

# Primjena oralne hormonske kontracepcije: opservacijsko istraživanje na uzorku pacijenata "Ljekarne Križevci"

---

Špoljar, Sandra

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:540803>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET  
ZAGREB

Sandra Špoljar

PRIMJENA ORALNE HORMONSKE KONTRACEPCIJE:  
OPSERVACIJSKO ISTRAŽIVANJE NA UZORKU  
PACIJENTICA  
"LJEKARNE KRIŽEVCI"

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

Poslijediplomski specijalistički studij: „Klinička farmacija“

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky

Specijalistički rad obranjen je dana 18.03.2019. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca
2. izv.prof.dr.sc. Lidija Bach-Rojecky
3. dr.sc. Alan Šerman, znanstveni suradnik

Rad ima 97 listova.

## **Predgovor**

Ovaj rad, izrađen pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky, predan je na ocjenu Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u svrhu stjecanja zvanja sveučilišne magistre kliničke farmacije.

U ovom radu provest će se opservacijsko istraživanje na pacijenticama Ljekarne Križevci (ukupno 50). Za potrebe rada kreiran je anketni upitnik kojim su se bilježili i ispitivali: anamneza pacijentice, potencijalni rizici za primjenu oralnih hormonskih kontraceptiva, korišteni lijekovi iz skupine oralnih hormonskih kontraceptiva, dužina i razlozi uzimanja, primijećene nuspojave, ostala terapija, potencijalne interakcije, suradljivost, te osobni stavovi. Od pacijentica će se zatražiti informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na ukazanom povjerenju, usmjeravanju i korisnim savjetima tijekom izrade specijalističkog rada.

Od srca hvala mojoj obitelji, dečku i prijateljicama na podršci i motivaciji u teškim trenucima.

## **Sažetak**

**Uvod:** Oralna hormonska kontracepcija (OHK) koristi se prvenstveno za sprječavanje trudnoće, ali i za regulaciju ili uklanjanje određenih zdravstvenih problema.

Primjena OHK može uzrokovati brojne nuspojave te povećati rizike od različitih po život opasnih stanja. Kako bi se svakoj pacijentici omogućila sigurna primjena OHK, potrebno je prije propisivanja procijeniti je li primjena opravdana s obzirom na faktore rizika te napraviti plan praćenja rizika i procjene sigurnosti. Uz OHK također se ponekad primjenjuju lijekovi koji mogu smanjiti njihov kontraceptivni učinak, stoga su potrebne dodatne mjere opreza i praćenje pacijentica nakon što im se propiše OHK.

**Cilj:** Cilj ovog rada je ispitati primjenu OHK na uzorku pacijentica "Ljekarne Križevci" kako bi se dobili podaci o vrsti hormona koji se najčešće koriste, razlozima primjene, potencijalnim rizicima, nuspojavama, interakcijama, suradljivosti te osobnim stavovima pacijentica o terapiji.

**Metode/ispitanici:** Opsevacijsko istraživanje u ovom radu provedeno je na uzorku od 50 pacijentica "Ljekarne Križevci" koje su u razdoblju u kojem se istraživanje provodilo (lipanj 2017. - rujanj 2017.) preuzimale OHK. Za potrebe rada kreiran je anketni upitnik kojim su se bilježili i ispitivali: anamneza pacijentice, potencijalni rizici za primjenu oralnih hormonskih kontraceptiva, korišteni lijekovi iz skupine oralnih hormonskih kontraceptiva, dužina i razlozi uzimanja, primijećene nuspojave, ostala terapija, potencijalne interakcije, suradljivost, te osobni stavovi. Istraživanje je odobreno od Povjerenstva za etičnost esperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

**Rezultati:** Od ukupno 50 ispitanica, 24 pripada dobnoj skupini od 18 do 30 godina, a 26 dobnoj skupini od 30 do 40 godina. Najveći broj ispitanica uzima OHK 1-5 godina (24 ispitanice), a 8 ih

uzima OHK duže od 5 godina. Oko polovine ispitanica, njih 24 OHK uzimaju kako bi regulirale neki drugi zdravstveni problem, najčešće bolne/neredovite cikluse, obilna krvarenja, akne te sindrom policističnih jajnika.

Većina ispitanica, njih 33 primijetilo je neku od nuspojava, a najčešće su napetost/osjetljivost dojki, povećanje tjelesne težine, psihičke promjene i češće glavobolje/migrene.

Iz podataka prikupljenih u ovom istraživanju saznaje se da 34 ispitanice zaborave uzeti pilulu, a samo manji broj, njih 10 zatražio je stručnu pomoć kako postupiti u takvoj situaciji.

11 ispitanica smatra da nisu dobile sve potrebne informacije/upozorenja od liječnika prije nego su počele primjenjivati OHK. Isto tako, petina ispitanica smatra da nisu bile dovoljno informirane o potencijalnim rizicima/nuspojavama od strane ginekologa/drugog liječnika.

**Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je primjenu OHK potrebno dodatno pratiti. Istraživanje korištenja OHK te analiza potencijalnih rizika, nuspojava i interakcija u funkciji je povećanja sigurnosti pacijentica, kao i podizanja svijesti o boljoj kontroli propisivanja i primjene ovih lijekova. Pri tome je uloga ljekarnika kao zdravstvenih djelatnika koji izdaju lijekove, savjetuju pacijente i prate terapiju od iznimne važnosti. Premda se radi o malom uzorku, slična istraživanja na velikom broju ispitanika potrebno je napraviti na nacionalnoj razini kako bi se dobili relevantni podaci o primjeni OHK među ženskom populacijom te pokrenula rasprava i poduzele dodatne mjere kako bi se rizici njihove primjene sveli na najmanju moguću mjeru.

## Summary

**Introduction:** Oral hormonal contraception is mainly used to prevent pregnancy, but also can be used for non-contraceptive medical purposes to address certain issues.

In order to ensure to each patient safe utilization, before prescribing, it is necessary to evaluate if the utilization is justified according to risk factors.

Using of oral hormonal contraception can lead to particular side effects. In addition, oral hormonal contraceptives and drugs which can decrease their contraceptive effect are often combined together. According to that, it is necessary to organize additional precautions and patient monitoring after drug prescription.

**Objectives:** The goal of this thesis is to examine the use of oral hormonal contraception on the sample of patients from the “Pharmacy Križevci“ to gather data about type of OHC, potential risk factors, indications, side effects, interactions, compliance and patient's personal standings.

**Methods/respondents:** Observational research in this study was conducted on a sample of 50 patients from the “Pharmacy Križevci“ who were administered therapy, which included oral hormonal contraceptives, in the period from June till September 2017. for the purpose of this study questionnaire was created to examine: anamnestic information, potential risk factors, type of oral hormonal contraceptives, length and indications for taking oral hormonal contraceptives, observed side effects, other therapy, potential interactions, compliance and patient's personal standings.

**Results:** From total of 50 respondents, 24 of them are 18 to 35 years old, while 26 respondents belonged in age groups 30 to 40 years.

Most commonly used oral hormonal contraceptives are Lindynette 25 (18 %), Logest (16 %) and Yaz (12 %).

Most of the respondents uses oral hormonal contraceptives in time period from 1 to 5 years, then less than 1 year (18 respondents), and 8 respondents uses oral hormonal contraception for more than five years.

Aproximately half respondents (48 %) use oral hormonal contraception for non-contraceptive medical purposes, most commonly painful/irregular menstrual cycle, abundant bleeding, acne and polycystic ovary syndrome.

Most of the respondents, them 66 %, noticed some of the side effects of oral hormonal contraception, and the most common are breast tenderness, gaining weight, psychic behaviour changes and frequently migraines/headaches.

Data gathered in this research showed that 34 respondents forget to take a pill, and just minority of respondents (20 %) requested additional professional medical assistance in order how to act in this situation.

11 respondents consider that they did not receive all necessary information/warnings from their doctor before they started to use oral hormonal contraception. One fifth of respondents consider that they did not recieve enough information about potential risks/side effects from their gynecologist/other doctor.

**Conclusion:** The results of this research are showing that using oral hormonal contraception needs additional monitoring. Research of using oral hormonal contraceptives and analysis of potential risks, side effects and interactions has a function to improve pacient's safety, and also to improve conciousness about better regulation of prescribing and drug administration.



The pharmacist role as a health worker in dispensing medications is taking a great role in patient consultations and therapy monitoring is of a great importance. Considering the fact this study was conducted on a small sample, similar studies with a larger sample should be conducted on a national level in order to start debate and gather relevant data about using oral hormonal contraception.

# 1 Sadržaj

1. Uvod i pregled područja istraživanja .....	1
1.1. Povijest oralne hormonske kontracepcije.....	1
1.2. Klasifikacija oralne hormonske kontracepcije .....	3
1.3. Sastav i oblik oralnih hormonskih kontraceptiva.....	4
1.3.1. Estrogena komponenta.....	6
1.3.2. Progestinska komponenta .....	10
1.4. Farmakološki učinci .....	14
1.4.1. Mehanizam djelovanja .....	14
1.4.2. Učinci na periferna tkiva i organe.....	15
1.5. Klinička primjena oralne hormonske kontracepcije.....	19
1.5.1. Zaštitni učinci oralne hormonske kontracepcije .....	20
1.5.2. Terapijski učinci oralne hormonske kontracepcije .....	20
1.6. Štetni učinci.....	22
1.6.1. Blagi štetni učinci .....	22
1.6.2. Umjereno teški štetni učinci oralne hormonske kontracepcije .....	23
1.6.3. Teški štetni učinci oralne hormonske kontracepcije.....	24
1.7. Kontraindikacije i mjere opreza .....	28
1.8. Interakcije oralnih kontraceptiva s drugim lijekovima .....	31
2. Cilj istraživanja .....	37

