

# Kontracepcija - uloga primalje u zdravstvenom odgoju i edukaciji

---

Šiško Božiković, Josipa

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, University Department of Health Studies / Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:050937>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-07-03**



*Repository / Repozitorij:*

[University Department for Health Studies Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

**Josipa Šiško Božiković**

**KONTRACEPCIJA – ULOGA PRIMALJE U  
ZDRAVSTVENOM ODGOJU I EDUKACIJI**

**Završni rad**

Split, 2015.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

PRIMALJSTVO

**Josipa Šiško Božiković**

**KONTRACENCIJA – ULOGA PRIMALJE U  
ZDRAVSTVENOM ODGOJU I EDUKACIJI**

**CONTRACEPTION - THE ROLE OF MIDWIFE IN THE  
HEALTH CARE AND EDUCATION**

**Završni rad**

Mentor:

**Doc. dr. sc. Jelena Marušić**

Split, 2015.

## Sadržaj:

<b>1.UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Plodnost žene i značenje kontracepcije.....	1
1.2. Percepcija i odnos prema oralnoj hormonskoj kontracepciji.....	3
1.3. Povijest oralne hormonske kontracepcije.....	6
1.4. Estrogeni i gestageni.....	8
1.5. Mehanizam djelovanja.....	9
1.6. Metabolički učinci.....	10
1.7. Koristi oralne hormonske kontracepcije.....	14
1.8. Rizici oralne hormonske kontracepcije.....	16
1.9. Oralna hormonska kontracepcija u posebnim stanjima.....	19
1.10. Nuspojave oralne hormonske kontracepcije.....	21
1.11. Kontraindikacije za primjenu oralne hormonske kontracepcije.....	22
<b>2. CILJ.....</b>	<b>24</b>
<b>3. RASPRAVA.....</b>	<b>25</b>
3.1. Priprema i kontrole korisnica oralne hormonske kontracepcije.....	25
<b>4. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>30</b>
<b>5. SAŽETAK.....</b>	<b>31</b>
<b>6. SUMMARY.....</b>	<b>32</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>33</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>35</b>

# 1. UVOD

Oralna hormonska kontracepcija u upotrebi je već više od 45 godina, a danas se smatra najpouzdanijom reverzibilnom kontracepcijskom metodom. Otkad je dostupna, uzimalo ju je oko 300 milijuna žena. Procjenjuje se da danas u svijetu oralnu hormonsku kontracepciju (OHK) uzima između 70 i 80 milijuna žena. Također, do danas je publicirano tisuće znanstvenih radova o OHK, tako da nema preparata koji je toliko iscrpno analiziran. Opsežna znanstvena aktivnost desetljećima je podloga za kontroverze i rasprave o dobrobiti i rizicima hormonske kontracepcije. Mitovi i zablude stvoreni u prošlosti teško izlaze iz svijesti onih koji su joj neskloni, bez obzira na to je li riječ o stručnjacima ili o korisnicama. Mišljenje o kontracepciji nedvojbeno je pod utjecajem političkih, socioloških, moralnih i religioznih prilika.

Hormonska kontracepcija se neprestano poboljšava snižavanjem doze estrogena i gestagena, kao i primjenom novih gestagena. Time se smanjuju rizici i nuspojave, dok je kontracepcijska i nekontracepcijska dobrobit očuvana. Takvo poboljšanje hormonske kontracepcije bilo je nužno jer žene više nisu zadovoljne samo kontracepcijskim učinkom, one danas žele širu paletu dobrobiti i povišenu kvalitetu života. (1). Stoga, u ovom radu bit će predstavljeni rizici i dobrobiti hormonske oralne kontracepcije te dokazana učinkovitost najnovijih niskodoziranih oralnih kontraceptiva.

## 1.1. Plodnost žene i značenje kontracepcije

Plodnost ili fertilitet je termin za oznaku kapaciteta zanošenja i produkcije potomstva. Primarna neplodnost je nemogućnost zanošenja tijekom 12 mjeseci uz regularne odnose.

Fekunditet, zanošenje u jednom ciklusu koje rezultira iznošenjem živog djeteta, ponajprije ovisi o dobi žene. Fekunditet je najviši (12-22%) između 20. i 35. godine života i to je najpogodnije razdoblje za zanošenje. Također, ovisi i o izloženosti te opada sukladno s duljinom vremena tijekom kojeg žena nastoji zanijeti (2).

Reprodukcijsko zdravlje, a s njim i fekunditet, mogu biti oštećeni i reducirani, od diskretno umanjene plodnosti pa sve do potpune nepolodnosti, iz više bitnih razloga: dob žene, plodnost muškarca, učestalost i pravodobnost spolnih odnosa, bolesti

reprodukcijskog sustava, druge bolesti, laktacija, prehrana i tjelovježba, pušenje i alkohol, vanjski čimbenici (fizički i kemijski) (3).

I u svijetu i u nas kontracepcija ima veliko značenje za planiranje obitelji i populacije, za izbjegavanje rizika od pobačaja, neželjene trudnoće i poroda, za očuvanje reprodukcijskog zdravlja.

Značenje hormonskih oralnih kontraceptiva:

- dugotrajno iskustvo uporabe
- važno farmaceutsko i medicinsko usavršavanje tijekom uporabe
- jeftin lijek visoke sigurnosti i učinka s malo neželjenih svojstava
- nekontracepcijska dobrobit lijeka.

Oralni hormonski kontraceptivi kao metoda kontracepcije spada među najsigurnije metode. Mogućnost kontroliranja fertiliteta pouzdanim arteficialnim postupcima transformirala je društvene i epidemiološke aspekte humane reprodukcije. Veličina obitelji determinirana je brojnim čimbenicima, uključujući društvene i religijske običaje, ekonomski status, znanje o kontracepciji i dostupnost pouzdanih metoda u reguliranju plodnosti.

Postoje i bitne razlike između želje za kontrolom rađanja i realne prakse, na što ukazuje i činjenica da je oko 50% svih trudnoća neželjeno. Glavni korisnici oko 63% su žene u dobi od 15 do 24 godine života, odnosno neudane žene mlađe od 30 godina.

Hormonski oralni kontraceptivi pridonose zdravlju, snižuju troškove liječenja te pružaju visoku kontracepcijsku i nekontracepcijsku dobrobit. Među klasične činitelje uzimanja oralnih kontraceptiva (OK), kao što su religija, politika i zakon, uvrstili su se brojni novi: mediji, pružatelji zdravstvene usluge, ekonomski standard, edukacija, dob i drugi. Opći su trendovi promjene dobne zastupljenosti zbog odgađanja roditeljstva te se na taj način podiže dob korisnica; neovisno o tome rastu i informiranost i educiranost populacije potencijalnih korisnica.

Najvažnije je ulaganje napora svih struktura, posebice pružatelja zdravstvenih usluga, medija i politike, na putu svladavanja neutemeljene loše percepcije OHK u populaciji mogućih korisnica koja se svodi na bojazan od debljanja, raka i krvarenja.

Stalni napori na tom putu su preduvjet ostvarenja ciljeva SZO-a i suvremene obitelji: rađanje djeteta po izboru, a ne slučajno. U našim okolnostima to znači provođenje solidne edukacije o spolnosti, nesenzacionalistički pristup medija, dostupnost iscrpnih informacija o izvrsnom kontracepcijskom i nekontracepcijskom djelovanju i širok izbor suvremenih niskodoziranih OHK (4).

## **1.2. Percepcija i odnos prema hormonskoj oralnoj kontracepciji**

Mišljenje žena o hormonskoj kontracepciji često je u suprotnosti s dokazanim znanstvenim spoznajama. Posljedica toga je primjena drugih, manje puzdanih metoda kontracepcije. Hormonski oralni kontraceptivi jedna su od najpopularnijih metoda reverzibilne kontracepcije koju danas primjenjuje više od 100 milijuna žena širom svijeta. Samo u SAD-u je 44.5 milijuna žena u dobi između 15 i 45 godina u nekom životnom razdoblju primjenjivalo ovu metodu kontracepcije. Oralni kontraceptivi se mnogo koriste i u Europi. Novije studije pokazuju da ih u Francuskoj, Velikoj Britaniji, Njemačkoj, Italiji i Španjolskoj s vrlo visokim stupnjem zadovoljstva uzima oko 22 milijuna, dok ih u Južnoj Americi uzima 14% neudanih žena.

U azijskim zemljama oralni kontraceptivi nisu tako popularni. U 2002.godini 59% udanih žena u Aziji je primjenjivalo neku od metoda kontracepcije, a samo njih 4.5% oralne kontraceptive.

U Hrvatskoj je u 2007.godini kontracepcijske tablete uzimalo oko 80 000 žena ili 8%, u dobi od 15 do 49 godina.

Dostignuća na području oralne kontracepcije u posljednjih pedesetak godina omogućila su pojavu velikog broja kontraceptiva u kojima se smanjivala doza estrogena kako bi se smanjivale nuspojave, ali su se istodobno uvodili novi, kvalitetniji progestageni. Najnoviji od njih je drospirenon, progestagen najbliži prirodnom progesteronu. Razvojali su se i drugi oblici kontracepcije. Uveden je unutar maternični uložak s hormonom, hormonski implantat i vaginalni prsten, počela se primjenjivati kirurška sterilizacija. Unatoč tako širokom rasponu kontracepcijskih metoda, mnoge žene, osobito u manje razvijenim zemljama, ne primjenjuju ni jedan oblik pouzdane kontracepcije.

