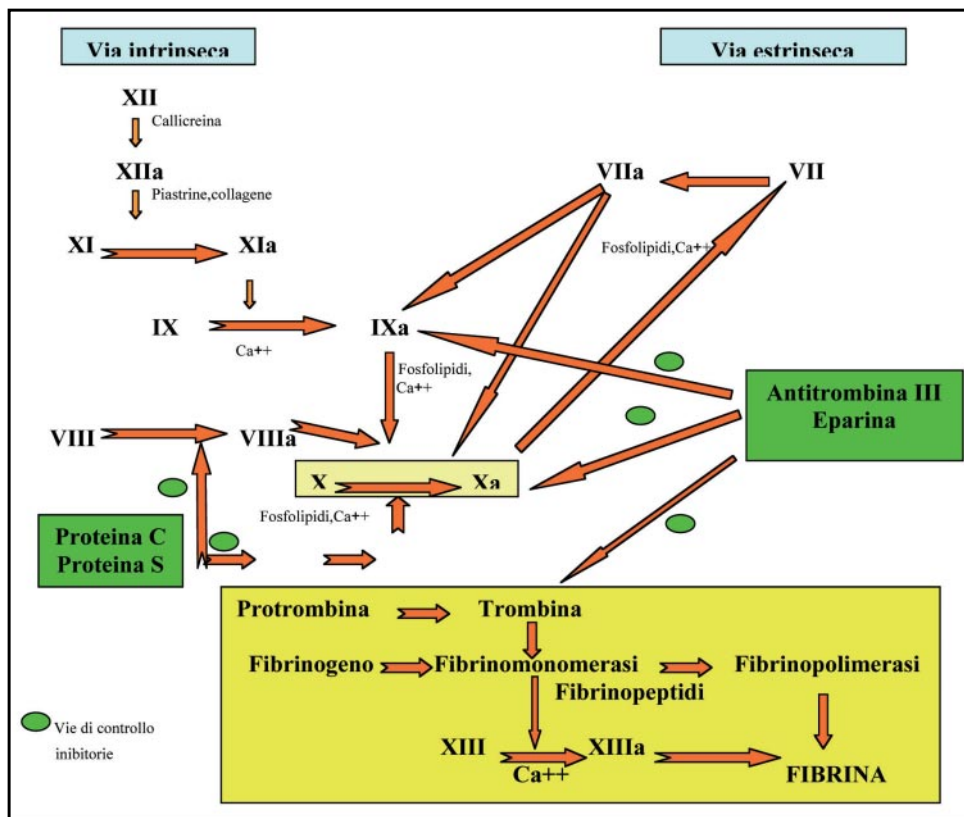
Da ciò si può dedurre come risulta difficile poter studiare l'effetto degli estroprogestinici sui vari parametri generali del sistema emostatico, pur ignorando quelli individuali caratteristici di ogni paziente (etnia, peso corporeo, età, attività fisica, ecc.).

Proviamo ad analizzare ora l'azione diretta dei contraccettivi orali sugli elementi della cascata coagulativa. Moltissimi studi hanno analizzato l'effetto dei contraccettivi orali sul sistema emostatico.

E' dimostrato che gli estrogeni aumentano la produzione epatica del fattore VII, X e del fibrinogeno (11). Tale aumento sembra essere legato all'effetto induttivo che gli estrogeni hanno sulla sintesi proteica e tale incremento è dose dipendente. Inoltre, essi riducono significativamente l' antitrombina e la proteina S (12). Nella cascata fibrinolitica, invece, si osserva un aumento del plasminogeno e del TPA (attivatore tissutale del plasminogeno) ed una riduzione del PAI 1 (inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno di tipo 1) (13).

Poiché diversi lavori hanno evidenziato che il rischio di malattia tromboembolica è strettamente correlato al dosaggio degli estrogeni, si è ipotizzato che la riduzione della componente estrogenica potesse eliminare il rischio. Infatti, si è constatato un decremento del rischio passando dai contraccettivi ad alto dosaggio a quelli con basse dosi (14).