3.	Materijali i metode .....	39
4.	Rezultati i rasprava .....	40
4.1.	Podaci dobiveni iz anamneze pacijentica.....	43
4.2.	Podaci o nuspojavama .....	52
4.3.	Interakcije oralnih hormonskih kontraceptiva.....	60
4.4.	Suradljivost.....	62
4.5.	Osobni stavovi.....	63
4.6.	Uloga ljekarnika u kontroli racionalne primjene oralnih hormonskih kontraceptiva ....	66
5.	Zaključak.....	69
6.	Literatura.....	72
7.	Popis slika i tablica .....	79
8.	Dodatak .....	81
9.	ŽIVOTOPIS .....	87

# 1. Uvod i pregled područja istraživanja

## 1.1. Povijest oralne hormonske kontracepcije

Premda su 1897. godine Beard i 1898. godine Prenant prvi opazili da za vrijeme trudnoće nema ovulacije, a 1916. godine Hermann i Stein suprimirali ovulaciju u štakora lipidnim ekstraktom žutog tijela, 1921. godine Heberlandt, profesor fiziologije na Sveučilištu u Innsbrucku je bio prvi znanstvenik koji je predložio upotrebu hormona jajnika i posteljice za kontrolu rađanja. Doisy je 1929. godine izolirao estron, 1930. godine Marrian estriol, a 1935. godine McCorquodale estradiol. Kada su već prvi estrogeni bili izolirani, 1931. godine Haberlandt je predložio kontrolu rađanja privremenom hormonskom sterilizacijom. Poslije njegove smrti, njegovu je ideju u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 1936. godine preuzeo Kurzrok. Sturgis i Albright su 1940. godine uspješno uveli u upotrebu estrogene za inhibiciju ovulacije te kod liječenja dismenoreje. Nekoliko godina kasnije, 1945. godine Fuller i Albright su predložili upotrebu estrogena za kontracepciju. (1)

Razvojem Corner-Allenove bioanalize za progesteron potvrđena je njegova steroidna struktura. To je otkriće omogućilo izolaciju progesterona iz žutog tijela 1934. godine. Nekoliko godina kasnije, 1937. godine Makepeace je primjenom progesterona uspio postići inhibiciju ovulacije u zečica. No, unatoč svim prethodnim otkrićima koji su bili osnova za razvoj ideje o hormonskoj kontracepciji, teško da bi se taj san ostvario da kemičar Russel Marker nije pronašao jednostavan način za dobivanje velikih količina progesterona iz diosgenina, ekstrakta meksičke biljke dioscorea (*Dioscorea villosa*). To je omogućilo Pincusu 1965. godine da s visokim dozama oralno primijenjenog progesterona inhibira ovulaciju u žene. (2)

Daljnji bitan korak u razvoju hormonske kontracepcije učinili su kemičari pronašavši način za proizvodnju i dobivanje sintetskih steroida. Sve je počelo u Berlinu, u firmi Schering kada je grupa kemičara uvođenjem acetilenske grupe u poziciji  $17\alpha$ -estradiola i testosterona uspjela proizvesti

potentne oralno aktivne steroide. Ubrzo, 1944. godine, Ehrenstein je pronašao da, za razliku od progesterona, mješavina 19-norprogesterona pokazuje jaku aktivnost ako se primijeni oralno. Kada je 1950. godine Birch otkrio metodu za uklanjanje metilne grupe testosterona, bio je otvoren put za sintezu 19-norsteroida. Već 1951. godine Djerassi i suradnici su opisali sintezu noretisterona, a 1953. godine Colton noretinodrela. Gregory Pincus, koji je prethodno niz godina radio ispitivanja na eksperimentalnim životinjama, prvi je, zajedno sa Changom i Rockom, razvio oralnu hormonsku kontracepcijsku pilulu. U siječnju 1957. godine izvijestio je o odličnom kontracepcijskom učinku „Pincusove“ pilule tijekom ispitivanja na ženama u Puerto Ricu. Prva kombinirana oralna kontracepcijska pilula (OHK), Enovid<sup>®</sup> (sadržavala je 9,85 mg noretinodrela i 150 µg mestranola), odobrena je za upotrebu u SAD-u u studenom 1959. godine. (1,2)

Prvih godina upotrebe gotovo da se nije govorilo o nuspojavama, već samo o visokoj kontracepcijskoj učinkovitosti, unatoč, za današnje spoznaje, izuzetno visokim dozama steroida. San o potpunoj sigurnosti i neškodljivosti OHK prekinut je već 1961. godine kada je Jordan opisao slučaj plućne embolije u žene koja je uzimala Enovid<sup>®</sup>. U narednim godinama sve je više bilo izvještaja o štetnom utjecaju OHK na kardiovaskularni sustav, na veću učestalost venskih tromboembolija (VTE), moždanih udara i infarkta miokarda, posebno u nekih skupina žena. Taj povećani rizik od štetnih kardiovaskularnih događaja povezivao se s visokom dozom steroida u OHK, pogotovo estrogena. Tijekom daljnjeg razvoja OHK i različite vrste progestagena su povezivane s većim rizikom za arterijske bolesti, ali i VTE.

Zbog spomenutih opasnosti od visoke razine estrogena, kao i učinaka nekih starijih progestagena, tijekom razvoja OHK smanjena je doza estrogena, ali su uvedene i nove vrste i doze progestagena. Tako je samo najstarija, prva generacija OHK sadržavala 50 µg ili više etinil estadiola (EE) i derivate nortestosterona, noretisteron, noretinodrel, noretisteron acetat i etinodiol diacetat. Već 2. generacija OHK sadrži niže doze estrogena, manje od 50 µg EE, najčešće 30-35 µg, te uz već spomenute

progestagene, sadrži levonorgestrel koji je uveden u OHK krajem 1960-ih i derivate 17-acetoksiprogesterona (medroksirogesteronacetat, klormadinon acetat, ciproteron acetat i megestrol acetat). Te su komponente posebno značajne zbog njihovog antiandrogenog učinka. Kasnih 1980-ih uvedena je u upotrebu 3. generacija OHK koje sadrže još nižu dozu estrogene komponente, najčešće 20-30 µg EE, te 3. generaciju progestagena, gonanske derivate. To su norgestimat, desogestrel i gestoden. (1)

Veliku uzbunu među liječnicima i korisnicama OHK izazvala su 90.-tih godina događanja u Velikoj Britaniji, kada je *United Kingdom Committee of Safety of Medicine* objavio pismo upozorenja o povećanom riziku VTE u žena koje uzimaju 3. generaciju OHK, koje su sadržavale progestagene desogestrel i gestoden. Na tržištu su se pojavile sredinom 1980.-ih godina i bile su do tada iznimno popularne, s procjenom da ih je u to vrijeme koristilo oko 1,5 milijuna žena. Tada je prvi put sugerirano da progestagenska komponenta može povećati rizik od VTE, što se do tada uglavnom pripisivalo estrogenima te je preporučeno da se OHK koji sadrže navedene progestagene ne propisuju kao prva linija. Međutim, na temelju rezultata studija koje su uslijedile nakon toga, pokazano je da nema značajne razlike između 2. i 3. generacije progestagena u riziku od VTE, ali se naglasila potreba za procjenom rizičnih skupina korisnica i ukazalo na potrebu za kontinuiranim praćenjem primjene OHK. (3) (4) (5)

## **1.2. Klasifikacija oralne hormonske kontracepcije**

Oralni hormonski kontraceptivi (Tablica 1) prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji spadaju u glavnu anatomsku skupinu G – Lijekovi s učinkom na urogenitalni sustav i spolni hormoni, pod glavnom terapijskom skupinom G03 – Spolni hormoni i ostali lijekovi s učinkom na spolni sustav, te podskupinu G03A – Hormonski kontraceptivi za sustavnu primjenu. (6)

Tablica 1 Kombinacija progestagena i estrogema na tržištu u Republici Hrvatskoj 2018. godine (6)

Trgovački naziv®	Sastav	Doza
Belara	etinilestradiol + klormadinon	0,03 mg + 2 mg
Lindynette	etinilestradiol + gestoden	0,02 mg + 0,075 mg 0,03 mg + 0,075 mg
Logest	etinilestradiol + gestoden	0,02 mg + 0,075 mg
Novynette	etinilestradiol + dezogestrel	0,02 mg + 0,15 mg
Triquilar	etinilestradiol + levonorgestrel	smeđe 6 (0,03 mg + 0,05 mg) bijele 5 (0,04 mg + 0,075 mg) tamnožute 10 (0,03 mg + 0,125 mg)
Trinovum	etinilestradiol + noretisteron	bijele 7 (0,035 mg + 0,5 mg) ružičaste 7 (0,035 mg + 0,75 mg) narančaste 7 (0,035 mg + 1 mg)
Yasmin	etinilestradiol + drospirenon	0,03 mg + 3 mg
Adexa	etinilestradiol + levonorgestrel	0,03 mg + 0,15 mg
Naelia	etinilestradiol i gestoden	0,015 mg + 0,06 mg
Rosanne	etinilestradiol i noretisteron	0,03 mg + 3 mg
Rosanelle	etinilestradiol i drospirenon	0,02 mg + 3 mg
Softine	etinilestradiol i drospirenon	0,03 mg + 3 mg
Softinelle	etinilestradiol i drospirenon	0,02 mg + 3 mg
Palandra	etinilestradiol i drospirenon	0,03 mg + 3 mg
Yaz	etinilestradiol i drospirenon	0,02 mg + 3 mg
Yvon	etinilestradiol i gestoden	0,06 + 0,15 mg
Donella	etinilestradiol i dienogest	0,03 + 2 mg
Zoely	estradiol + nomegestrol	1,5 mg + 2,5 mg
Dienogest + etinilestradiol Pliva	etinilestradiol + dienogest	0,03 mg + 2 mg
Qlaira	estradiol + dienogest	Tamnožute 2 (3 mg estradiola) Crvene 5 (2 mg + 2 mg) Svijetložute 17 (2 mg + 3 mg) Tamnocrvene 2 (1 mg estradiola) Bijele 2 (placebo)
Estal	etinilestradiol i klormadinon	0,03 mg + 2 mg

### 1.3. Sastav i oblik oralnih hormonskih kontraceptiva

Kombinirana hormonska kontracepcija ima estrogensku i progestinsku (gestagensku) komponentu (Tablica 2). Estrogenska komponenta najčešće je etinil estradiol, a ponekad se koristi i estradiol valerat. Progestinska komponenta mogu biti derivati estrana (noretindron, noretindron acetat, etinodiol diacetat, dienogest), gonana (levonorgestrel, dezogestrel, norgestimant, gestoden, etonogestrel) ili analog spironolaktona (drospirenon). Od četvrte skupine progestina, pregnani, koristi se uglavnom klormadinon acetat. (7) (8)

**Tablica 2 Vrste hormona u sastavu oralnih hormonskih kontraceptiva (9)**

<b>ESTROGEN</b>	etinil estradiol, mestranol, estradiol valerat
<b>PROGESTIN (GESTAGEN)</b>	
- <b>Estrani</b>	noretindron, etinodiol diacetat, dienogest
- <b>Gonani</b>	levonorgestrel, dezogestrel, norgestimant, gestoden, etonogestrel
- <b>Pregnani</b>	klormadinon acetat
- <b>Analozi spironolaktona</b>	Drospirenon

Gestagene koji se koriste u OHK možemo dodatno podijeliti u četiri generacije (Tablica 3).