Oralni hormonski kontraceptivi su najčešća metoda kontracepcije u velikim zapadnoeuropskim državama. Oko 70% trenutačnih korisnica u Velikoj Britaniji, Njemačkoj i Francuskoj počelo je uzimati oralne kontraceptive do 20.godine, a prosječna duljina njihovog uzimanja je osam godina. Oko 60% žena starijih od 40 godina uzima ih više od deset godina. U ovoj skupini žena najčešće korištena metoda kontracepcije je kirurška sterilizacija.

Kontracepciju ne primjenjuje 23% žena. Iako su u velikom broju slučajeva razlozi potpuno razumljivi (nemaju odnose, žele roditi dijete...), ostaje veliki broj žena kojima je potrebno savjetovanje o kontracepciji. Procjenjuje se da je u pet najvećih europskih država oko 4.7 milijuna žena izloženo riziku od neplanirane trudnoće.

Prema istraživanju provedenom u Hrvatskoj, čak 43% žena fertile dobi ne primjenjuje nikakav oblik kontracepcijske zaštite, što je dvostruko više u usporedbi s europskim zemljama. Kondomi su najčešće korištena kontracepcijska metoda, dok oralne hormonske kontraceptive uzima samo 11% žena u dobi od 15 do 45 godina. Korištenje kondoma i kontracepcijskih tableta raste s povećanjem obrazovanja, a pada s porastom dobi, dok se primjena prirodnih metoda povećava u žena kasnije fertile dobi. Zanimljivo je da od žena koje su ranije uzimale kontracepcijske tablete trenutačno ih najviše ne primjenjuje ništa, dok ih je dio prešao na kondome, odnosno na druge manje pouzdane metode.

Po stopi korištenja hormonskih oralnih kontraceptiva Hrvatska je na dnu europske pa i svjetske ljestvice. Daleko ispred nje su ne samo napredne europske države, nego i zemlje u tranziciji poput Slovenije i Češke. Ispred su i Maroko i Venezuela, a iza Hrvatske su Bugarska, Rusija i Turska (1).

### **Odnos prema hormonskim oralnim kontraceptivima**

Iako je prošlo više od pedeset godina od pojave kontracepcijskih tableta, iako su u tom vremenu napravljene mnoge studije koje su hormonske kontraceptive svrstale među najispitivanije lijekove, i danas su često prisutni mitovi i zablude u svezi s rizicima i nuspojavama koje se vežu za njih. Neki od mitova i zabluda nastali su na osnovi glasina i dezinformacija koje su u suprotnosti sa znanstvenim spoznajama, a vrlo često šire ih obitelj, prijatelji i mediji. Nedostatak znanja i neprimjerena edukacija o



kontracepcijskim metodama također su odgovorni za pogrešna mišljenja o hormonskim oralnim kontraceptivima.

Rizici su često precijenjeni, a dobrobiti za zdravlje uglavnom podcijenjene ili zanemarene.

U istraživanju koje je 2006.godine provedeno u Hrvatskoj, gotovo polovica žena (44%) nije ništa znala o nekontracepcijskim koristima hormonskih kontraceptiva. Veliki broj njih (71%) vjeruje da kontraceptivi uzrokuju povećanje tjelesne težine, iako znanstvena istraživanja to ne potvrđuju.

Druga česta zabluda vrlo raširena među ženama je da se hormonski kontraceptivi ne mogu uzimati kontinuirano, odnosno da je potrebno s vremena na vrijeme napraviti stanku, iako danas znamo da za to ne postoje medicinski razlozi. Slično je i s fertiilnošću. Unatoč brojnim stručnim dokazima, veliki broj žena pogrešno vjeruje da dugotrajno uzimanje hormonskih kontraceptiva smanjuje mogućnost zanošenja.

U zemljama u kojima se oralni hormonski kontraceptivi mnogo uzimaju žene izražavaju visok stupanj zadovoljstva tom metodom kontracepcije.. u studiji provedenoj u pet europskih zemalja, više od 90% žena koje uzimaju OHK bilo je potpuno zadovoljno tim izborom. Do sličnih rezultata se došlo ispitujući znanja, mišljenja i ponašanje žena u Kanadi (5).

Pogrešna vjerovanja i mišljenja o kontracepciji rezultat su manjkavog znanja, pogrešnih informacija i glasina koje nisu znanstveno utemeljene. Zablude neizostavno dovode do straha od oralnih kontraceptiva i hormona uopće. To često ima kao posljedicu korištenje manje pouzdanih metoda kontracepcije ili nekorištenje niti jednog oblika kontracepcije. Raspršiti strah, mitove i pogrešne stavove moguće je samo uz provođenje odgovarajuće edukacije i savjetovanja o djelovanju, sigurnosti, rizicima i dobrobitima hormonskih oralnih kontraceptiva (1).

### **1.3. Povijest oralnih hormonskih kontraceptiva**

Krajem 19.stoljeća ustanovljeno je da u trudnoći izostaje razvoj folikula i ovulacija. Ta je spoznaja dovela do razmišljanja da bi umjetno proizvedeno stanje slično trudnoći

moglo uzrokovati privremeno mirovanje jajnika. Ludwig Haberlandt, profesor fiziologije na sveučilištu u Innsbrucku, prvi je oralno primijenjenim ekstraktima jajnika uspio suprimirati ovulaciju u laboratorijskih životinja. Zajedno s bečkim ginekologom Otfriedom, Otto Fellner 1931.godine napravio je ekstrakst nazvan *Infecundin*, spreman za izazivanje supresije ovulacije u ljudi. No, prijevremena Haberlandtova smrt spriječila je daljnja istraživanja.

Do 1938.godine istraživači su izolirali i odredili stukturu androgena, estrogena i progesterona. Prvi oralno aktivni sintetski estrogen, etilen estradiol (17-alpha-ethynylestradiol), sintetizirali su Hans Herloff Inhoffen i Walter Hohlweg 1938.godine za farmaceutsku kuću Schering AG iz Berlina.

Russel Marker, profesor organske kemije na Pennsylvania State University u SAD-u otkrio je 1942.godine metodu sinteze progesterona iz diosgenina, ekstrakta meksičke biljke dioscorea. Zajedno sa svojim suradnicima otvara 1944.godine svoju farmaceutsku kuću Syntex koja je slomila monopol europskih farmaceutskih kompanija u proizvodnji steroidnih hormona, smanjujući cijene proizvoda za gotovo 200 puta.

Godine 1951. Carl Djerassi, Luis Miramotes i George Rosenkrantz, kemičari Syntexa, ustanovili su da pomicanje 19-C atoma iz progesterona dobivenog iz diosgenina potencira njegovu progesteronsku aktivnost. Tako je dobiven noretindron. Potom je 1952.godine kemičar farmaceutske kuće Searle iz SAD-a Frank Colton sintetizirao oralno aktivni izomer noretindrona, noretinodrel, koji je bio prvi gestagen korišten u kontracepcijskoj piluli.

Gregory Goodwin Pincus, fiziolog, zajedno s Min-Chung Changom započeo je 1951.godine istraživanja na podrčju primjene hormona u svrhu inhibicije ovulacije. Prvobitna ideja bila je primjena visokih doza progesterona u kontracepcijske svrhe, čime bi se imitiralo stanje „pseudotrudnoće“. U suradnji s ginekologom Johnom Rockom u prosincu 1954.godine započela su istraživanja kontracepcijskog potencijala triju vrsta oralnih gestagena (noretindron, noretinodrel i noretandrolon) u dozi od 5 do 50 mg od petog do dvadesetpetog dana ciklusa. Ustanovljeno je da noretindron i noretinodrel u dozi od 5 mg te noretandrolon u svim dozama suprimiraju ovulaciju, ali uzrokuju probojna krvarenja, dok uz primjenu viših doza gestagena od 10 mg probojna krvarenja izostaju. Poslije je ustanovljeno da je noretinodrel kontaminiran malim udjelom (4-7%) estrogena, mestranola (intermedijarni produkt u njegovoj sintezi).

Pročišćavanje noretinodrela od mestranola dovelo je do nastanka probojnih krvarenja. Stoga je u svrhu sprečavanja nastanka probojnih krvarenja namjerno odlučeno zadržati 2.2% mestranola u noretinodrelu. Upravo je time stvoren koncept gestagensko-estrogenske kombinacijske pilule. Kombinacija noretinodrela i mestranola dobila je naziv Enovid (prva kontracepcijska pilula). FDA je 10.lipnja 1957. odobrio Enovid 10 mg (9.85 mg noretinodrela i 0,15 mg mestranola) za regulaciju menstruacijskog ciklusa. Potom je mnoštvo studija pokazalo odličan kontracepcijski učinak Enovida i u dozama od 10, 5 i 2.5 mg. No, tek 9.svibnja 1960.godine FDA je odobrio primjenu Enovida u kontracepcijske svrhe (10 mg). Iako je FDA odobrio Enovid 10 mg kao kontraceptiv, farmaceutska kuća Searle nikada ga nije stavila na tržište za tu indikaciju. Tek kada je u veljači 1961.godine FDA odobrio Enovid 5 mg kao kontraceptiv, Searle je započeo prodaju Enovida kao kontraceptiva i to 1965.godine za američko tržište.