Figura 2: Schema semplificato della cascata coagulativa



Tale rischio risulta essere maggiore rispetto a quello presente nella popolazione sana che non utilizza contraccettivi orali, ma ridotto rispetto a quello delle donne sane in gravidanza (15), situazione, quest'ultima, più correlabile per la valutazione del rischio tromboembolico nella comparazione tra le diverse formulazioni terapeutiche e i differenti dosaggi in esse contenuti.

Per ciò che riguarda la componente progestinica, bisogna considerare che è documentato un aumento del tromboembolismo nell'utilizzo di preparati con progestinici di terza generazione (desogestrel e gestodene) rispetto alle formulazioni contenenti levonorgestrel. Questo sembra essere legato ad una attivazione della resistenza alla proteina C in maniera simile a quanto accade nei soggetti con mutazione del fattore V di Leiden (16).

Come già enunciato in precedenza, le piastrine giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi della formazione del trombo e conoscere l'azione degli estroprogestinici su di esse rappresenta un aspetto di estrema rilevanza. Sembra che il loro numero non venga variato dalla terapia estroprogestinica.

Inoltre, diversi studi hanno dimostrato come i contraccettivi orali a basso dosaggio non sembrano favorire l'aggregazione piastrinica nei soggetti sani (12,17,18).

Un aspetto importante da considerare nell'utilizzo dei contraccettivi orali è l'eventuale associazione con possibili alterazioni congenite del sistema di trombogenesi o trombolisi. Sino ad oggi sono state evidenziate oltre 100 mutazioni geniche in grado di spiegare circa il 50% dei casi di trombofilia. Tali situazioni si riscontrano nella popolazione generale con un'incidenza variabile dello 0.2-3.5%. Nella trombosi venosa la prevalenza di difetti congeniti varia dall'1.1 al 20% (19). Infatti, con l'utilizzo dei contraccettivi orali, si assiste ad un notevole incremento del rischio tromboembolico in quei soggetti portatori di mutazioni congenite rispetto ai soggetti sani.

Ad esempio, una mutazione del gene che codifica per il fattore V (fattore V di Leiden) è stata di recente identificata nel 3-5% della popolazione. Tale fattore anomalo resiste al clivaggio da parte della proteina C anticoagulante, producendo una sindrome particolare detta "resistenza alla proteina C attivata" (20). Nelle donne utilizzatrici di contraccettivi orali il rischio di primo episodio tromboembolico è pari al 2.2 per 10.000 donne per anno per le donne non affette dalla mutazione del fattore V e del 27.7 per 10.000 donne per anno per quelle portatrici della mutazione (Tab. I) (21).

Tutti gli studi più recenti sono concordi nell'affermare l'importanza dell'anamnesi familiare e personale nella valutazione del rischio tromboembolico, considerando fondamentale l'analisi dei parametri emocoagulativi routinari nella popolazione generale e lasciando la valutazione genetica dei fattori specifici solo per quelle donne con situazioni di reale rischio. Se è presente anamnesticamente

tale rischio, bisogna effettuare necessariamente anche il dosaggio degli anticorpi antifosfolipidi (19).

Particolari condizioni, infine, quali i traumi, gli interventi chirurgici e comunque qualsiasi condizione di stasi da prolungata immobilità, possono generare alterazioni del sistema emostatico e della fibrinolisi. Anche l'età, l'obesità, la presenza di anticorpi antifosfolipidi, le dislipoproteinemie, il diabete, l'ipertensione ed il fumo possono rappresentare condizioni di rischio sia per la patologia trombotica venosa che arteriosa.