**Tablica 3 Podjela progestina po generacijama (vremenu dolaska na tržište) (9)**

<b>Prva generacija</b>	Pripravci koji su sadržavali više od 50 µg EE te etisteron, etinodiol diacetate, noretindron/noretisteron, noretisteron acetate
<b>Druga generacija</b>	Pripravci koji sadrže EE u dozi od 20, 30, 35 µg te noretisteron enantat, norgestrienon, levonorgestrel, norgestrel
<b>Treća generacija</b>	Pripravci koji sadrže EE u dozi od 15, 20, 25, 30 µg te dezogestrel, etonogestrel, gestodene, norgestimant
<b>Četvrta generacija</b>	Pripravci koji sadrže drospirenon, dienogest, nomegestrol acetat i druge novo razvijene progestine

Oralna hormonska kontracepcija može se uzimati u sljedećim režimima:

21 dan - tablete se uzimaju kroz 21 dan, a zatim slijedi 7 dana bez pilule. S novim pakiranjem se započinje 8. dan bez obzira da li je krvarenje prestalo ili još traje;



24 dana - smanjuje se broj dana bez tableta, tablete se uzimaju kroz 24 dana; preporučena je kod žena u kojih se javljaju simptomi ovisni o naglom padu razine hormona (psihičke promjene, glavobolja, dismenoreja).

21/7 ili 24/4 ili 26/2 dana – 21, 24, odnosno 26 tableta sadrži hormone, a 7, 4, odnosno 2 tablete sadrže neaktivnu tvar (placebo). Ovakvim se režimom omogućuje kontinuiranost uzimanja OHK te se pretpostavlja manja vjerojatnost od zaboravljanja uzimanja ili započinjanja s novim ciklusom.

84/7 - OHK koje produžuju ciklus (engl., *extended regime*) pri čemu je broj pilula s hormonom povećan na 84, nakon čega slijedi 7 dana pauze, a takav način primjene omogućuje smanjenje menstrualnih ciklusa na 4 godišnje. Režim 365/0 režim, gdje se OHK primjenjuje kontinuirano tijekom 365 dana smanjuje menstrualno krvarenje na jednom godišnje. (6)

Većina OHK pripravaka koji danas postoje na tržištu su jednofazni što znači da sadrže jednake količine estrogene i progestina. Višefazični (bifazični i trifazični) pripravci sadrže promjenjive količine estrogena i progestina tijekom perioda uzimanja, najčešće uz povećanje doze progestinske komponente od prvog do trećeg tjedna primjene. Na ovaj način bi se bolje oponašali fiziološki uvjeti lučenja endogenih hormona i smanjio rizik od neželjenih učinaka. Cochranova studija usporedbe učinkovitosti i podnošljivosti trifazičnih i jednofazičnih kontraceptiva upravo pokazuje podjednaku učinkovitost, ali manje krvarenja između ciklusa i manje amenoreja kod primjene trifazičnih kontraceptiva. (9)

### **1.3.1. Estrogena komponenta**

S obzirom na dozu estrogene komponente, razlikujemo visokodozirne ( $\geq 50 \mu\text{g}$ ), standardno dozirane (30 i 35  $\mu\text{g}$ ) i ultraniskodozirne (10-20  $\mu\text{g}$ ) oblike. (10)

Najčešći estrogen koji se koristi u OHK je etinil estradiol. Apsorpcija etinil estradiol se odvija u tankom crijevu, s vrškom apsorpcije dva sata nakon primjene. U jetri, estradiol se nespecifično

metabolizira pomoću enzima CYP1A2, CYP3A4 i CYP2C9, putem 2-hidroksilacije u 2-hidroksiestradiol, a prema CYP2C9, CYP2C19 i CYP2C8, 17 $\beta$ -hidroksi dehidratacijom u estron. Etinil estradiol se u plazmi gotovo u potpunosti veže za albumine. Iz organizma se izlučuje fecesom i urinom u obliku glukuronida i sulfata. U procesu apsorpcije može doći do individualnih varijacija, a ona može biti i različita kod iste osobe ovisno o životnoj dobi. Upravo zbog tih razlika, iste doze etinil estradiola mogu dovesti do interindividualnih varijacija u profilu neželjenih učinaka.(9) Etinil estradiol (EE) primijenjen u visokoj dozi povećava rizik nastanka venske (VTE) i arterijske (ATE) tromboembolije. Nuspojave koje se povezuju s visokom dozom estrogena su glavobolja, napetost dojki, zadržavanje tekućine, napuhnutost i mučnina. Uvođenjem potentnih progestina koji primijenjeni u niskoj dozi imaju snažno gonadotropno djelovanje, omogućilo se smanjenje doze etinilestradiola na <50  $\mu$ g. Doze EE u OHK od 30 i 35  $\mu$ g danas se smatraju standardnom dozom. Postoje i ultranisko dozirani OHK koji sadrže 20 i 15  $\mu$ g EE. Snižavanje doze etinilestradiola ispod 10  $\mu$ g nije primjenjivo zbog većeg rizika nastanka probojnih krvarenja i hipomenoreja. (11)

Neke studije pokazuju da OHK koji sadrže nižu dozu estrogena od standardne imaju manju učestalost subjektivnih nuspojava koji se povezuju s estrogenskom komponentom (napetost grudi, mučnina, zadržavanje tekućine). Osim toga, potencijalni nedostaci OHK koji sadrže nižu dozu estrogena u režimu 21/7 i progestine starije generacije su da slabije suprimiraju lučenje FSH što može dovesti do rasta folikula u intervalu bez hormona (pill-free) i moguće ovulacije.(12) Unatoč navedenom, zbog djelovanja progestinske sastavnice ovi kontraceptivi imaju usporedivu kontracepcijsku učinkovitost kao i oni sa standardnom dozom estrogena. Kod ultranisko doziranih OHK koji sadrže progestine treće generacije, poput desogestrela i gestodena, pojava ovulacije nije zamijećena, kao niti kod novih ultranisko doziranih preprata koji

imaju skraćen „pill free interval“ i primjenjuju se u režimu 24/4. (13) Prilikom primjene ultranisko doziranih OHK može doći i do promjena u menstruacijskom ciklusu; točkasta (engl. spotting) i nepravilna krvarenja češća su u prvim mjesecima korištenja, potom nestaju ili se smanjuju. Učestalost probojnih krvarenja ovisi također i o progestinu koji se koristi u pojedinom pripravku i režimu primjene. U žena koje primjenjuju ultranisko dozirane OHK koji sadrže slabije potentne progestine može se javiti amenoreja, krvarenje pri uzimanju tableta pri kraju pakiranja i hipermenoreja. (14)

Također, niske vrijednosti estrogena mogu uzrokovati suhoću rodnice i dispareuniju te manje stimulacije porasta globulina koji veže spolne hormone (engl. sex hormone binding globulin, SHBG) što može biti potencijalni nedostatak u liječenju akni i hirsutizma. Prilikom primjene ultraniskih doza EE mogu prevladavati znaci dominacije progesterona kao što su umor, letargija, depresija, smanjenje libida, povećanje apetita, dobivanje na težini, vaginitis uzrokovan kandidom, smanjenje dojki, hipomenoreja, gubitak kose difuznog tipa, a androgeni progestini mogu uzrokovati akne, mašćenje kose i hirsutizam. (9)

Još uvijek nije potvrđeno imaju li ultranisko dozirani OHK jednako dobar učinak glede prevencije karcinoma jajnika kao pripravci sa standardnim dozama.

Izbor oralnog kontraceptiva koji sadrže 30 ili 20 µg EE ovisi o individualnim potrebama i anamnezi žene. Ultranisko dozirane preparati su optimalan izbor za žene koje imaju povišene kardiovaskularne rizike, a koji ne predstavljaju kontraindikaciju za korištenje OHK, poput onih koje puše, koje imaju umjerenu dobro kontroliranu hipertenziju te ženama s dijabetesom bez vaskularnih komplikacija. Također su prikladne i za adolescentice, te za žene u perimenopauzi s obzirom na njihove, zbog dobi, povećane kardiometaboličke rizike. Ultranisko dozirani hormonski preparati prikladni su i za žene koje i u prirodnom menstruacijskom ciklusu imaju

simptome viška estrogena poput mastodinije i mučnine, te žene koje imaju nuspojave za vrijeme uzimanja aktivnih tableta od 30 µg etinil estradiola koje se povezuju se s estrogenskom sastavnicom (mučnina, napetost dojki, retencija tekućine, glavobolja). (11)

U svrhu kontracepcije mogu se upotrebljavati niske doze gestagena oralno. Osobito su pogodne za žene u kojih primjena estrogena nije poželjna, ili je kontraindicirana (venska tromboembolijska bolest, pušenje, starija dob, dojenje). (10)

### *Prirodni estrogen*

Prirodni estradiol (17β-estradiol, E2) ima kontracepcijski potencijal te vjerojatno sigurniji kardiovaskularni profil u odnosu na etinil estradiol. U svibnju 2009. godine u Europi je došao na tržište prvi oralni kontraceptiv koji sadrži prirodni estrogen (estradiol valerat, E2V). U tom je pripravku estradiol valerat kombiniran s progestinom dienogestom (DNG) u 4-fazni režim kojim je imitiran prirodni menstrualni ciklus žene. Smanjenje doze estrogena i povećanje doze progesterona kroz 26 dana omogućilo je dobru kontrolu ciklusa. Kontinuirana primjena hormona kroz 26 dana, s minimalnim padom estrogena na kraju ciklusa, omogućava stabilne vrijednosti estrogena u cirkulaciji, što rezultira smanjenjem predmenstrualnih simptoma, glavobolje i dismenoreje. Uzimanje tableta bez pauze povećava suradljivost i kontracepcijsku učinkovitost.