Prvi oralni hormonski kontraceptiv upotrijebljen izvan granica SAD-a bio je Scheringov Anovular (noretindron acetat 4 mg + etinil estradiol 0.05 mg) 1.siječnja 1961. u Australiji. Prvi oralni hormonski kontraceptiv na europskom tržištu bio je također Anovular, uveden 1.lipnja 1961.godine na prostor tadašnje Zapadne Njemačke.

San o potpunoj sigurnosti i neškodljivosti oralne hormonske kontracepcije srušen je već 1961.godine kada je Jordan izvijestio o uznemirujućem slučaju plućne embolije u žene koja je uzimala Enovid.

Zbog spomenute opasnosti od visoke razine estrogena, kao i učinaka nekih gestagena, tijekom razvoja oralne hormonske kontracepcije smanjena je doza estrogena te su uvedene nove vrste gestagena. Tako je samo „prva generacija“ oralnih kontraceptiva sadržala 50 mikrograma ili više etinil estradiola i nortestosteron te njegove derivate noretisteron, noretinodrel, noretisteron acetat i etinodiol diacetat te su označeni kao visokodozirani.

Već „druga generacija“ OHK sadrži nižu razinu estrogena, manje od 50 mikrograma etinil estradiola, najčešće 30 – 35 mikrograma, te uz već spomenute gestagene i levonorgestrel koji je uveden u oralnu hormonsku kontracepciju krajem 1960-ih godina.

Kasnih 80-ih godina prošlog stoljeća uvedena je u uporabu „treća generacija“ oralnih kontraceptiva koji sadrže najčešće 20 – 30 mikrograma etinil estradiola. Razlog za

razvoj treće generacije gestagena bila je želja da se smanji androgenicitet i neželjeni androgeni učinci prijašnjih gestagena.

Sredinom 1990-ih neke su studije izvijestile o dvostruko većem riziku venske tromboembolije u korisnicima OHK treće generacije s obzirom na one druge generacije. To je izazvalo popriličnu paniku među korisnicama spomenutih pilula. Reanalizom inkriminantnih studija, kao i na temelju novih istraživanja zaključeno je da selektivnim i korektnim prepisivanjem OHK treće generacije, uz poseban izbor poznato ugroženih skupina ženama postoji vrlo blago povišenje rizika od nastanka venske tromboembolije u korisnicima preparata koji sadrže desogestrel i gestoden s obzirom na korisnice kontraceptiva drugačijeg sastava.

Noviji gestageni poput drospirenona, kao i kontrolirana primjena hormona smatraju se novostima na području oralne kontracepcije. Preparati koji sadrže drospirenon često se nazivaju i kontraceptivima „četvrtе generacije“.

#### **1.4. Estrogeni i gestageni**

Svi današnji preparati za oralnu hormonsku kontracepciju u svom sastavu imaju sintetske steroide, estrogene i gestagene. Estradiol je najpotentniji prirodni estrogen i glavni je estrogen koji se sintetizira u jajnicima. Glavna prepreka njegovu korištenju u sklopu oralne hormonske kontracepcije je brza metabolička razgradnja i deaktivacija u crijevima i jetri ako se primjeni oralnim putem. Otkriće da dodavanje etinilne skupine na 17.poziciji čini estradiol oralno aktivnim prijelomni je događaj u razvoju oralnih kontraceptiva.

Etinil estradiol jedan je od dva oblika estrogena koji se danas rabe u sklopu oralne hormonske kontracepcije. Drugi estrogen je 3-metil eter etinil estradiola – mestranol. Da bi se mogao vezati za estrogenske receptore, mestranol se u organizmu mora konvertirati u etinil estradiol, što znači da oba tipa sintetskih estrogena imaju isto biološko djelovanje u ljudskom organizmu. Oko 30% mestranola se gubi konverzijom.

Danas svi moderni niskodozirani kontraceptivi sadrže etinil estradiol (20-35 mikrograma). Etinil estradiol se apsorbira u tankom crijevu, s vrškom apsorpcije dva sata nakon ingestije. Etinil estradiol i njegovi metaboliti izlučuju se putem žuči. U

plazmi je gotovo u potpunosti vezan za albumine. U organizmu djeluje vezanjem za estrogenski receptor, stoga je njegov učinak sličan estradiolu. Izlučuje se iz organizma fecesom i urinom kao glukoronidi i sulfati.. na apsorpciju mogu dodatno utjecati neki lijekovi koji utječu na enterohepatičku cirkulaciju i enzime jetre.

Učinak gestagena ovisi o njihovoj interakciji sa steroidnim receptorima. Ako imaju afinitet vezanja za androgene receptore, mogu uzrokovati nastanak akni i specifičan učinak na lipoproteine. Gestageni s tendencijom vezanja za glukokortikoidni receptor mogu uzrokovati zadržavanje vode i soli te osjećaj nadutosti. Suprotno, gestageni s tendencijom vezanja za mineralokortikoidne receptore smanjuju akumulaciju tekućine i ne utječu na tjelesnu težinu. Gestageni s antiandrogenim učinkom mogu se kompetitivno vezati na androgeni receptor ili vezanjem za enzim 5-alpha reduktazu interferirati s konverzijom testosterona u njegov aktivni metabolit dihidrotestosteron (DHT) (1).

## **1.5. Mehanizam djelovanja**

Kontracepcijski učinak OHK je centralni i periferni. Centralni učinak se očituje u prevenciji ovulacije inhibicijom sekrecije gonadotropina na razini hipofize, ali i hipotalamičkih centara. Estrogenska komponenta inhibira sekreciju FSH na razini hipofize te tako prevenira selekciju i rast dominantnog folikula. Gestagenska komponenta u piluli inhibira pojavu vrška LH i tako prevenira ovulaciju. Ako se počnu uzimati sa samim početkom menstruacijskog ciklusa, OHK smanjuju sekreciju gonadotropina (posebice FSH), čime inhibiraju selekciju dominantnog folikula i njegovu maturaciju, odnosno sprečavaju razvoj teka i granuloza stanica te LH i FSH receptora. Kao posljedica toga suprimiran je porast razine estrogena u sredini ciklusa koji predstavlja impuls za poticanje stvaranja vršne vrijednosti LH potrebne za ovulaciju. Dakle, razina sintetskog estrogena u serumu u korisnica OHK ispod je razine potrebne za nastanak vršne vrijednosti LH. Iz spomenutih je razloga primaran učinak OHK prevencija ovulacije sprečavanjem maturacije folikula, ali i onemogućavanjem nastanka vršne vrijednosti endogenog LH zbog nedostatka pozitivnog estrogenskog poticaja. Ipak, ako rast i razvoj folikula nisu u potpunosti inhibirani, gestagenska komponenta spriječit će nastanak vrška LH koji je nužan da bi došlo do ovulacije.

Estrogenska komponenta, osim spomenutog učinka, u kontracepcijskoj piluli služi i u druge svrhe. Stabilizira endometrij svodeći na minimum nepravilna krvarenja i neželjena probojna krvarenja. Isto tako, pojačava učinak gestagena povećavajući koncentraciju intracelularnih progesteronskih receptora. Spomenuti su učinci omogućili smanjenje doze gestagena u piluli. Gestagenska komponenta ima učinak na endometrij, cervikalnu sluz te vjerojatno i na motilitet uterusa i funkciju jajovoda. Stvara se atrofični endometrij koji nije kvalitetan za implantaciju, s mikrotubularnim žlijezdama i fibroblastičnim promjenama strome. S produljenom uporabom kombinirane pilule endometrij se progresivno stanjuje i postaje atrofičan. Reducirana je vaskularizacija, a stvara se manje uterotonika i vazoaktivnih prostaglandina, što može biti objašnjenje za oskudnija i manje bolna prijelomna krvarenja. Isto je tako smanjeno i stvaranje glikogena u žlijezdama, što daje manje energije potrebne za preživljenje blastociste. Cervikalna sluz, pod utjecajem gestagena, postaje gušća, oskudnija te manje rastezljiva, što oštećuje transport i penetraciju spermija. Gestageni vjerojatno djeluju i na motilitet uterusa, ali i na sekreciju i peristaltiku unutar jajovoda, ometajući transport jajašaca i spermija. Svi spomenuti periferni učinci gestagena imaju važan dodatni kontracepcijski učinak, pogotovo ako se zna da će i uz kombinirane oralne pilule, pogotovo niskodozirane, oko 20% žena imati ovulaciju (6).