Considerando, ad esempio, il rischio tromboembolico venoso, alcuni autori affermano che un BMI di 25 Kg/m² si correla con un RR di 1.25, mentre un BMI > 35 comporterebbe un RR di 3.8 (22). Sempre per gli stessi autori le fumatrici avrebbero un RR di 2 e le donne affette da malattie croniche in senso lato un RR di 2.2. Ne deriva che l'uso dei contraccettivi orali potenzia il già elevato rischio di malattia arteriosa in donne che fumano o che sono ipertese (Tab. II) (23).

Tabella I Prevalenza di difetti congeniti dei fattori della coagulazione

	Popolazione sana %	TV %
Antitrombina III	0.2	1.1
Proteina C	0.2	2.7
Proteina S	0.3	1.3
Fattore V (mutazione)	3-5	20
Protrombina (mutazione)	2	10

Tabella II Fattori di rischio per trombosi arteriosa e venosa

CONGENITI	rischio	
	venoso	arterioso
ALTERAZIONI PROTROMBOTICHE		
Deficit di antitrombina	+	
Deficit di proteine C/S	+	+
Resistenza alla proteina c attivata	+	
Mutazione gene protrombina	+	
Deficit cofattore eparinico II	+	
Iperomocisteinemia	+	+
ALTERAZIONE DEL SISTEMA FIBRINOLITICO		
ACQUISITI		
ALTERAZIONI DEL SISTEMA EMOSTATICO		
Postpartum	+	
Chirurgia	+	+
Traumi	+	+
Aumento PAI-I	+	+
ALTRI FATTORI		
Età	+	+
Storia familiare	+	+
Obesità	+	+
Fumo	+	+
Ipertensione	+	+
Diabete	+	+
Anticorpi antifosfolipidi	+	+

RISCHIO TROMBOEMBOLICO VENOSO

È stato ampiamente documentato che i contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (EE) uguale o superiore a 50 mcg aumentano il rischio di trombosi venosa profonda di quasi 7 volte.

Abbiamo già precedentemente accennato agli studi che avevano

descritto un aumento del rischio tromboembolico venoso con l'utilizzo di progestinici di terza generazione rispetto a quelli di seconda. Analisi epidemiologiche successive, pur constatando questa tendenza soprattutto per preparazioni contenenti 30 mcg (l'incremento del rischio sarebbe di 11 casi su 100.000 donne l'anno), non hanno evidenziato rischi differenti analizzando due formulazioni diverse contenenti rispettivamente 150 mcg di desogestrel e 20 o 30 mcg di EE. Una recente meta-analisi di valutazione del rischio tromboembolico venoso per preparati contenenti dosaggi inferiori a 50 mcg di EE e progestinici di terza generazione (desogestrel e gestodene) ha riscontrato una riduzione del rischio qualora fosse stata effettuata la correzione nell'analisi del maggior numero di fattori di rischio (24).

Non vi sono attualmente dati sufficienti per correlare il rischio tromboembolico venoso e i contraccettivi orali immessi più di recente sul mercato e contenenti 20 mcg di EE e 75 mcg di gestodene o 15 mcg di EE e 60 mcg di gestodene.

RISCHIO TROMBOEMBOLICO ARTERIOSO

Nella popolazione femminile sana, senza particolari fattori di rischio cardiovascolare, non vi è alcun aumento d'incidenza di ictus, sia ischemico che emorragico, mentre ipertensione, fumo e cefalea aumentano l'incidenza di rischio per ictus a qualsiasi età. Anche l'utilizzo di contraccettivi orali comporta un aumento di incidenza di rischio assoluto per ictus e per la sua mortalità e tale rischio pare scomparire dopo 10 anni dalla sospensione (25).

Un recente studio evidenzia come l'uso dei contraccettivi orali potenzia l'elevato rischio di patologia arteriosa in donne fumatrici o ipertese (23).

Da uno studio caso-controllo del '96 si evince che le pazienti ipertese non utilizzatrici di contraccettivi orali presentano un rischio relativo di ictus ischemico pari a 4,5 nel braccio europeo dello studio e di 7.7 nel braccio non europeo, mentre quelle utilizzatrici di contraccettivi orali presentano un rischio relativo di 10.7 in Europa e di 14.5 nel braccio non europeo. Nelle donne fumatrici tutte le varietà di ictus aumentano con l'utilizzo di contraccettivi orali (26, 27).