Estradiol valerat je gotovo identičan po farmakokinetičkom profilu i u potpunosti identičan po farmakodinamici prirodnom estradiolu. Uz korištenje estradiol valerata manje se stimulira sinteza proteina jetre. Klinički se to očituje manjim porastom sinteze SHBG, angiotenzinogena i hemostatskih faktora. (11)

Preparati s niskom dozom estrogena imaju manje nuspojave i niži rizik za venske tromboembolije, ali potencijalne nedostatke što je navedeno u Tablici 4. Kod primjene

niskodozirnih preparata može također doći do dominacije progesterona što može uzrokovati nuspojave povezane s progesteronskom komponentom kao što je navedeno u Tablici 4.

**Tablica 4 Potencijalni nedostaci ultraniske doze EE u OHK (11)**

Niske vrijednosti estrogena u cirkulaciji	Nizak estrogen – znaci dominacije, odnosno viška progestina
<i>Spotting</i> u početku i u sredini ciklusa	Umor, letargija, depresija
Hipomenoreja	Pojačanje apetita
Suhoća rodnice i dispareunija	Smanjenje dojki
Smanjenje stimulacije SHBG – potencijalni nedostatak u liječenju akni	Monilijski vaginitis
	Hipomenoreja
	Ispadanje kose difuznog tipa
	Androgeni progestini: akne, mašćenje kose

### 1.3.2. Progestinska komponenta

Progestini se klasificiraju prema strukturi i bazičnoj farmakologiji (Tablica 2), te prema vremenu dolaska na tržište (prva, druga, treća i četvrta generacija) (Tablica 3).

Sintetski progesteroni se vežu za progesteronski receptor, ali imaju afinitet vezanja i za druge steroidne receptore (Tablica 5). Ovisno o njihovoj interakciji sa steroidnim receptorima, takav će biti učinak progesterona. Ako imaju afinitet vezanja za androgene receptore, mogu uzrokovati nastanak akni i specifičan učinak na lipoproteine poput androgena. Progestini s tendencijom vezanja za glukokortikoidni receptor mogu uzrokovati zadržavanje vode i soli te osjećaj nadutosti, dok progestini s tendencijom vezanja za mineralokortikoidni receptor smanjuju akumulaciju tekućine i ne utječu na tjelesnu težinu. Progestini s antiandrogenim učinkom mogu se kompetitivno vezati za

androgeni receptor ili vezanjem za enzim  $5\alpha$  reduktazu interferirati s konverzijom testosterona u njegov aktivni metabolit dihidrotestosteron (DHT). (11)

Tablica 5 Afinitet vezana progestina za receptore (8)

AFINITET VEZANJA PROGESTINA ZA RECEPTORE				
	Androgena aktivnost	Antiandrogena aktivnost	Antimineralokortikoidna aktivnost	Glukokortikoidna aktivnost
levonorgestrel	+	-	-	-
norgestim	(+)	-	-	-
desogestrel	(+)	-	-	-
gestoden	(+)	-	(+)	-
ciproteron acetat	-	+	-	(+)
klormadinon acetat	-	+	-	-
drospirenon	-	+	+	-
dienogest	-	+	-	-
nomegestrol acetat	-	(+)	-	-
+ učinak    (+) slab učinak    - bez učinka				

### Drospirenon

Drospirenon je derivat spironolaktona te ima antimineralokortikoidna i antiandrogena svojstva. U dozi od 3 mg, u kojoj se koristi u sklopu OHK, ekvivalentan je 25 mg spironolaktona. Antimineralokortikoidno djelovanje očituje se u suprotavljanju estrogenom uvjetovanoj stimulaciji renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, zbog blokiranja vezanja aldosterona na mineralokortikoidni receptor dolazi do ekskrecije vode i natrija, a time i do blagog smanjenja tjelesne težine i tlaka. Kod žena s renalnom insuficijencijom, disfunkcijom jetre i nadbubrežne žlijezde te onih koje uzimaju lijekove koji mogu dovesti do povišenja kalija u serumu, drospirenon može potencijalno uzrokovati hiperkalijemiju. (9)

Antiandrogeni učinak je posljedica vezanja na androgeni receptor, posljedične inhibicije 5 $\alpha$ -reduktaze i smanjenja biosinteze androgena. Zbog navedenog antiandrogenog učinka koristi se u terapiji žena s hiperandrogenim simptomima. (8)

Važan učinak drospirenona je i njegovo vezanje za receptore  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline (GABA-A) što povoljno djeluje na promjene raspoloženja i emocionalnu nestabilnost. (11)

Budući da je poluživot drospirenona >30 sati, njegov učinak traje i u razdoblju bez aktivnih tableta zbog čega ima manje nuspojava povezanih s fluktuacijom hormona u razdoblju bez primjene hormona. (11)

### **Dienogest**

Dienogest ima izraženo antiandrogeno djelovanje zbog čega je prikladan za uporabu kod žena s hiperandrogenim simptomima. Ima izražen i antiestrogeni učinak na tkivo endometrija zbog čega se koristi u terapiji endometrioze.

Dienogest ne ulazi u interakciju s plamatskim transportnim proteinima (SHBG) i globulinom koji veže kortizol te uz njegovu primjenu nije primijećen negativan učinak na metabolizam lipida, sintezu hemostatskih čimbenika te na metabolizam štitne žlijezde. (8)

### **Nomegestrol acetat**

Nomegestrol acetat je potpuni agonist progesteronskog receptora koji nema afinitet vezanja za androgene i glukokortikoidne receptore. Ima umjerenu androgenu i snažnu antiestrogensku aktivnost. U kliničkim studijama pokazao je vrlo izraženu supresiju aktivnosti gonadotropina te neutralan učinak na hemostazu, lipide i metabolizam ugljikohidrata. (8)

### **Levonorgestrel**

Levonorgestrel je agonist progesteronskih receptora, slabi agonist androgenih receptora, nema estrogenu, glukokortikoidnu ni antimineralokortikoidnu aktivnost. Zbog androgene aktivnosti može uzrokovati androgene nuspojave kao što su smanjenje HDL-kolesterola, povećanje težine i akne. Metabolizira se u jetri, redukcijom, hidroksilacijom i konjugacijom. Levonorgestrel ima najniži rizik od venske tromboembolije. (15)

### **Klormadinon**

Klormadinon ima antiandrogeni učinak- blokira androgene receptore i utječe na 5- $\alpha$ -reduktazu zbog čega se koristi u liječenju hiperandrogenizma. Klormadinon ima izražen učinak na primarnu dismenoreju. Klormadinon, kao i drospirenon povisuje razinu alopregnalona, agonista GABA-e s anksiolitičkim svojstvima, kao i razinu  $\beta$ -endorfina, endogenih opioida, uključenih u mehanizam boli i emocionalnog stanja, stoga se ženama s premenstrualnim promjenama raspoloženja preporuča korištenje pripravaka koji sadrže drospirenon i klormadinon. (8)

### **Gestoden**

Gestoden je progestin sa snažnim progesteronskim, a slabim antiandrogenim i antimineralokortikoidnim učinkom te je pogodan za liječenje obilnih menstruacijskih krvarenja. Istraživanja su pokazala da ima dvostruko veći rizik za vensku tromboemboliju od levonorgestrela. (8)



## 1.4. Farmakološki učinci

### 1.4.1. Mehanizam djelovanja

Oralni hormonski kontraceptivi djeluju centralno i periferno. Centralni učinak se očituje u prevenciji ovulacije zbog inhibicije sekrecije gonadotropina na razini hipotalamusa i hipofize. Progestini smanjuju frekvenciju izlučivanja hormona koji otpušta gonadotropine (GnRH, eng., *gonadotropine releasing hormone*) iz hipotalamusa, čime se i smanjuje odgovor hipofize, te posljedično smanjuje pulsirajuće izlučivanje luteinizirajućeg hormona (LH). Estrogenska komponenta oralnog hormonskog kontraceptiva inhibira sekreciju folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) na razini hipofize tijekom folikularne faze ciklusa te tako prevenira selekciju i rast dominantnog folikula, dok gestagenska komponenta inhibira pojavu vrška LH i tako prevenira ovulaciju. (9) Periferni učinak se očituje u atrofiji endometrija, gustoći cervikalne sluzi, motilitetu uterusa i funkciji jajnika. Gestagenska komponenta ima učinak na endometrij, cervikalnu sluz te vjerojatno i na motilitet uterusa i na funkciju jajovoda. Nastaje atrofični endometrij koji nije pogodan za implantaciju. S produljenom uporabom OHK endometrij se progresivno stanjuje i postaje atrofičan. Reducirana je i vaskularizacija, a stvara se manje endogenih uterotonika i vazoaktivnih prostaglandina, što može biti objašnjenje za oskudnija i manje bolna menstrualna krvarenja. Također, smanjeno je stvaranje glikogena u žlijezdama što daje manje energije za preživljavanje blastocite. Cervikalna sluz pod utjecajem gestagena postaje gušća, oskudnija te manje rastezljiva, što onemogućuje transport spermija - gestageni vjerojatno djeluju i na motilitet uterusa, ali i na sekreciju i peristaltiku unutar jajovoda, ometajući transport jajašaca i spermija. Estrogenska komponenta stabilizira endometrij te povećava učinak gestagena povećavajući koncentraciju unutarstaničnih progesteronskih receptora. (16)

Gestageni imaju afinitet vezanja i za druge steroidne receptore. Ovisno o molekuli iz koje su izvedeni (progesteron ili testosteron), gestageni mogu imati afinitet vezanja za androgeni receptor, što za posljedicu može imati androgeni ili antiandrogeni učinak.