## **1.6. Metabolički učinci**

Uz kontracepcijski učinak, oralna kontracepcijska sredstva imaju i metaboličke učinke, češće bezopasne i prolazne, rjeđe one koji mogu imati ozbiljne posljedice. Kakav će metabolički učinak OHK proizvesti ovisit će o dozi, sastavu, potentnosti steroida koji se koriste u sklopu određenog preparat. Oralni kontraceptivi mogu izazvati promjene ponašanja i depresiju, imati androgeni učinak, kao i učinak na jetru. No, mnogo su važniji mogući metabolički učinci na koagulacijski sustav, lipoproteine plazme te metabolizam ugljikohidrata jer su ti učinci uzrok mogućim komplikacijama u određenih skupina korisnica OHK. Opće je prihvaćeno da su neželjeni učinci OHK povezani s izraženim učinkom etinil estradiola na jetru, dok je farmakološko djelovanje gestagena vrlo često podcijenjeno. U kombinaciji s estrogenima, gestageni mogu modulirati djelovanje estrogena pa čak i potencirati neke njegove neželjene učinke.

## **Kardiovaskularni sustav**

Utjecaj oralnih kontraceptiva na kardiovaskularni sustav promatra se ponajprije kroz mogući utjecaj na nastanak tromboza. Tromboze se primarno dijele na venske i arterijske. Venske tromboze su duboka venska tromboza i plućna embolija, a arterijske tromboze uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Patogeneza venske tromboze različita je od arterijske (venska staza, ozljede intime krvne žile i promjene u čimbenicima koagulacije). Prema dosadašnjim spoznajama, estrogene i neki gestageni negativno djeluju samo na čimbenike koagulacije. Korisnice OHK s visokom dozom estrogena imaju šest puta veći rizik od nastanka venske tromboembolije od nekorisnica. Smanjenjem doze estrogena na vrijednosti koje se danas rabe rizik od nastanka VTE se prepolovio. Daljnjim sniženjem doze etinil estradiola s 30 na 20 mikrograma rizik od nastanka VTE nije se dodatno smanjio. Rizik od nastanka VTE najviši je tijekom prve godine uzimanja OHK, vjerojatno zbog aktivacije do tada neprepoznatih trombogenetskih mutacija, a povišen je i kod pretilih žena, kod imobilizacije i dugotrajnog putovanja zrakoplovom.

Estrogenska komponenta OHK povišuje vrijednosti protrombina, faktora VII, VIII i X, fibrinogena i protrombinskog fragmenta 1+2 te snižuje vrijednosti faktora V čime se postiže prokoagulantni učinak. Porast protrombina i faktora VII te sniženje faktora V jače je vidljivo pri uzimanju oralnih kontraceptiva koji sadrže desogestrel i gestoden nego pri uzimanju preparata koji sadrže levonorgestrel.

Bitnim razlikama u učinku na vrijednosti protrombina, faktora V, VII i proteina S i C između preparata koji sadrže levonorgestrel i onih koji sadrže desogestrel tumači se viši rizik od nastanka VTE u korisnicima „treće generacije“ oralnih kontraceptiva s obzirom na korisnice „druge generacije“. Razlike u učinku dva spomenuta tipa gestagena mogu biti povezane s izraženijim estrogenskim profilom gestagena „treće generacije“, čime se i tumači umjeren porast lipoproteina visoke gustoće (HDL) vidljiv pri njihovu korištenju.

Noskodozirani oralni kontraceptivi nemaju klinički bitno povišenje rizika od nastanka aterotromboze, osim u žena koje puše i starije su od 35 godina. Odnos između pušenja, primjene oralne hormonske kontracepcije i kardiovaskularne bolesti može se objasniti visokom koncentracijom fibrinogena u plazmi i intravaskularnim odlaganjem fibrina te povećanjem ekspresije tkivnog čimbenika monocita, dakle trombotičkim mehanizmom, a ne utjecajem na razvoj aterosklerotskog plaka. Primjena oralnih hormonskih

kontraceptiva koji sadrže desogestrel, gestoden, norgestimat i drospirenon ima dobrobitan učinak na profil lipida, međutim taj učinak nije statistički bitno smanjio učestalost aterotromboze u korisnica „novih gestagena“ (1).

### **Metabolizam lipoproteina**

Estrogeni i gestageni u sklopu oralne hormonske kontracepcije mogu potencijalno utjecati na kardiovaskularni rizik preko utjecaja na metabolizam lipoproteina. Estrogeni u oralnim kontraceptivima povišuju razinu triglicerida i razinu lipoproteina visoke gustoće (HDL) te smanjuju razinu lipoproteina niske gustoće (LDL). Gestageni s androgenim učinkom obično povišuju vrijednosti LDL-a u plazmi, a snizuju vrijednosti HDL-a. Neandrogeni gestageni ponašaju se neutralno prema metaboličkim čimbenicima. Općenito, smatra se da niskodozirani oralni kontraceptivi imaju dobrobitni ili neutralni učinak na metabolizam lipoproteina, a da je neželjena promjena lipoproteina vidljiva sami kod primjene levonorgestrela u visokim dozama (1).

### **Metabolizam ugljikohidrata**

U korisnica prve generacije oralnih kontraceptiva često je primijećen poremećen test opterećenja glukozom, kao i povišenje vrijednosti inzulina. Zaključeno je da oralni kontraceptivi u visokim dozama mogu povišiti perifernu rezistenciju na inzulin. Promjene u metabolizmu ugljikohidrata uzrokovane su gestagenskom komponentom. Svi gestageni nastali iz 19-nortestosterona imaju potencijal snižavanja tolerancije glukoze i povišenja inzulinske rezistencije. Međutim, uporabom niskodoziranih jednofaznih i višefaznih kontraceptiva promjene u vrijednostima inzulina i glukoze su toliko minimalne da se smatra da nisu od kliničke važnosti. Stoga je prihvaćeno da oralni hormonski kontraceptivi ne utječu na učestalost pojave dijabetesa u korisnica. Žene koje u anamnezi imaju gestacijski dijabetes nemaju povišen rizik za razvoj dijabetesa u kasnijoj dobi ako koriste oralne kontraceptive. Dakle, u kliničkoj praksi ženama s dijabetesom ovisnom o inzulinu, koje nemaju izražene komplikacije osnovne bolesti niskodozirani OHK mogu se primijeniti (1).



## **Utjecaj na krvni tlak**

Primjena OHK vrlo rijetko može uzrokovati porast krvnog tlaka kod za to predisponiranih osoba. Egzogeno primijenjeni estrogene, jednako kao i endogeni estrogene, mogu stimulirati sintezu angiotenzina u jetri koji potom povisuje vrijednosti aldosterona u plazmi preko aktivacije renin-angiotenzin sustava. Glavni učinak aldosterona je reapsorpcija natrija u bubregu. Stoga kod za to predisponiranih žena primjena estrogene može uzrokovati zadržavanje vode i natrija. Utjecaj gestagena na metabolizam vode i natrija ovisit će o njegovom tipu. Sintetski gestageni, poglavito oni izraženog androgenog potencijala mogu uzrokovati porast hepatičkog angiotenzina i time potencirati učinak estrogene. Drospirenon, za razliku od drugih gestagena, ima snažan antimineralkortikoidni učinak is toga se, vrlo slično prirodnom progesteronu, suprotstavlja učinku estrogene te dovodi do ekskrecije vode i natrija (1).

## **Učinak na jetru**

Jetra je najviše od svih nereprodukcijских organa pod utjecajem oralnih hormonskih kontraceptiva. Etinil estradiol utječe na sintezu hepatalne DNA i RNA, serumskih enzima koji se stvaraju u jetri, proteina plazma te formaciju lipida i lipoproteina. Unatoč snažnom utjecaju kontraceptiva na jetru, studije su pokazale da korisnice OHK nemaju povišen rizik od nastanka ozbiljnih bolesti jetre (7). Etinil estradiol i neki gestageni mogu preko nedovoljno jasnog mehanizma utjecati na aktivni transport sastojaka žuči. Kolestatska žutica i pruritus primjećivani su kod ranije korištenih visokodoziranih kontraceptiva. Ove se pojave vrlo rijetko javljaju uz primjenu niskodoziranih OHK. Studije su pokazale da u žena s postojećom bolesti žučnjaka primjena OHK može dovesti do akceleracije pojave simptoma tijekom prve godine primjene. Etinil estradiol vrlo vjerojatno uzrokuje promjene u saturaciji kolesterola i sastava žuči (1).

### **1.7. Koristi oralne hormonske kontracepcije**

Oralna hormonska kontracepcija (OHK) ima kontracepcijske i nekontracepcijske učinke. Današnje žene od pilula očekuju oboje. Kvalitetan učinak i minimalno nuspojava utječu na suradljivost korisnica kontracepcije.

## Kontracepcijska učinkovitost

Kombiniran estrogensko-progesteronska pilula sprečava ovulaciju inhibicijom oslobađanja gonadotropina, djelujući na centre u hipotalamusu i hipofizi. Dok progesteronska (gestagenska) komponenta primarno inhibira luteinizirajući hormon (LH), estrogenska suprimira folikulostimulirajući hormon (FSH). Estrogeni povisuju gustoću progesteronskih receptora, čime utječu na manju potrebnu dozu gestagena u piluli. Učinke oralne hormonske kontracepcije na reproduksijski sustav možemo sumirati:

- Koči eksponencijsku fazu folikulogeneze
- Inhibira ovulacije
- Usporava proliferaciju endometrija
- Smanjuje receptivnost endometrija za implantaciju
- Mijenja cervikalni faktor: gusta sluz, promjena mikroarhitekture sluzi, remeti transport spermija
- Umanjuje motilitet i sekreciju jajovoda

Učinkovitost kontracepcije mjeri se brojem neplaniranih trudnoća do kojih dođe uz određenu kontracepciju dolazi u određenom razdoblju. Za tu analizu rabe se dvije metode, pearlov indeks i vremenska analiza.