Considerando poi le concentrazioni di EE, uno studio ha evidenziato un aumentato rischio di ictus di tipo ischemico rispetto a quello emorragico per dosaggi superiori a 50 mcg (28).

Comunque, un significativo aumento di rischio per tromboembolia arteriosa è stato evidenziato anche in pazienti che assumono formulazioni estroprogestiniche a basso dosaggio di EE indipendentemente dal progestinico in esse contenuto (26, 29).

Anche l'età, specie se superiore a 35 anni, si correla con un lieve aumento del rischio per ictus di tipo emorragico.

Recenti studi, infine, hanno dimostrato un aumentato rischio di ictus di tipo ischemico in donne di età inferiore a 45

anni con cefalea di tipo emicranico (30-32). Le emicranie con aura sono associate ad un rischio maggiore rispetto a quelle senza aura. Tali studi evidenziano un aumento del rischio per ictus ischemico nelle donne con emicrania utilizzatrici di contraccettivi orali (32, 33). Inoltre, un gruppo di esperti della Società Internazionale di Emicrania ha constatato un apparente sinergismo dell'emicrania e dei contraccettivi orali per l'ictus di tipo ischemico (34).

Sulla base di questi dati, l'orientamento attuale è quello di non prescrivere contraccettivi orali in donne con età superiore a 35 anni ed affette da emicrania senza aura, mentre il divieto di prescrizione si estende a qualunque età nei casi di emicrania con aura (35).

Comunque, per alcuni autori il rischio complessivo di ictus ischemico ed emorragico si quantifica in 2 casi su 100.000 donne che fanno uso di contraccettivi orali a basso dosaggio per anno, mentre, per altri, tale problema non sussiste per alcuna donna durante l'assunzione (36, 37).

ESTROPROGESTINICI E RISCHIO DI INFARTO DEL MIOCARDIO

L'infarto del miocardio è stimato in meno di 1 caso su 100.000 donne in età fertile sotto i 40 anni e passa a 30 casi su 100.000 donne per età compresa tra 40 e 44 anni.

Si ritiene che circa l'80% degli infarti occorsi in donne in età fertile è imputabile al fumo di sigaretta (38). Dal punto di vista patogenetico sembra che, durante l'assunzione di contraccettivi orali, l'infarto del miocardio sia imputabile all'effetto trombotico dei contraccettivi sui vasi miocardici.

Per quanto riguarda la componente progestinica, numerosi studi evidenziano un aumento del rischio di infarto qualora vengano utilizzati progestinici di prima generazione, mentre si riscontra un effetto protettivo durante l'utilizzo di quelli di terza generazione (39, 40).

Studi recentissimi, infine, non rilevano un aumento del rischio di infarto miocardico per l'assunzione di contraccettivi orali in donne non fumatrici o fumatrici di modesta entità, qualsiasi sia il progestinico usato. Il rischio aumenta enormemente qualora si considerino le fumatrici che assumono contraccettivi orali, in stretta relazione con il numero di sigarette consumate (Tab. III-IV) (41, 42).

Tab. III Rischio di infarto miocardio in donne fumatrici in terapia con contraccettivi orali

FUMO	Terapia contraccettiva orale		
	Mai	Progressa	Attuale
MAI	1.0	1.1	0.9
< 15 sigarette/ giorno	2.0	1.3	3.5
< 15 sigarette/ giorno	3.3	4.3	20.8

Tab. IV IMA ed uso di contraccettivi orali

	RR	CI
2 ^a generazione vs non uso	3.1	1.5-6.3
3 ^a generazione vs non uso	0.8	0.3-2.3
3 ^a generazione vs 2 ^a generazione	0.3*	0.1-0.9

*Spitzer BMJ 1996

Dall'analisi di tutto ciò si può ben notare come l'associazione tra contraccettivi orali e fumo produce i presupposti principali per l'aumento del rischio tromboembolico e di infarto del miocardio. Un'attenta anamnesi personale e l'invito a desistere da tale abitudine voluttuaria sembrano i primi passi per considerare una possibile prescrizione contraccettiva.