Molekule koje su slične prirodnom progesteronu mogu kompetitivno inhibirati mineralokortikoidni receptor, dok neki derivati 17-hidroksiprogesterona i testosterona mogu imati glukokortikoidni učinak, stoga, učinak gestagena ovisi o njihovom afinitetu vezanja i interakciji sa steroidnim receptorima. (9)

#### **1.4.2. Učinci na periferna tkiva i organe**

##### **Učinci na jajnike**

Kronična primjena kombiniranih pripravaka smanjuje funkciju jajnika. Razvoj folikula je minimalan, a žuto tijelo, veći folikuli, edem strome i druga morfološka obilježja normalno prisutna u ovulaciji, nedostaju. Jajnici se obično smanjuju, čak i ako su prije početka terapije povećani.

U većine se žena nakon prestanka uzimanja oralnih kontraceptiva uspostavlja normalni menstrualni ciklus. Približno 75% njih imat će ovulaciju u prvome ciklusu nakon prestanka terapije, a 97 % imat će ovulaciju do trećeg ciklusa. Oko 2% žena ostaje bez menstruacije dulje od nekoliko godina nakon prestanka uporabe kontraceptiva. (10)

##### **Učinci na maternicu**

Nakon dugotrajne primjene na cerviksu može doći do hipertrofije i nastanka polipa. Značajni su učinci na cervikalnu sluz koja sličí postovulacijskoj sluzi (gusta i oskudnija).

Kombinirani pripravci zbog sadržaja gestagena uzrokuju i druge morfološke i biokemijske promjene endometrijske strome, a gestageni stimuliraju i glandularnu sekreciju tijekom lutealne faze. Spojevi koji imaju 19-nor-gestagene, napose oni s manjom količinom estrogena, dovode do izraženije glandularne atrofije i obično slabijega krvarenja. (10)

### **Učinci na dojke**

Stimulacija dojki pojavljuje se u većine osoba na terapiji OHK koji sadržavaju estrogene. Obično se uočava određeno povećanje dojki. Primjena estrogena i kombinacije estrogena i gestagena dovodi do prestanka laktacije. Pri malim dozama učinci su na dojenje neznatni. Ispitivanja majčina mlijeka pokazala su da se u njemu izlučuju samo male količine oralnih kontraceptiva koje nisu od kliničkoga značaja. (10)

### **Učinci na središnji živčani sustav**

Učinci oralnih kontraceptiva na središnji živčani sustav (SŽS) nisu dovoljno ispitani. Različita pretklinička in vitro i in vivo ispitivanja pokazuju da estrogene povećavaju, dok progesteron smanjuje ekscitabilnost u moždanim strukturama. Termogeno djelovanje progesterona i nekih sintetskih gestagena također je vjerojatno posljedica djelovanja u SŽS-u. Teško je ocjenjivati bihevioralne ili emocionalne učinke ovih spojeva u ljudi. Iako se čini da je incidencija izraženih promjena raspoloženja, afekta i ponašanja mala, estrogene se uspješno rabe u liječenju premenstrualnog sindroma, poslijeporođajne depresije i klimakterične depresije. (10)

### **Učinci na endokrine funkcije**

Inhibicija sekrecije gonadotropina iz hipofize već je navedena. Estrogene djeluju i na strukturu i funkciju nadbubrežne žlijezde. Primjena estrogena oralnim putem ili u visokim dozama povećava plazmatsku koncentraciju  $\alpha_2$ -globulina koji veže kortizol. Vrijednosti u plazmi mogu

biti dvostruko veće u osoba koje primjenjuju OHK, a izlučivanje kortizola mokraćom je povećano.

Ovi pripravci uzrokuju promjene renin-angiotenzin-aldosteron sustava. Aktivnost renina u plazmi se povećava, a povećava se i lučenje aldosterona.

Povećana je razina globulina koji veže tiroksin. Posljedično tomu, vrijednosti su ukupnog tiroksina u plazmi (T4) povišene i slične onima koje se uobičajeno viđaju u trudnoći. S obzirom na to da je većina tiroksina vezana, vrijednosti slobodnog tiroksina su normalne. Estrogeni također povećavaju vrijednosti globulina koji vežu steroidne hormone u plazmi te smanjuju plazmatske vrijednosti slobodnih androgena tako što povećavaju njihovo vezanje; velike količine estrogena mogu smanjiti razinu androgena supresijom lučenja gonadotropina. (10)

### **Učinci na krv**

Pojave ozbiljnih tromboembolijskih događaja u žena koje su uzimale oralne kontraceptive potaknule su brojna istraživanja učinaka ovih spojeva na zgrušavanje krvi, no slika nije još sasvim jasna. Oralni kontraceptivi nemaju ujednačene učinke na vrijeme krvarenja ili zgrušavanja. Nađene promjene slične su onima uočenima u trudnoći. Povećane su razine faktora koagulacije VII, VIII, IX i X, a razina antitrombina III je snižena.

Porast serumskog željeza i ukupnog kapaciteta vezanja željeza sličan je onomu u bolesnika s hepatitisom. Nisu nađene niti značajne promjene u staničnim komponentama krvi. U nekih je osoba uočen nastanak anemije zbog nedostatka folne kiseline. (10)

### **Učinci na jetra**

Ovi hormoni imaju izražene učinke na jetrene funkcije. Neki su od njih štetni te su navedeni u dijelu teksta o štetnom djelovanju. Učinci na serumske proteine posljedica su estrogenih učinaka

na sintezu  $\alpha$ 2-globulina i fibrinogena. Neki od učinaka na mehanizam ugljikohidrata i lipida vjerojatno su posljedica promjena u metabolizmu u jetrima.

Događaju se važne promjene metabolizma i eliminacije lijekova u jetrima. Estrogeni usporavaju klirens sulfobromoftaleina i smanjuju protok žuči. Udio kolne kiseline u žučnim je kiselinama povećan, dok je udio kenodeoksikolne kiseline smanjen. Ove bi promjene mogle biti odgovorne za povećanu incidenciju kolelitijaze u žena koje uzimaju oralne kontraceptive. (10)

### **Učinci na metabolizam lipida**

Kako je već spomenuto, estrogeni povećavaju serumske trigliceride te slobodni i esterificirani kolesterol. Fosfolipidi su također povišeni, kao i HDL, dok su vrijednosti LDL-a obično snižene. Učinci su značajni pri dozama od 100  $\mu$ g mestranola ili etinilestradiola, dok doze  $\leq$  50  $\mu$ g imaju minimalan učinak. Gestageni (napose derivati 19-nortestosterona) imaju suprotan učinak od estrogena. Pripravci koji sadržavaju male količine estrogena i gestagena mogu neznatno smanjiti trigliceride i HDL. (10)

### **Učinci na metabolizam ugljikohidrata**

Oralni kontraceptivi uzrokuju promjene metabolizma ugljikohidrata slične promjenama koje se vide u trudnoći. Smanjuje se brzina apsorpcije ugljikohidrata iz probavnog trakta. Progesteron povisuje bazalnu vrijednost inzulina i porast inzulina u odgovoru na unos ugljikohidrata. Pripravci koji sadrže potentnije gestagene poput norgestrela mogu, tijekom nekoliko godina, dovesti do progresivnog smanjenja tolerancije ugljikohidrata. Promjene tolerancije glukoze reverzibilne su nakon prestanka uzimanja oralnih kontraceptiva. (10)

### **Učinci na kardiovaskularni sustav**

Estrogen i progestageni dovode do malog porasta minutnog volumena srca povezanog s povišenim sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom i srčanom frekvencijom. Krvni se tlak vraća

u normalne granice nakon prestanka primjene. Premda je u većine žena veličina promjene krvnoga tlaka mala, u nekih ipak može biti značajna. Važno je stoga kontrolirati krvni tlak u svake žene. Porast krvnoga tlaka zabilježen je i u nekih žena koje su nakon menopauze liječene samo estrogenima. (10)

### **Učinci na kožu**

Oralni kontraceptivi povećavaju pigmentaciju kože (kloazma). Čini se da je ovaj učinak izraženiji u tamnopusih žena i pri izlaganju ultraljubičastom svjetlu. Neki gestageni koji imaju androgeno djelovanje mogu povećati proizvodnju sebuma, uzrokujući akne i pojačanu dlakavost u nekih žena. Sekvencijski pripravci oralnih kontraceptiva, kao i pripravci samih estrogena, obično smanjuju produkciju sebuma. (10)

## **1.5. Klinička primjena oralne hormonske kontracepcije**

Najznačajnija primjena kombinacije estrogena i gestagena jest ona za oralnu kontracepciju. Za ovu je svrhu dostupan velik broj pripravaka (Tablica 1).