Pearlov indeks je izraz za broj grešaka kontracepcije na 100 žena/godina ekspozicije. Obično se temelji na duljini ekspozicije od 1 godine. Vremenska analiza računa grešku za svaki mjesec korištenja kontracepcije. Greške OHK nastaju iz više razloga, ali najčešće su to greške metode i greške pacijentica, korisnica kontracepcije. Smatra se da tri četvrtine grešaka OHK otpada na greške korisnica. Pojednostavljeno, možemo usporediti najnižu očekivanu grešku s uobičajenom greškom. Najniža greška OHK dobivena je na temelju kliničkih pokusa s visokomotiviranim korisnicama.

Kad bi se isključile greške korisnica, kontracepcijska učinkovitost OHK bila bi veća od 99%.

Ta greška iznosi 0.1%, dok je tipična greška 7.5%, a najviša je u prvoj godini korištenja. Podrobno tumačenje o OHK te dostupnost ginekologa bitno smanjuju greške korisnica. Tada možemo očekivati kontracepcijsku pouzdanost OHK od više

od 99%. Visoka učinkovitost OHK u prevenciji trudnoće nosi i dodatnu dobrobit, posebno u mladih žena. Sprečavanjem neželjene trudnoće izbjegavaju se rizici koje trudnoća donosi, posebno u nerazvijenim zemljama. Valja istaknuti visoki mortalitet i morbiditet žena povezan s trudnoćom, posebno u nekim regijama svijeta.

### **Nekontracepcijska dobrobit oralne hormonske kontracepcije**

Nekontracepcijska dobrobit OHK temelji se na nizu učinaka pilula na reprodukcijski sustav žene. Primarna je inhibicija ovulacije i višegodišnja latentna funkcija jajnika bez konačnog sazrijevanja folikula. Sekundarni su učinci na cerviks, endometrij i miometrij. Nije zanemariv ni povoljan učinak nekih gestagena na funkciju bubrega i mozga. Možemo razlikovati usporednu dobrobit OHK kada se ona primarno koristi kao kontracepcija i koristi hormonske kontracepcije za liječenje nekih poremećaja ili njihovu prevenciju. Smatra se da danas 20% pacijentica koristi OHK kao lijek, a ne primarno kao kontraceptiv. Jedan dio nekontracepcijske dobrobiti znanstveno je ztvrđen analizom OHK više doze. Ta se učinkovitost može uglavnom prenijeti na današnju niskodoziranu OHK jer najviše dobrobiti proizlazi iz inhibicije ovulacije i aktivnosti u endometriju.

Široki spektar dobrobiti OHK nedvojbeno nam ukazuje na to da pilule čuvaju reprodukcijsko zdravlje. Prevencijom mnogih bolesti reprodukcijskih organa te dobrobiti OHK posebno su važne ondje gdje se predugo odgađa rađanje.

Dobrobiti OHK mogu se podijeliti i na protektivne (zaštitne) i terapijske. Zaštitni učinak je onaj koji reducira pojavu nekih bolesti, kao što su funkcionalne ciste jajnika, ektopična trudnoća, zdjelične upale, benigne promjene dojki i rak jajnika i endometrija. Terapijski je učinak OHK na kontrolu ciklusa, endometrioze, miome, hiperandrogenizam i sindrom policističnih jajnika (1).

## 1.8. Rizici oralne hormonske kontracepcije

### Kardiovaskularni učinci OHK

Cilj koagulacijskog sustava je stvoriti trombin koji pretvara fibrinogen u fibrin, odnosno fibrinski ugrušak. Trombin nastaje iz protrombina pod utjecajem različitih endogenih i egzogenih aktivatora. Pri tome su prisutni faktor V, kalcij i fosfolipidi. Nekoliko inhibitora koagulacije, od kojih je najvažniji natitrombin III, regulira stvaranje trombina. Antitrombin III ireverzibilno inhibira trombin te faktore IXa, Xa i XIa. Protein C i S, druga dva važna inhibitora koagulacije, inhibiraju koagulaciju i proces stvaranja ugruška na razini faktora V i VII. Procesu stvaranja fibrina suprotstavlja se proces fibrinolize. Tkivni aktivator plazminogena (t-PA), koji se stvara u stanicama endotela, oslobađa se tek kada je ugrušak stvoren. Zajedno s plazminogenom veže se na fibrinski ugrušak. Pri tome t-PA pretvara plazminogen u plazmin koji razgrađuje fibrin i tako otapa ugrušak. Procesi koagulacije i fibrinolize, u normalnom stanju, u dobro su usklađenom ekvilibriju. Do poremećaja ravnoteže tih procesa može doći zbog individualne predispozicije (nasljedni poremećaji koagulacije, debljina, nedostatak fizičke aktivnosti), bolesti ili učinka nekih lijekova. Posljedica je porast ili smanjenje sklonosti krvi da se koagulira, odnosno poremećaj stvaranja ugruška. U tome mogu sudjelovati i oralni hormonski kontraceptivi (OHK).

Estrogeni u sastavu OHK, ovisno o dozi, imaju blagi prokoagulacijski učinak. U plazmi povisuju razinu koncentracije faktora II, V, VII, VIII, X, XII i plazminogena, a smanjuju razinu antitrombina III, proteina S i t-PA. Istodobno se opaža i porast agregacije trombocita. U isto vrijeme estrogen aktivira i fibrinolitički sustav, što se očituje porastom razine plazminogena i smanjenom koncentracijom inhibitora fibrinolize. Gestageni u sustavu OHK nemaju izravan učinak na koagulacijski sustav, već eventualno mogu mijenjati neke učinke estrogena.

Kardiovaskularni učinci OHK posljedica su učinka na vene i arterije. Posljedica učinka na vene očituje se pojavom venske tromboembolije koja se javlja kao duboka venska tromboza nogu, plućna embolija ili tromboza drugih vena kao što su mezenterične, hepatične ili retinalne. Učinak oralnih hormonskih kontraceptiva na arterije očituje se pojavom infarkta miokarda, ishemičnog ili hemoragičnog moždanog udara i tromboze mezenterične ili retinalne arterije (1).

## **Oralna hormonska kontracepcija i venska tromboembolija**

Venska tromboembolija koja obuhvaća pojavu DVT, PE te tromboze nekih drugih vena kao što su mezenterične, hepatične, retinalne, ali i trombozu cerebralnih sinusa rijetka je u općoj populaciji. Učestalost joj raste s dobi, od 1 na 100 000 godišnje u dječjoj dobi na 1% u starijoj dobi. U žena u dobi od 15 do 49 godina učestalost je 21 na 100 000 žena godišnje. U trudnoći, antenatalno, rizik od nastanka DVT je 61 na 100 000 žena u dobi ispod 35 godina, odnosno 121 na 100 000 godišnje kod žena u dobi iznad 35 godina. Nakon poroda rizik raste. Od onih koje imaju DVT 1-2% će umrijeti, najčešće zbog plućne embolije. Faktori rizika za razvoj VTE u žena su stečeni i nasljedni. Nasljedni faktori su deficit inhibitora koagulacije, antitrombina III, proteina S i C te funkcionalna abnormalnost antikoagulantna proteina C, posljedica mutacije faktora V, Leiden. Najčešći oblik VTE je zbog mutacije faktora V, Leiden i mutacije gena za protrombin. Nasljedna rezistencija aktivacije proteina C nađena je u oko 50% slučajeva obiteljske VTE, a u gotovo svim slučajevima uzrok je mutacija faktora V, Leiden. Mutacija faktora V, Leiden nađena je u 30% svih osoba s venskom tromboembolijom. Heterozigoti s mutacijom faktora V, Leiden imaju osam puta povećan rizik za VTE, a homozigoti čak 80 puta. Stečeni faktori rizika za razvoj VTE u žena su imobilizacija, kirurški zahvati, trauma, debljina, trudnoća i puerperij, dugotrajna putovanja zrakoplovom, pušenje cigareta, ali i uzimanje OHK. Uvijek treba misliti na multifaktorijske uzroke koji povisuju rizik od nastanka VTE, odnosno njihov sinergistički učinak. Takav sinergistički učinak može se vidjeti u korisnicima OHK koje imaju mutaciju faktora V, Leiden. Žene koje su korisnice OHK, a nemaju spomenutu mutaciju, imaju rizik za VTE 30 na 100 000 godišnje. Rizik za nosioce mutanta koje ne uzimaju OHK je 57 na 100 000 žena godišnje. No, u žena koje su nosioci mutanta, a uzimaju OHK, rizik za VTE raste na 285 na 100 000 žena godišnje.

Pregled novije literature o riziku za pojavu VTE u korisnicima OHK samo potvrđuje prethodne stavove.