Inoltre, vanno considerati con attenzione diversi parametri già analizzati in precedenza, quali la pressione, l'assetto lipidico, lo stato trombofilico ed il diabete, da cui non si può prescindere, per la rilevante importanza sull'aumento di incidenza del rischio cardiovascolare.

Esistono, delle particolari situazioni nelle quali l'utilizzo dei contraccettivi orali deve essere controindicato poiché il rischio a cui viene sottoposta la paziente è tale da non giustificare alcun beneficio. Sono da considerarsi controindicazioni assolute: storia di TEV o vascolare cerebrale pregressa o in corso; ipertensione non

trattata con valori > 95mmHg di diastolica e > di 160 per la sistolica o per valori pari a 95 mmHg di diastolica e pari a 160mmHg di sistolica ma con altri fattori di rischio; splenectomia con conta piastrinica post-intervento > di 500.000/L; insufficienza renale associata a fattori di rischio cardiovascolare, quali ipertensione, obesità e fumo; emicrania trattata con vasocostrittori del circolo cerebrale, quali sumatriptan, zolmitriptan ed ergotamina; emicrania con aura o con altri sintomi focali neurologici; emicrania in crescendo; esposizione improvvisa ad altitudine > 4000 m senza possibile acclimatazione.

Esistono, inoltre, delle situazioni considerate controindicazioni relative, poiché diventano pericolose solo qualora siano gravate da un rischio tromboembolico: diabete associato ad eventuali patologie vascolari o a diatesi trombofilica; malattie infiammatorie intestinali in fase acuta, poiché associate ad un aumentato rischio di microtrombosi del circolo intestinale (Tab. V).

Tabella V: Preparati contraccettivi orali disponibili

Etinil- estradiolo (µg)	Formulazioni	Progestinico (mg)	Preparati
50	Monofasica	Levonorgestrel 0.25	Evanor D* Novogyn 21*
50	Monofasica	Levonorgestrel 0.125	Microgynon
30	Monofasica	Ciproterone acetato 2	Diane
30/40/30	Trifasica	Levonorgestrel 0.05/0.075/0.125 Gestodene 0.05/0.070/0.100	Trigynon, Trinordiol Silvane, Triminaulet
40/30	Bifasica (22 giorni)	Desogestrel 0.25/0.125	Dueva, Gracial
30	Monofasica	Levonorgestrel 0.15 Desogestrel 0.15 Gestodene 0.075	Epogyn 30, Ovranel Planum, Practil 21 Ginoden, Minulet
20	Monofasica	Gestodene 0.075 Levonorgestrel 0.1	Fedra, Harmonet Loette, Miranova
15	Monofasica (24 giorni)	Gestodene 0.60	Arianna Minesse

* Utilizzati prevalentemente per intercezione

BIBLIOGRAFIA

1. Radford D, Oliver MN. Oral contraceptive and myocardial infarction. *Br Med J* 1973; 2:428.
2. Mann JI, Inman WH. Oral contraceptive and death from myocardial infarction. *Br Med J* 1975; 2:245.
3. Vessey MP, Mc Pherson K, Johnson B. Mortality among women participating in The Oxford Family Planning Association contraceptive study. *Lancet* 1977; 1:731.
4. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. I. *N Engl J Med* 1981; 305:612.
5. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. II. *N Engl J Med* 1981; 305:672.
6. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive oestrogen dose and the risk deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133:32.
7. Fruzzetti F, Ricci C, Fioretti P. Haemostasis profile in smoking and non-smoking women taking low-dose oral contraceptives. *Contraception* 1994; 49:579.
8. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V leiden mutation of risk of deep vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346:1593.
9. Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346:1589.
10. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorder: an international case-control study. *BMJ* 1996; 312:85.
11. Shulman LP. Oral contraceptives. Risks. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:695.
12. Farag AM, Bottoms SF, Mammen EF, et al. Oral contraceptives and the hemostatic system. *Obstet Gynecol* 1988; 71:584.