Načelno, oralni su kontraceptivi vrlo djelotvorni i kada se upotrebljavaju u skladu s uputama rizik od začeća iznimno je mali. Procjenjuje se da je pri uzimanju kombiniranih pripravaka rizik od začeća približno 0,5–1 na 100 žena/godinu. Djelotvornost može biti smanjena ako se propusti uzeti jedna ili više doza te pri istodobnoj primjeni s nekim lijekovima koji su induktori metaboličkih enzima, primjerice fenitoinom, karbamazepinom, rifampicinom (koji mogu povećati razgradnju estrogena i gestagena). (10)

### **1.5.1. Zaštitni učinci oralne hormonske kontracepcije**

a) Smanjena vjerojatnost nastanka karcinoma - djeluju protektivno smanjujući incidenciju raka endometrija, raka ovarija (čak i u žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom) i raka crijeva. (17)

b) Ciste na jajnicima – reducirana je incidencija ovarijalnih cista, te smanjena mogućnost ektopične (izvanmaternične trudnoće). (18)

c) Benigne bolesti dojke – smanjena je incidencija fibriadenoma dojke i cisti u dojka. Oralni kontraceptivi ne djeluju protektivno na rak dojke, ali nije uočeno niti povećanje rizika od njegova nastanka. I dalje se smatra da je glavni rizik od nastanka raka dojke ekspresija gena BRCA i BRCA2. (10)

d) Osteoporoza – dugotrajno korištenje oralnih kontraceptiva odgađa nastanak osteoporoze i pada mineralne gustoće koštanog tkiva. (19)

### **1.5.2. Terapijski učinci oralne hormonske kontracepcije**

Terapijski učinci OHK koriste se za indikacije kao što su kontrola menstrualnog ciklusa, hipotalamička amenoreja, menoragija, disfunkcijsko krvarenje iz maternice, dismenoreja, predmenstrualni sindrom, hiperandrogenizam, sindrom policističnih jajnika, endometrioza te miomi.

a) Kontrola menstrualnog ciklusa – korištenje kontrolirane cikličke doze hormona omogućuje dobru kontrolu menstrualnog ciklusa. Obilna menstrualna krvarenja kao i nepravilna krvarenja mogu izazvati značajan gubitak krvi i deficit željeza. Uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva smanjuje se obilnost krvarenja (za oko 60-70%), ciklus postaje redovit i predvidiv, smanjuju se grčevi i predmenstrualne tegobe. Drospirenon osobito smanjuje predmenstrualno

nakupljanje tekućine i ublažava psihosomatske (depresija i anksioznost) i predmenstrualne tegobe. (18)

b) Endometrioza – primjenom OHK u liječenju endometrioze postiže se smanjenje zdjelične boli, pojavljuje se manje dismenoreja te poboljšava kvaliteta života. OHK djeluje na ektopičan endometrij tako što smanjuje upalu, izaziva decidualizaciju i atrofiju te usporava napredovanje endometrioze. Najbolji učinak postiže se s pripravcima s niskom dozom estrogena i jakim, trajnim gestagenim učinkom (dienogest, gestoden). (20).

c) Miomi – najčešći benigni tumori i pojavljuju se u 30-40 % žena. Rizik za miome smanjuje se uz korištenje OHK. (18)

d) Hiperandrogenizam – učinak kombinirane OHK u liječenju hiperandrogenizma temelji se na suprimiranju biosinteze androgena u jajnicima i podizanju razine globulina koji veže spolne hormone (SHBG) što smanjuje koncentraciju slobodnih androgena. (18) Za liječenje hiperandrogenizma najučinkovitiji su kontraceptivi s većom dozom estrogena i progesteroni s antiandrogenim učinkom, kao što su drospirenon, dienogest i klormadinon acetat, a najjači učinak ima ciproteron acetat. (12)

e) Sindrom policističnih jajnika (PCOS) – najčešća endokrinopatija u žena i najvažniji uzrok hiperandrogenizma. Javlja se u 15-20% žena reproduktivske dobi i uzrokuje anovulaciju, seboreju, akne i hirutizam. Budući da je PCOS često udružen s inzulinskom rezistencijom, stariji OHK su se rijetko koristili za liječenje zbog mogućeg utjecaja na rezistenciju inzulina, dok noviji niskodozirani OHK gotovo nemaju učinak na inzulinsku rezistenciju i prvi su izbor za liječenje PCOS-a. Najbolji izbor je OHK s antiandrogenom gestagenskom komponentom. (21)



## 1.6. Štetni učinci

Mnogi neželjeni učinci zapravo su fiziološki ili farmakološki učinci estrogena i progesterona koji su štetni samo zato što nisu prikladni za stanje u kojem se lijekovi rabe. Stoga se preporučuju upotrebljavati pripravci koji sadrže najmanje učinkovite količine hormona.

Incidencija ozbiljnih štetnih događaja povezanih s uporabom ovih lijekova jest mala – mnogo manja od rizika takvih događaja u trudnoći. Manje ozbiljni štetni učinci su česti, ali su u velikoj većini blagi i prolazni. Ako promjene traju, moguće ih je jednostavno ukloniti zamjenom s pripravom drukčijeg sadržaja. Iako štetni učinci nisu čest razlog prekida uzimanja oralnih kontraceptiva, trećina svih žena koje su ih počele uzimati, prestaje zbog nekih drugih razloga, a ne zato što žele trudnoću. (10)

### 1.6.1. Blagi štetni učinci

1. Mučnina, boli u dojčkama, probojna krvarenja i edemi povezani su s količinom estrogena u pripravku. Ovi se učinci mogu ublažiti prelaskom na pripravke koji sadrže manje količine estrogena ili na pripravke koji sadrže gestagene s jačim androgenim učincima. (10)
2. Pri procjeni funkcije štitne i nadbubrežne žlijezde te hipofize moraju se uzeti u obzir promjene serumskih proteina i drugi učinci na endokrine funkcije. Ubrzana sedimentacija eritrocita vjerojatno je posljedica povišenih vrijednosti fibrinogena. (10)
3. Glavobolja je blaga i tipično prolazna. Međutim, migrena se obično pogoršava, a smatra se rizikom od povećane pojavnosti cerebrovaskularnih događaja. Ako se tijekom uzimanja oralnih kontraceptiva pojavljuju epizode migrene, te ako dođe do cerebrovaskularnog događaja, primjenu OHK treba odmah prekinuti. (10)

4. Katkad može izostati krvarenje nakon prestanka uzimanja oralnih kontraceptiva – najčešće kod kombiniranih pripravaka – što može dovesti do zabune u odnosu na moguću trudnoću. Ako to čini teškoću, može se pokušati s drugim pripravcima ili drugim metodama kontracepcije. (10)

### **1.6.2. Umjereno teški štetni učinci oralne hormonske kontracepcije**

Bilo koji od navedenih štetnih učinaka može zahtijevati prekid uzimanja oralnih kontraceptiva.

1. Probojno krvarenje najčešći je problem pri uzimanju pripravaka koji sadržavaju samo gestagen. Pojavljuje se u 23 % žena. Češće se susreće u žena koje uzimaju pripravke s niskim dozama hormona nego u onih koje uzimaju kombinirane pripravke s višim dozama gestagena i estrogena. Bifazični i trifazični oralni kontraceptivi uzrokuju manje probojnih krvarenja. (10)
2. Porast tjelesne težine češći je s kombiniranim pripravcima koji sadržavaju gestagene s androgenim učincima. Obično se može kontrolirati prelaskom na pripravke sa slabijim gestagenim učincima ili dijetom. (10)
3. Pojačana pigmentacija kože moguća je posebno u žena tamnije puti. S vremenom se pojačava, uz incidenciju od 5% na kraju prve godine, 40 % nakon osam godina uzimanja. Smatra se da pogoršanje uzrokuje nedostatak vitamina B i obično je reverzibilno nakon prestanka uzimanja oralnih kontraceptiva, ali povlačenje može biti vrlo sporo. (10)
4. Pripravci s gestagenima koji imaju androgene učinke mogu uzrokovati egzacerbaciju akni, dok pripravci s visokim sadržajem estrogena obično dovode do značajnog poboljšanja akni. (10)

5. Hirzutizam mogu pogošati derivati 19-nortestosterona, te se u tom slučaju preporučuju kombinacije koje sadrže gestagene bez androgenog djelovanja. (10)
6. Dilatacija uretre slična onoj u trudnoći također je moguća. Raste incidencija bakteriurije. (10)
7. U žena koje uzimaju oralne kontraceptive vaginalne su infekcije češće i teže za liječenje. (10)
8. U nekih žena nastane amenoreja. Nakon prestanka uzimanja oralnih kontraceptiva, u 95% žena s prethodno normalnim menstrualnim ciklusom uspostaviti će se ponovna periodična krvarenja te će se u većine uspostaviti normalni ciklusi tijekom nekoliko idućih mjeseci. Međutim, u nekih žena amenoreja može trajati i nekoliko godina. Mnoge od njih imaju i galaktoreju. Žene koje su imale neredovite mjesečnice prije započinjanja terapije oralnim kontraceptivima posebno su osjetljive na produljenu amenoreju nakon prestanka uzimanja ovih pripravaka. (10)

### **1.6.3. Teški štetni učinci oralne hormonske kontracepcije**

1. Vaskularni poremećaji – tromboembolija je jedan od prvih uočenih ozbiljnih i neočekivanih štetnih učinaka hormonskih kontraceptiva, te je vrlo temeljito ispitana.
  - a) Venska tromboembolijska bolest – Primjena bilo kojeg oralnog hormonskog kontraceptiva povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. VTE može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva. OHK koji koji sadrže levonorgestrel, norgestimant ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE, dok oni koji sadrže ostale progestine kao što su gestoden, drospirenon mogu nositi do dvostruko veći rizik. Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju

OHK i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o individualnim postojećim čimbenicima rizika, poput staze krvi, poremećaja faktora zgrušavanja (npr. antitrombina III), povećanih vrijednosti homocisteina ili ozljeda. Genski poremećaji, poput mutacija u genima za protein C (faktor V Leiden), protein S, jetreni kofaktor II i drugih, značajno povećavaju rizik od venske tromboembolije. Incidencija tih poremećaja je niska, no anamneza prethodnih tromboembolijskih epizoda ili pozitivna obiteljska anamneza mogu pomoći u prepoznavanju žena s povećanim rizikom. (15)

Procjenjuje se da će od 10 000 žena koje uzimaju OHK koji sadrži gestoden njih 9 do 12 razviti VTE u godinu dana; to je usporedivo s približno 6 žena koje uzimaju OHK koji sadrži levonorgestrel. (15) U oba slučaja, broj slučajeva VTE u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja.