## **Oralna hormonska kontracepcija i arterijska tromboza**

Veliki broj studija je potvrdilo da osobe s povećanom razinom i nepovoljnim odnosom lipida i lipoproteina u serumu imaju povišen rizik od pojave infarkta miokarda i moždanog udara. Stoga je posebno zanimljivo bilo spoznati učinak oralnih hormonskih kontraceptiva na razinu lipida i lipoproteina u korisnica OHK. Utvrđeno je da estrogenska komponenta sadržana u OHK uzrokuje porast razine lipoproteina visoke gustoće (HDL), pad razine lipoproteina niske gustoće (LDL) te porast razine ukupnog kolesterola i triglicerida u serumu. Gestageni sadržani u OHK uzrokuju pad razine HDL-a, porast razine LDL-a te pad ukupnog kolesterola i triglicerida. Pritom je važna doza estrogena te doza i vrsta gestagena u OHK.

Studije na eksperimentalnim životinjama su pokazale da estrogen štiti krvne žile od ateroskleroze, mehanizmom koji je neovisan o profilu lipida i lipoproteina u serumu.

S obzirom na to da je pojava moždanih ataka među mladim ženama nešto veća od pojave VTE i infarkta miokarda, uz mogući smrtni ishod ili invaliditet, moždani udar je najvažniji arterijski rizik uzimanja OHK.

Žene koje puše duhan imaju 3-4 puta povišen relativni rizik za pojavu infarkta i moždanog udara u odnosu na nepušačice. Pušenje duhana povisuje razinu tromoksana, koji je jaki vazokonstriktor, a povisuje i agregaciju trombocita. Pušačicama duhana mlađima od 35 godina koje puše manje od 10 – 15 cigareta dnevno mogu se prepisati OHK jer je u toj dobi učestalost pojave infarkta miokarda i moždanog udara rijetka, ali u dobi iznad 35 godina pušačicama ne treba prepisivati oralnu hormonsku kontracepciju (1).

### **1.9. Oralna hormonska kontracepcija u posebnim stanjima**

Danas postoji mnogo različitih kontracepcijskih preparata koji nude širok izbor doza i koncentracija estrogena i različitih gestagena. To nadležnim liječnicima omogućuje prilagođavanje terapije pojedinoj pacijentici i njezinim potrebama.

## **Oralna hormonska kontracepcija u adolescenciji**

Adolescentice su fertile i trudnoća u adolescentica je veliki javnozdravstveni problem u cijelom svijetu. Trudnoće u adolescenciji se događaju čak i uz upotrebu kontracepcije (27% djevojaka koje koriste kontracepciju ostat će trudne), što sugerira da se adolescentice mora dodatno educirati o primjerenim načinima korištenja kontracepcije.

Oralna hormonska kontracepcija najpopularniji je način kontracepcijske zaštite među adolescenticama. Niskodozirani OHK (20 – 30 mcg) pravi je izbor za prvu liniju terapije.

Pregled prije početka uzimanja OHK nije potreban ako je djevojka zdrava. Preporučuje se učiniti Papanicolau test najkasnije tri godine od početka spolne aktivnosti, a redovito, osobito kod promjene partnera, i cervikalne briseve na spolno prenosive bolesti.

Kontraindikacije za uzimanje OHK u adolescentica iste su i kod žena generativne dobi (1).

## **Oralna hormonska kontracepcija u hiperandrogenim stanjima**

Povremeno ćemo imati pacijenticu koja će se požaliti na akne, hirsutizam, androgenu alopeciju, pretilost i neredovite cikluse. Ta pacijentica će najvjerojatnije imati PCOS ili sličan endokrinološki problem. Takvoj pacijentici je povišen rizik za pojavu metaboličkog sindroma, dijabetesa melitusa, hipertenzije i karcinoma endometrija poslije u životu te joj je potrebno savjetovanje kako ove rizike smanjiti na najmanju moguću mjeru.

Smatra se da svaka žena s kliničkim ili biokemijskim pokazateljima PCOS-a treba koristiti kontracepciju 5 – 10 godina svog života. Katkad se ova preporuka teže impementira jer žene s PCOS-om znaju imati i hipertenziju pa upotreba kontraceptiva treba biti pod strožim nadzorom.

Niskodozirana OHK uz neke gestagene nema nikakav učinak na metabolizam glukoze. Bez obzira na to što OHK vjerojatno dovodi do poremećaja metabolizma

glukoze u žena s PCOS-om, to svejedno ne dovodi do povećanja broja žena s manifestnim dijabetesom tijekom uzimanja kontraceptiva. U žena s povišenim rizikom za dijabetes uz OHK može se dodati i metformin jer će dodatno smanjiti indeks slobodnih androgena u odnosu prema skupini koja koristi samo kontraceptive (8).

Smatra se da žene s PCOS-om češće obolijevaju od karcinoma endometrija zbog dugotrajnog djelovanja neoponiranih estrogena na endometrij. OHK smanjuje taj rizik koji se dodatno smanjuje produljenjem godina uzimanja. I neko vrijeme nakon prestanka uzimanja OHK taj rizik ostaje smanjen.

Kontraceptivi koji sadrže gestagene treće generacije koji su neandrogeni, ili drospirenon i iproteron koji su antiandrogeni, pravi su izbor za ovu skupinu žena.

Cochraova analiza iz 2007.godine, o efektu OHK na akne, demonstrirala je da su svi takvi analizirani kontraceptivi bili bolji od placeba u smanjivanju broja lezija, stupnja promjena i ženinog zadovoljstva terapijom (9).

Zato dobiti kontracepcije (regulacija ciklusa, prevencija i liječenje hiperandrogenizma, prevencija endometrijskog karcinoma) daleko nadmašuju rizike u dobro odabраних pacijentica s PCOS-om.

### **Oralna hormonska kontracepcija u perimenopauzi**

Iako fertilnost s godinama pada, žena u 40-im godinama života može ostati trudna. Oko 50% trudnoća u tim godinama je neželjeno i oko 2/3 završi namjernim pobačajem (10). Rizik za karcinom dojke u žena koje nakon 40-te koriste OHK nije povećan i ne postoje promjene koagulacijskih faktora. Nenormalna krvarenja u perimenopauzi uzrokovana anovulacijom, osobito u pretilih žena, su rizični faktor za razvoj patologije i karcinoma endometrija. Ako žena u 40-im godinama nema simptoma menopauze, nenormalna krvarenja se mnogo bolje liječe oralnom hormonskom kontracepcijom nego hormonskim nadomjesnim liječenjem, koje će izložiti endometrij dodatnim estrogenima i koje ne štiti od trudnoće koja je u ovoj životnoj dobi još uvijek moguća.

U ranoj perimenopauzi neke od simptoma menopauze (neredovite menstruacije, vazomotorne tegobe, noćna znojenja) dodatni estrogeni iz OHK držat će pod kontrolom. Simptomi su uzrokovani smanjenom endogenom proizvodnjom estrogena, a OHK



sadrži dozu ekvivalentnu 4 – 10 puta jačoj od one koja se nađe u hormonskoj nadomjesnoj terapiji. Razlog tomu jest što se etinil estradiol ne metabolizira u jetri, što rezultira visokom razinom estrogena u krvi. Zato se u ranojperimenopauzi zdravim ženama može prepisati vrlo nisko ili niskodozirana OHK.

Preporučuje se ženi koja je ona OHK jednom na godinu nakon pedesete godine života provjeriti vrijednost FSH (šestog dana stanke od OHK, kada vrijednost steroida dovoljno padne da omogući rast FSH), i ako je vrijednost veća od 20 IU/L, smatra se da je ušla u menopauzu. Također, ako pacijentica u razdoblju od sedam dana stanke od kontraceptiva ima vazomotorne tegobe, menopauza je najvjerojatnije nastupila i postoji potreba za hormonskim nadomjesnim liječenjem, ne više za kontracepcijom (11).

### 1.10. Nuspojave oralne hormonske kontracepcije

Kao što je već rečeno, nuspojave oralne hormonske kontracepcije vrlo su rijedak razlog nepravilnog korištenja ove kontracepcijske metode, ali su glavni razlog prestanka njezinog korištenja. Prema različitim studijama, većina žena, njih između 60 i 70%, nema nikakve nuspojave. U većine preostalih 30% nuspojave su minorne i zapravo ne bi trebale biti razlogom odustajanja (tablica).

**Tablica 1. Nuspojave oralne hormonske kontracepcije**

Nuspojave	%
Intermenstrualna krvarenja	15 – 25
Glavobolje	6 – 12
Mastalgija	4.8 – 9.2
Akne	5 – 6
Edemi	0.8 – 2.6
Mučnina	3 – 4
Povraćanje	1.2 – 2.1
Vrtoglavica	1 – 2.5
Nervoza	1 – 3.6
Depresija	1 – 2
Promjene raspoloženja	1 – 4.7

## 1.11. Kontraindikacije za primjenu oralne hormonske kontracepcije

**Apsolutne kontraindikacije:** tromboflebitis ili tromboembolijski poremećaji (prisutni ili preboljeli, obiteljska anamneza najbližih rođaka); cerebrovaskularne bolesti i bolesti koronarnih krvnih žila (prisutne ili preboljele, prisutni čimbenici rizika za te bolesti); dijagnosticiran ili sumnja na karcinom dojke; karcinom endometrija ili koji drugi o estrogenu ovisan tumor; nerazjašnjeno krvarenje iz genitalnih organa; bolesti jetre: akutni hepatitis (do normalizacije funkcionalnih jetrenih testova), kolestatska žutica u trudnoći ili žutica kod prijašnje uporabe OHK, hepatocelularni adenom i karcinom jetre, dekompenzirana ciroza jetre; trudnoća i moguća trudnoća; preosjetljivost na sastojke kontraceptivnog preparata; dojenje kraće od šest tjedana nakon porođaja; pušačice starije od 35 godina (više od 20 cigareta na dan); povišeni krvni tlak (160/100 mmHg); glavobolje s fokalnim neurološkim simptomima; predviđen veći operativni zahvat koji zahtijeva dulju imobilizaciju; dekompenzirane srčane greške; šećerna bolest s vaskularnim komplikacijama ili trajanje bolesti dulje od 20 godina.