13. Gram J, Munkvad S, Jespersen J. Enhanced generation and resolution of fibrin in women above the age of 30 years using oral contraceptives low in estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:438.
14. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133:32.
15. Farmer RDT, Preston TD. The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1995; 15:195.
16. Rosing J, Tans G, Nocolaes GAF, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second and third generation oral contraceptives. *B J Hematol* 1997; 97:223.
17. David JL, Gaspard UJ, Gillain D, et al. Hemostasis profile in women taking low-dose oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:420.
18. Daly L, Bonnar J. Comparative studies of 30 mcg ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel on blood coagulation, fibrinolysis, and platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:430.
19. Rosano CMG, Vitale C, Fini M. Rischio cardiovascolare della terapia con contraccettivi orali. *Contracezione fertilità sessualità* 2002; 29:17.
20. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64.
21. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive user who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344:1453.
22. Farmer RDT, Williams TJ, Simpson EL, et al. Effect of 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives: analysis of General Practice Research Database. *BMJ* 2000; 321:19.
23. WHO Scientific Group on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Cardiovascular disease and Steroid Hormone Contraception: report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series. Geneva: WHO 1998; 89.*
24. Hennessy S, Berlin A, Kinman J, et al. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: metanalysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001; 64:125.
25. Bousser MG, Kittner SJ. Oral contraceptives and stroke. *Cephalalgia* 2000; 20:183.
26. WHO Scientific Group on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Cardiovascular disease and Steroid Hormone Contraception. Ischemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. Lancet* 1996; 348:498.
27. WHO Scientific Group on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Cardiovascular disease and Steroid Hormone Contraception. Hemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. Lancet* 1996; 348:505.
28. Collaborative Group for the study of stroke in young women: Oral contraceptives and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis. *N Engl J Med* 1973; 288:871.
29. Heinemann LAJ, Lewis MA, Thorogood M, et al. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from international study on oral contraceptives and health of young women. *BMJ* 1997; 315:1502.
30. Lidegaard O. Oral contraceptive, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *BJOG* 1995; 102:153.
31. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995; 310:830.
32. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women :case-control study. *The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular disease and Steroid Hormone Contraception. BMJ* 1999; 318:13.
33. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US study. *Stroke* 1998; 29:2277.
34. Bousser MG. International Headache Society (IHS) Task Force on oral contraceptives and hormone replacement therapy used in migraine sufferers. *Cephalalgia* 2000; 20:147.
35. WHO. *Low dose combined oral contraceptives. In: Improving access to quality care in Family Planning: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 2nd ed. Geneva: WHO; 1-12, 2000.*
36. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, et al. Stroke in user of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 1996; 335:8.
37. Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth WT Jr, et al. Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med* 1997; 127:596.
38. Consensus Conference on combination oral contraceptive and cardiovascular disease. *Fertil Steril* 1999; 71:1.
39. Lidergard O, Edstrom B. Oral contraceptives and acute myocardial infarction: a case control study. *Eur J Contr Reprod Health Care* 1996; 1:74.
40. Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LA, et al. Lowered risk of dying of heart attack with third generation pill may offset risk of dying thromboembolism. *BMJ* 1997; 315:679.
41. Lewis MA. Myocardial infarction and stroke in young women: what is the impact of oral contraceptives? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:67.
42. Jick H, Jick SS, Wald M, et al. Risk of acute myocardial infarction in low-dose of combined oral contraceptives. *Lancet* 1996; 347:627.