Korištenje OHK koji sadrži levonorgestrel povezano je sa gotovo četverostruko povećanim rizikom za vensku trombozu u odnosu na žene koje ne koriste OHK, dok je rizik za vensku trombozu povećan 5.6 puta za gestoden, 7.3 puta za desogestrel, 6.8 puta za ciproteron-acetat i 6.3 puta za drospirenon. (22)

Smanjeni protok krvi u venama, proliferacija endotela krvnih žila, te povećana koagulabilnost krvi zbog promjena u funkciji trombocita i fibrinolitičkog sustava, pridonose povećanoj incidenciji tromboza. Glavni plazmatski inhibitor trombina, antitrombin III, značajno je snižen tijekom uzimanja oralnih kontraceptiva. Ova se promjena događa tijekom prvoga mjeseca terapije i traje koliko i samo uzimanje oralnih kontraceptiva, a vrijednosti se vraćaju u granice normale unutar mjesec dana nakon prestanka terapije. (10)

Trenutno dostupni OHK još uvijek imaju velik utjecaj na rizik tromboze i mnoge žene zbog toga ne koriste niti najsigurnije OHK. Najsigurnija opcija s obzirom na rizik od venske tromboze je OHK koja sadrži levonorgestrel s niskom dozom estrogena. (22)

b) Infarkt miokarda – uzimanje oralnih kontraceptiva povezano je s blago povećanim rizikom od infarkta miokarda u žena koje su pretile, koje u povijesti bolesti imaju preeklampsiju ili hipertenziju, te u žena s hiperlipoproteinemijom ili dijabetesom. Rizik je mnogo veći u žena koje puše. U žena u dobi 30-40 godina koje ne puše oralnim se kontraceptivima pripisuju četiri dodatna slučaja na 100 000 korisnica terapije godišnje. S druge strane, u žena u dobi 40-44 godine koje su teški pušači oralnim se kontraceptivima pripisuje 185 dodatnih slučajeva na 100 000 korisnica terapije godišnje. Smatra se da je veza s infarktom miokarda posljedica ubrzane aterogeneze zbog smanjene tolerancije glukoze, smanjene vrijednosti HDL-a, povećane vrijednosti LDL-a i povećane agregacije trombocita. Gestagena komponenta oralnih kontraceptiva smanjuje vrijednosti HDL kolesterola razmjeno androgenoj aktivnosti gestagena. Konačni će učinak ovisiti o specifičnom sastavu pripravka koji se uzima i osjetljivosti žene na pojedine učinke. Prema nedavnim ispitivanjima rizik od infarkta nije povećan u bivših korisnica koje su prestale uzimati oralne kontraceptive. (10)

c) Cerebrovaskularna bolest – rizik od moždanog udara najviši je u žena starijih od 35 godina. Povećan je u žena koje trenutačno uzimaju oralne kontraceptive, ali ne i u onih koje su ih prije uzimale. Međutim, za subarahnoidalno krvarenje nađen je povećan rizik i u trenutnih i u bivših korisnica oralnih kontraceptiva, koji se s vremenom može povećati. Procjenjuje se (procjena temeljena na starijim pripravcima

s višim dozama hormona) da oralni kontraceptivi uzrokuju dodatnih 37 slučajeva ishemijskog ili hemoragičnog moždanog udara na 100 000 korisnica godišnje. (10)

Ukratko, dostupni podaci pokazuju da oralni kontraceptivi povećavaju rizik od različitih kardiovaskularnih poremećaja u svim dobnim skupinama, u pušača, kao i u nepušača. Ipak, smatra se da je rizik najveći u žena u dobi  $\geq 35$  godina koje su teški pušači. Jasno je da se ovi rizični čimbenici moraju pratiti u svih žena za koje se razmatra propisivanje oralnih kontraceptiva. Neki stručnjaci predlažu da se ispita postojanje koagulopatija prije započinjanja terapije oralnim kontraceptivima. (10)

Iako je apsolutni rizik za moždani udar i infarkt miokarda povezan s korištenjem OHK nizak, on je povećan za faktor 0,9–1,7 s OHK koji sadrže etinil-estradiol u dozi od 20  $\mu\text{g}$ , i za faktor 1,3–2,3 ako je doza etinil estradiola 30 – 40  $\mu\text{g}$ , s relativno malim razlikama ovisno o tipu progesterona. (23)

Kod žena koje imaju u povijesti bolesti migrenu s aurom šanse za ishemijski moždani udar veće su za 1,5 puta. Rizik za moždani udar je povećan 7 puta kod žena koje imaju migrenu s aurom i koriste OHK nego kod žene koje imaju migrenu s aurom koje ne puše i ne koriste OHK. (24)

2. Gastrointestinalni poremećaji – zabilježeni su brojni slučajevi kolestatske žutice u žena koje uzimaju lijekove koji sadrže gestagene. Razlike u incidenciji u raznim populacijama upućuju na uključenost genetskih čimbenika. Najčešće se uočava u prva tri ciklusa i posebno je česta u žena koje su imale kolestatsku žuticu tijekom trudnoće. Žutica i svrbež nestaju 1–8 tjedana nakon prestanka uzimanja oralnih kontraceptiva. (10)

Povećava se i incidencija simptomatske bolesti žučnog mjehura, uključujući kolecistitis i kolangitis. To je vjerojatno rezultat spomenutih promjena odgovornih za nastanak žutice i poremećaja žučnih kiselina. (10)

Čini se da je u žena koje uzimaju oralne kontraceptive povećana incidencija adenoma jetara. Ishemična crijevna bolest zbog tromboze celijačne i gornje i donje mezenterične arterije i vene također je opisana u žena koje uzimaju OHK. (10)

3. Depresija – depresija, intenziteta koji zahtijeva prekid uzimanja oralnih kontraceptiva, pojavljuje se u približno 6% žena, no učestalost, čini se ovisi o vrsti pripravka. (10)
4. Karcinom – intenzivno se ispituje pojavnost zloćudnih tumora u žena koje uzimaju ili su uzimale oralne kontraceptive. Oralni kontraceptivi smanjuju rizik od karcinoma endometrija i jajnika. Postoji malo povećanje rizika za rak dojke kod trenutnih i korisnica koje su nedavno prekinule s uzimanjem OHK koji nestaje 10 godina nakon prestanka uzimanja. Pitanje povezanosti rizika karcinoma cerviksa i uzimanja oralnih kontraceptiva još uvijek je kontroverzno, neka istraživanja pokazuju da rizik za rak vrata maternice raste s duljinom korištenja OHK. Potrebno je napomenuti da velik broj novijih ispitivanja povezuje uporabu oralnih kontraceptiva u žena zaraženih humanim papiloma virusom s povećanim rizikom od karcinoma cerviksa. (25)
5. Ostalo – osim navedenog, prijavljen je i velik broj drugih neželjenih pojava za koje nije utvrđena uzročno-posljedična veza s oralnim kontraceptivima, poput alopecije, multififormnog eritema, nodoznog eritema i drugih kožnih poremećaja. (10)

## **1.7. Kontraindikacije i mjere opreza**

**Apsolutne kontraindikacije** za uzimanje OHK su:

- 1) prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
  - a) venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE]);
  - b) poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S;
  - c) veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom;
  - d) visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika.

(15)

*Čimbenici rizika za vensku tromboemboliju su:*

- a) Indeks tjelesne mase veći od 35 kg/m<sup>2</sup>;
  - b) Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma;
  - c) Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine);
  - d) Druga zdravstvena stanja povezana s VTE: karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica;
  - e) Dob - osobito nakon 35. godine života. (15)
2. Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)



- a) arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris);
- b) cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA);
- c) Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant);
- d) Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti;
- e) Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je: šećerna bolest s krvožilnim simptomima, teška hipertenzija, teška dislipoproteinemija;
- f) Teška bolest jetre tako dugo dok se vrijednosti jetrenih funkcija nisu vratile u normalu;
- g) Postojeći tumori jetre (benigni ili maligni) ili njihovo postojanje u anamnezi;
- h) Dijagnosticirani maligni procesi na koje su utjecali spolni steroidi ili sumnja da oni postoje (npr. spolnih organa ili dojki);
- i) Nediagnosticirano vaginalno krvarenje;
- j) Trudnoća ili sumnja na trudnoću;
- k) Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. (15)

*Čimbenici rizika za arterijsku tromboemboliju su:*

- a) Dob - osobito iznad 35. godine;
- b) Pušenje;
- c) Hipertenzija;
- d) Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m<sup>2</sup>);
- e) Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života);
- f) Migrena;
- g) Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima - šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus. (15)

OHK je kontraindicirana ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE ili VTE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske ili venske tromboze. Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se odnos koristi i rizika ne procijeni pozitivnim, nije indicirana primjena oralnih hormonskih kontraceptiva. (15)

### **1.8. Interakcije oralnih kontraceptiva s drugim lijekovima**

Interakcijom oralnih hormonskih kontraceptiva s drugim lijekovima može doći ili do povećanja ili smanjenja djelovanja kontraceptiva, ili do povećanja ili smanjenja djelovanja lijeka s kojim komponenta OHK ulazi u interakciju. Konačni rezultat ovisi o tipu interakcije, ali i o

individualnim karakteristikama svakog pojedinca. Interakcije lijekova mogu biti farmakodinamske ili farmakokinetičke. (26)

Farmakodinamske interakcije nastaju zbog utjecaja jednog lijeka na djelovanje drugog lijeka: sinergijom, antagonizmom, promjenom u transportnom mehanizmu lijeka, poremećajem ravnoteže elektrolita ili indirektno. (26) Na primjer, drospirenon zbog antimineralokortikoidnog učinka može dovesti do hiperkalijemije, zbog čega se preporuča primjena istodobno s lijekovima koji povisuju koncentraciju kalija kao što su ACE inhibitori, antagonisti AT<sub>2</sub> receptora, nesteroidni protuupalni analgetici, kalij-štedeći diuretici te heparin. Djelotvornost antihipertenziva, hipolipemika, antidijabetika i antikoagulanasa može biti smanjena uz istovremenu primjenu oralnih kontraceptiva koji imaju suprotni učinak. U ovakvim slučajevima lijek se primjenjuje ako se nakon temeljite analize ustanovi kako prednost istodobne terapije nadmašuje rizik primjene i nije prihvatljiva druga metoda kontracepcije. (27)

Farmakokinetičke interakcije javljaju se tijekom procesa apsorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije lijekova. Individualna varijabilnost farmakokinetike estrogena i progestagena je značajna i treba ju uzeti u obzir pri odabiru oralnog kontraceptiva. (26)