**Relativne kontraindikacije (zahtijevaju dobru kliničku procjenu i pisani pristanak korisnice):** puerperij kraći od tri tjedna; nerazjašnjeno genitalno krvarenje; pušačice starije od 35 godina (manje od 20 cigareta na dan); preboljeli karcinom dojke bez recidiva zadnjih pet godina; interakcija s drugim lijekovima; žučni kamenci (bolest žučnjaka).

**Prednosti OHK nadilaze moguće rizike:** jake glavobolje nakon početka uzimanja OHK; diabetes mellitus (bez komplikacija); veći kirurški zahvat bez produljene imobilizacije; srpasta anemija; povišeni krvni tlak od 140/100 do 159/109 mmHg; nerazjašnjen tumor dojke; karcinom cerviksa; starost veća od 50 godina; obiteljska anamneza dislipidemije i srčanog infarkta u mlađoj životnoj dobi bližih rođaka; kod otežanog „compliance“ (mentalne retardacije, psihijatrijskih bolesti).

**Upotrebu OHK ne bi trebalo ograničiti:** puerperij 21 dan i dulje (ako žena ne doji jer OHK suprimira laktaciju); nakon pobačaja (prvi i drugi trimestar); anamneza gestacijskog dijabetesa; varikozne vene; blage glavobolje; nepravilni menstrualni ciklusi bez anemije; preboljela ili postojeća zdjelična upalna bolest; preboljela ili postojeća spolno prenosiva bolest; vaginitis bez purulentnog cervicitisa; povećan rizik

za spolno prenosive bolesi; HIV pozitivan ili visoki rizik za AIDS; benigni tumori dojke; obiteljska anamneza karcinoma dojke, ovarija i endometrija; pozitivni markeri na hepatitis (s urednim jetrenim testovima); miom uterusa; ranija izvanmaternična trudnoća; pretjerana debljina-obesitas.

## **2. CILJ**

Cilj ovog rada je prikazati rizike i dobrobiti korištenja oralne hormonske kontracepcije. Objasniti kada i kome se pilule trebaju prepisivati te u kojim dozama. Također, ima puno mitova i zablude koji unose pomutnju i ljujaju povjerenje u pilule, a objašnjeni su u ovom radu. Prikazana je i povijest nastanka oralne hormonske kontracepcije kao i njihovo usavršavanje tijekom povijesti.

## **3. RASPRAVA**

### **3.1. Priprema i kontrole korisnica oralne hormonske kontracepcije**

#### **Priprema i kontrole**

Oralna hormonska kontracepcija idealna je ako su žene zdrave i nemaju ozbiljnijih rizika za zdravlje. Zato je najvažnije pacijentici u pripremi posvetiti dovoljno vremena kako bismo podrobnom anamnezom utvrdili te činjenice i upozorili moguću korisnicu OHK na nuspojave. Uvijek je bolje pravodobno isključiti rizičnu ženu nego je uvesti u kontracepciju i poslije rješavati rizike i sumnje. Veliku većinu pacijentica koje su u pojačanom riziku otkrit ćemo samo anamnezom. Takvim postupkom povisit ćemo suradljivost korisnica, koja je posvuda preniska. Nadalje, liječnik treba biti dostupan pacijentici u prvim mjesecima primjene OHK jer su tada i najčešća odustajanja. Gotovo 80% svih nuspojava nastaje u prva tri mjeseca uzimanja OHK.

Nuspojave su glavni razlog (45%) za prekid i odustajanje od OHK. Zato je dužnost svakog liječnika koji se bavi planiranjem obitelji upozoriti i upoznati pacijenticu s vrstom nuspojava, kada su one bezazlene i kako ih treba tretirati. Principi pripreme pacijentice za korištenje pilula su:

#### Utvrđiti rizike

- Obiteljski rizici: kardiovaskularne bolesti i događaji, dislipidemija, rizik za rak, šećerna bolest
- Osobni rizici: dob, pušenje, venske tromboemolije, infarkt miokarda i moždani udar, teška hipertenzija, uznapredovali dijabetes, teže oštećenje jetre, uznapredovali LE, bolesti žučnjaka, visoki trigliceridi, migrena s aurom

#### Uzimanje lijekova

- Utvrđiti one lijekove koji utječu na OHK

#### Opći pregled

- Tjelesna težina, BMI, znakovi hiperandrogenizma, krvni tlak

## Ginekološka anamneza

- Menstruacijski ciklus, oligomenoreje, obilnost menstruacija, neuredna krvarenja, problemi s ciklusom, funkcionalne ciste, operacije, trudnoće, spolni život, upale, prijašnji PAPA nalazi, HPV tipizacija, miomi, endometrioza.

Iz nabrojenog se vidi da je za prvi razgovor i pregled nužno potencijalnoj korisnici pilula posvetiti 20 do 30 minuta. Kada se takvom obradom utvrdi da žena nije u povišenom riziku za spomenute bolesti, nije potrebna daljnja obrada niti laboratorijski testovi (12).

Utvrđeni rizici zahtijevaju daljnje tumačenje mogućeg dodatnog učinka oralnih kontraceptiva. OHK može imati zaštitni, terapijski učinak na neke bolesti i stanja, a rijetko može dodatno povisiti rizike. U manjem broju pacijentica oprezni kliničar predložit će i proširenu obradu:

- Testovi jetrene funkcije
- Funkcija bubrega
- Testovi koagulacije
- Mikrobiološke analize
- HPV tipizacija
- Tolerancija glukoze
- Lipidogram
- Funkcija štitnjače (ako je bila poremećena)
- Funkcija nadbubrežne žlijezde (ako je bila poremećena)

Iscrpnom anamnezom, pregledom i obradom utvrdili smo zdravstveno stanje pacijentice, kronične bolesti, rizike i zahtjeve žene te što one očekuju od oralne hormonske kontracepcije. Za svaku ponaosob, individualizirano se predlaže i zajednički donosi odluka o korištenju kontraceptiva.

Valja napomenuti da je katkad i kod rizičnih pacijentica trudnoća veći rizik za zdravlje od hormonske kontracepcije.

Prije početka primjene oralnih kontraceptiva nužno je svaku, a posebno mladu pacijenticu, upozoriti na moguće nuspojave i poteškoće koje može očekivati –

intermenstruacijska krvarenja, mastodinija, mučnine, glavobolje, smanjen libido, zaboravljene pilule.

Redovite kontrole pacijetice koje su započele OHK obvezne su za 3, 6 i 12 mjeseci. Poslije se obavljaju jednom na godinu. Kontrole uključuju razgovor, mjerenje krvnog tlaka, tjelesne težine, a rjeđe i laboratorijske pretrage. Laboratorijske pretrage potrebne su samo onda ako otprije znamo za rizike ili su se oni u međuvremenu pokazali.

Većina bezazlenih nuspojava brzo spontano nestaje. Katkad je potrebno intervenirati promjenom doze OHK ili zamjenom preparata. Zato je važno poznavati sastav i svojstva svake vrste pilula koje su nam dostupne. Pritom vodimo računa o nuspojavama estrogena ili gestagena. Smetnje su najčešće u sedmodnevnoj stanci uzimanja pilula. Tada možemo produljiti uzimanje tableta.

Nuspojave su ovisne o dozi estrogena i vrsti gestagena, što je prethodno već više puta objašnjeno. Svaka žena različito reagira, a katkad se smetnje razlikuju od ciklusa do ciklusa. Najvažnije je otkloniti nepotreban strah od banalnih i prolaznih nuspojava.

Kada OHK znatnije pojačava prijašnje tegobe i rizike, kao što su hipertenzija, migrene, glavobolje, dislipidemija, inzulinska rezistencija ili trombogeneza, tada prekidamo hormonsku kontracepciju.

U svim ostalim situacijama OHK se nastavlja i nisu potrebne stanke ili odmori od uzimanja pilula. Oni ne donose dobrobit, a u tim stankama česte su trudnoće.

Kao što je već navedeno, OHK je idealana kontraceptiv za mlađe zdrave žene, kakvih je više od 98%. Ipak od pilula u 6 mjeseci odustane 25 do 30% korisnica, a za 12 mjeseci njih čak 50%. Osim straha i nuspojava, razlozi za prekid OHK su i nekvalitetan odnos liječnika prema korisnicama.

### **Oralna hormonska kontracepcija i reprodukcija. Hormonska kontracepcija u ranoj trudnoći**

Teratogeni učinak nekog lijeka moguć je samo u doba organogeneze, znači između 5. i 10. tjedna amenoreje (3. – 8. tjedan trudnoće).

Nisu potvrđene ranije studije koje su izvještavale o većoj učestalosti kongenitalnih malformacija kada žene u trudnoći uzimaju OHK. Reanalize i metaanalize u posljednjih 20 godina utvrdile su da OHK nije povezan s većom učestalošću: hipospodija, anomalija šaka i ruku, defekata neuralne cijevi ili kromosomskih anomalija (13). Ni kontraceptivi visoke doze ne dovode do virilizacije. Također je potvrđeno da niti jedna vrsta pilula u trudnoći ne inducira VACTERL kompleks (anomalije vertebre, anusa, kardijalne, traheozofagealne ili ekstremiteta – limb)

### **Plodnost nakon prekida oralne hormonske kontracepcije**

Sve pouzdane kontracepcijske metode nakon prekida blago odgađaju kasniju željenu plodnost. Jednogodišnja subfertilnost postoji u 20% pacijentica nakon prekida hormonskih kontraceptiva. Odgađanje prve trudnoće nakon OHK najizraženije je u nulipara i ranije neplodnih žena. Prijašnje korisnice OHK imaju nižu plodnost u prva tri mjeseca nakon prekida. Za dvije godine postigne se potpuna plodnost te više od 90% žena zanese i rodi. Sasvim slično je i sa ženama koje su koristile uterini uložak ili su bez kontracepcije (14).

Ranije korištenje hormonskih kontraceptiva ne samo da nije povezano s neplodnošću već dokazano čuva reproduktivno zdravlje i kasniju plodnost.

Oralna hormonska kontracepcija ne povisuje nikakve rizike u kasnijoj reprodukciji. Učestalost spontanih pobačaja i mrtvorodenosti nešto je niža nego u pasivnoj populaciji. Također pilule ne utječu na abnormalnost djece, tjelesnu težinu i inteligenciju. Dugotrajna OHK poslije povisuje mogućnost za dvojajčane blizance (1.6%).

### **Dojenje i hormonska kontracepcija**

Oralna hormonska kontracepcija utječe na kvalitetu i trajanje dojenja. U mlijeko prelaze steroidi iz pilula, uglavnom gestageni. Žene koje uzimaju OHK doje 1 do 2 mjeseca kraće, ali djeca nemaju nikakav razvojni hendikep.

Potpuna zaštita od trudnoće uz dojenje traje oko 10 tjedana nakon poroda. Žene koje ne doje dobit će prvu postpartalnu menstruaciju za 40 do 50 dana. Kada žena želi oralnu



hormonsku kontracepciju nakon porođaja, može je započeti za tri tjedna (bez dojenja) ili za tri mjeseca (uz dojenje).

Nakon prekida trudnoće kraće od 12 tjedana OHK se može započeti odmah. Prekid uznapredovale trudnoće (>12 tjedana) nosi blagi rizik za VTE te se pilule započinju uzimati za 2 do 3 tjedna (1).

## 4. ZAKLJUČAK

Oralna hormonska kontracepcija u uporabi je više od 50 godina te je najpopularnija reverzibilna kontracepcijska metoda. Oralni hormonski kontraceptivi potiskuju lučenje gonadotropin oslobađajućeg hormona i time sprječavaju sazrijevanje folikula i ovulaciju.

Da bi oralna hormonska kontracepcija bila što sigurnija za zdravlje žena, vrlo je važno procijeniti kod kojih se stanja i bolesti ta terapije smije i može primijeniti, a kod kojih je kontraindicirana. Kontraceptivi imaju učinak na kardiovaskularni i hemostatski sustav, kao i na lipidni status i metabolizam ugljikohidrata. U prisustvu određenih čimbenika rizika, oni značajno povećavaju vjerojatnost od kardiovaskularnih bolesti i tromboembolije, rizik od razvoja karcinoma vrata maternice i dojke. Oralni hormonski kontraceptivi ulaze u interakcije s brojnim lijekovima. Inetrakcijom oralnih hormonskih kontraceptiva s drugim lijekovima može doći do povećanja ili smanjenja djelovanja kontraceptiva ili lijeka koji ulazi u interakciju. Konačni rezultat ovisi o tipu interakcije, ali i o individualnim varijabilnostima svakog pojedinca. Interakcije lijekova mogu rezultirati farmakodinamike i farmakokinetike. Pad učinkovitosti može biti opasan baš kod antibiotika, antiepileptika, antivirotika i antifungalnih lijekova koji značajno smanjuje koncentraciju oralnih hormonskih kontraceptiva, a imaju i teratogen učinak. Antibiotici širokog spektra osim smanjivanjem koncentracije indukcijom enzima djeluju i na mikrofloru crijevnog trakta te tako ometaju enterohepatičku cirkulaciju. Zato je ipak poželjno preporučiti ženama korištenje dodatne ili druge kontracepcije.

## 5. SAŽETAK

Oralni hormonski kontraceptivi su najčešće korištena metoda kontracepcije u velikim zapadnoeuropskim državama.

Brojne studije su pokazale da stupanj korištenja oralnih kontraceptiva ovisi o ekonomskom razvoju, stupnju obrazovanja, sociokulturalnim, političkim, institucionalnim i individualnim faktorima.

Mišljenja žena o oralnim kontraceptivima često su u suprotnosti sa stručnim spoznajama. Zbog nedovoljne informiranosti i neprimjerene edukacije nastale su brojne zablude kao što je sumnja u protektivni učinak na genitalne organe. Znatnim protektivnim učinkom na genitalne organe, oralna hormonska kontracepcija čuva reproduksijsko zdravlje. Također, pilule su prvi izbor za liječenje menoragija, dismenoreja i psihosomatskih problema u ciklusu.

Oralna hormonska kontracepcija ne hendikepira kasnije reprodukciju i ne utječe na razvoj djece.

Važno je mlade žene upozoriti na nuspojave kao što su intermenstruacijska krvarenja, mastodinije i mučnine.

## **6. SUMMARY**

Oral hormonal contraceptives are the most commonly used method of contraception in major Western European countries.

Numerous studies have shown that the degree of use of oral contraceptives depends on economic development, education, political, institutional and individual factors.

The opinions of women on oral contraceptives are often in conflict with expert knowledge. Due to lack of information and inadequate training were created numerous misconceptions as suspects in the protective effect of the genital organs. Significant protective effect on the genitals, oral hormonal contraception keeps reproductive health. Also, the pills are the first choice for the treatment of menorrhagia, dysmenorrhea, and certain problems of the cycle.

Oral hormonal contraception does not handicap later playback and does not affect the development of children.

It is important to warn young women to side effects such as intermenstrual bleeding, mastodynia and nausea.

## 7. LITERATURA

1. Šimunić V. i sur. Dobrobiti i rizivi oralne hormonske kontracepcije Fotosoft Zagreb; 2008.
2. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC et al. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65:503-509
3. Šimunić V, Jeren L. Plodnost žene i čimbenici koji je oštećuju. U: Šimunić V i sur. Kontracepcija i reprodukcijsko zdravlje. Zagreb, Fotosoft 2002:17-28
4. Kaunitz AM. Combination oral contraceptives. *Contemp Clin Gynecol Obstet* 2001; 1:149-166
5. Fisher WA, Boroditsky R, Bridges ML The 1998 Canadian contraceptive study. *Can J Hum Sex.* 1999; 8(3):161-216
6. Guilleband J: Combined oral contraception. U: Glasier A, Gebbie A, ur. *Handbook of Family Planning and Reproductive Healthcare*, 4th ed. London, UK:Churchill Livingstone 2000;29-76.
7. Hannaford PC, Kay CR, Vessey MP i sur. Combined oral contraceptives and liver disease. *Contraception* 1997;55;145.
8. Haakova L, Cibula D, Rezabek K, Hill M, Fanta M, Zivny J. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod.* 2003 Jul;18(7):1438-41.
9. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD004425
10. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Oral contraception. In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Sixth Edition. Lippincott Williams & Wilkins 1999.
11. Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect* 30:24, 1998.
12. Speroff L, Darney PD. *A Clinical Guide for Contraception* 4th edition, Lippincott, Philadelphia, 2005.
13. Brachen MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring. *Obstet Gyn:*76:552, 1990
14. Brachen MB et al. Contraception delay after oral contraceptive use: the effect of estrogen dose. *Fertil Steril*,53:21, 1995.

## 8. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI:

**Ime i prezime:** Josipa Šiško Božiković

**Datum i mjesto rođenja:** 05.06.1985., Split

**Adresa:** Grljevačka 14, Podstrana

**Mobitel:** 095/ 905 8235

**e-mail:** josipasiskobozikovic@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

**2012. – 2015.** Sveučilište u Splitu, Odjel zdravstvenih studija, smjer: Primaljstvo

**2000. – 2004.** Srednja škola; Zdravstvena škola Split; smjer: Primaljstvo

**1992. – 2000.** Osnovna škola Stobreč

### VJEŠTINE:

**Rad na računalu:** Aktivno koristi računalo, poznaje rad na MS Office paketu

**Strani jezici:** Engleski, pasivno u govoru i pismu