Značajne interakcije nastaju kada se istovremeno s oralnim kontraceptivima primjenjuju jaki inhibitori ili induktori CYP3A4 enzima, te takve interakcije treba izbjegavati (Tablica 6 i 7) kad god je to moguće. Gospina trava zbog povećanja intraciklusnog krvarenja može dovesti do smanjenog učinka kontracepcije, te povećanog rizika trudnoće. Indukcija mikrosomalnih enzima povećat će metabolizam hormona, te tako dovesti do potencijalnog kontracepcijskog neuspjeha. Klinički značajnije interakcije su one s antifungalnim lijekom grizeofulvinom, antibiotikom poput rifampicina i antiepilepticima. Ako je primjena neizbježna, nužno je koristiti dodatnu ili neku drugu vrstu kontracepcije. (15)

Oralni kontraceptivi ulaze u brojne interakcije s antiepilepticima. Ovisno o antikonvulzivnoj terapiji i kontracepcijskoj metodi, interakcija uključuje smanjenje učinkovitosti kontracepcije i posljedičnu trudnoću i/ili povećanu frekvenciju napadaja. Indukcijom CYP450 izoenzima mnogi antiepileptici povećavaju metabolizam i potencijalno kompromitiraju kontracepcijsku učinkovitost. Isto tako, kontraceptivi mogu utjecati na učinkovitost antiepileptika jer potiču aktivnost enzima glukuronoziltransferaze koji sudjeluje u drugoj fazi metabolizma lijekova. Antikonvulzivi (fenobarbital, karbamazepin i fenitoin) induciraju metabolizam estrogena i progestina, te na taj način smanjuju njihov kontraceptivni učinak, a budući da su neki antikonvulzivi teratogeni, njihova učinkovitost je izuzetno važna. Iako većina žena s epilepsijom koje žele zatrudnjeti i održati farmakološku kontrolu tonično-kloničnih napadaja, mogu roditi zdravu djecu, fetalna izloženost određenim antikonvulzivima, osobito valproičnoj kiselini (> 800 mg/dan) tijekom prvog tromjesječja povezana je s dva do tri puta povećanim rizikom kongenitalnih anomalija. (27)

Tablica 6 Lijekovi koji smanjuju koncentraciju i učinkovitost oralnih kontraceptiva (27)

Skupina lijekova	Lijek	Vrsta interakcije
<b>Antiepileptici</b>	Karbamazepin Okskarbamazepin Fenobarbital Fenitoin Pirimidon Etosukcimid Topiramat	Indukcija enzima
<b>Antibiotici</b>	Rifampicin	Indukcija enzima
<b>Antiretroviralni</b>	Inhibitori proteaze – ritonavir Inhibitori reverzne transkriptaze – efavirenz	Indukcija i inhibicija enzima Indukcija enzima
<b>Hitna kontracepcija</b>	Ulipristal acetat	Antagonist progesteronskog receptora
<b>Gastrointestinalni</b>	Inhibitori protonske pumpe Antacidi Antagonisti H <sub>2</sub> -receptora	Povećanje pH želučanog soka
<b>Antifungalni</b>	Grizeofulvin	Indukcija enzima
<b>Drugi</b>	Bosentan Modafinil Aprepitant Sugamadeks	Indukcija enzima Vežanje hormona
<b>Biljni</b>	Gospina trava	Indukcija enzima

Inhibicijom enzima porodice CYP450, metabolizam hormona se smanjuje te potencijalno može doći do veće toksičnosti i učestalosti nuspojava oralnih hormonskih kontraceptiva. Lijekovi navedeni u Tablici 7 mogu povećati koncentraciju hormona te posljedično povećati rizik od neželjenih učinaka. (27)

Tablica 7 Lijekovi koji povećavaju koncentraciju hormona inhibicijom enzima (27)

Skupina lijekova	Lijek
Antibiotici	Eritromicin
Antifungalni	flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, ketokonazol
Antiretroviralni	Atazanavir
Imunosupresivi	Takrolimus
Nesteroidni antireumatici	Etorikoksib
Statini	atorvastatin, rosuvastatin

Oralni kontraceptivi mogu utjecati i na druge lijekove. Plazmatske koncentracije nekih lijekova mogu se povećati ili smanjiti uz istodobnu primjenu oralne hormonske kontracepcije (Tablica 8). Ovisno o prirodi interakcije i kliničkom učinku može se javiti potreba za prilagodbom doze. Primjerice, serumske razine lamotrigina smanjuju se zbog smanjene glukuronidacije zbog čega je povećana učestalost napadaja u žena sa smanjenim razinama lamotrigina nakon uvođenja oralne hormonske kontracepcije, a povećanje razine lamotrigina tijekom tjedna bez tablete povećava incidenciju nuspojava što sugerira da porast razine lamotrigina može biti klinički važan. Učinci drugih skupina lijekova također mogu biti pod utjecajem OHK i može se ukazati potreba za dodatnim praćenjem terapije. (15)

Tablica 8 Lijekovi čija koncentracija i učinak mogu biti smanjeni ili povećani pod utjecajem oralnih hormonskih kontraceptiva (27)

Skupina lijekova	Klinički učinak
<b>SMANJENA KONCENTRACIJA I UČINAK</b>	
<b>Antiepileptici</b>	Etinilestradiol smanjuje koncentracije lamotrigina u plazmi. Moguć povećan rizik od napadaja. Razmotriti povećanje doze lamotrigina. Da bi se izbjegla toksičnost u tjednu bez pilule, uzeti u obzir prošireni režim. Etinilestradiol također može smanjiti razinu valproata.
<b>Antihipertenzivi</b>	Hipotenzivni učinak može biti smanjen. Pratiti krvni tlak.
<b>Antidijetici</b>	Antidijetički učinak može biti smanjen. Pratiti razinu šećera u krvi.
<b>Diuretici</b>	Estrogeni mogu antagonizirati diuretički učinak.
<b>Tireoidni hormoni</b>	Estrogeni mogu povećati zahtjeve za hormonima štitnjače u hipotireozu, pratiti funkciju štitnjače.
<b>POVEĆANA KONCENTRACIJA I UČINAK</b>	
<b>Antifungalni</b>	Oralni kontraceptivi povećavaju koncentraciju vorikonazola. Nepoznat klinički učinak.
<b>Anksiolitici i hipnotici</b>	Estrogeni povećavaju plazma koncentracije melatonina.
<b>Bronhodilatatori</b>	Estrogeni smanjuju izlučivanje teofilina što rezultira povećanjem plazmatske koncentracije. Smanjenje doze teofilina je preporučljivo.
<b>Dopaminergici</b>	Estrogeni povećavaju plazmatsku koncentraciju ropinirola. Estrogeni i progestageni povećavaju plazmatsku koncentraciju selegilina. Povećan je rizik od toksičnosti. Istodobna primjena se treba izbjegavati.
<b>Imunosupresivi</b>	Povećana koncentracija takrolimusa i ciklosporina. Pratiti koncentracije.
<b>Mišićni relaksansi</b>	Estrogeni i progestageni mogu povećati plazmatsku koncentraciju tizanidina i potencijalno dovesti do toksičnosti.
<b>K – štedeći diuretici i antagonisti aldosterona</b>	Teoretski rizik hiperkalijemije s drospirenonom.
<b>Retinoidi</b>	Nuspojave OHK na lipide mogu biti aditivne onima isotretinoina. Kako su retinoidi teratogeni, prednosti korištenja OHK mogu prevagnuti rizik i lipide treba pratiti redovito tijekom liječenja retinoidima.
<b>Triptani</b>	Kontraceptivi povisuju razine zolmitriptana i sumatriptana. Treba pojačati oprez kod propisivanja OHK pacijenticama s migrenom.

## 2. Cilj istraživanja

Oralna hormonska kontracepcija (OHK) koristi se prvenstveno za sprječavanje trudnoće, ali i za regulaciju ili uklanjanje određenih zdravstvenih problema kao što su policistični jajnici, obilna menstrualna krvarenja, neredoviti/bolni ciklusi, akne te pojačana dlakavost.

OHK koja se danas koristi sadrži nižu razinu hormona u odnosu na prve oralne kontraceptive. Na taj način su rizici primjene, kao i nuspojave, bitno smanjeni, dok je kontraceptivni i nekontraceptivni terapijski učinak ostao očuvan. Međutim, njihova primjena u nekih žena uzrokuje nuspojave kao što su: mučnina, glavobolja, napetost dojki, promjena tjelesne težine, krvarenje unutar ciklusa, umor te promjene raspoloženja. Žene koje koriste OHK moraju biti upoznate s mogućim nuspojavama kako bi ih se na vrijeme moglo prepoznati i po potrebi reagirati. Nuspojave igraju važnu ulogu i u suradljivosti. Tako je istraživanje o prestanku uzimanja OHK, koje je provedeno u Italiji na 1809 žena 2016. godine, pokazalo da je 34,9% žena prestalo koristiti hormonsku kontracepciju; 20,5% zbog blažih nuspojava, 4,4% zbog ozbiljnih nuspojava, i 3,8% zbog nesuradljivosti. Tu je važno naglasiti ulogu ljekarnika kao zdravstvenog djelatnika koji podizanjem svijesti o mogućim nuspojavama može utjecati na suradljivost pacijentica.

Budući da primjena OHK može uzrokovati brojne nuspojave te povećati rizike od različitih po život opasnih stanja, potrebno je prije propisivanja procijeniti je li primjena opravdana s obzirom na faktore rizika te napraviti plan praćenja rizika i procjene sigurnosti kako bi se svakoj pacijentici omogućila sigurna primjena OHK. U praksi su farmaceuti svakodnevno u prilici



reagirati u slučaju medikacijskih pogrešaka, a brojni faktori rizika za primjenu OHK često nisu dobro procijenjeni, te se u određenom broju slučajeva događa kontraindicirana primjena OHK.

OHK ponekad se primjenjuju uz lijekove (ili dodatke prehrani) s kojima mogu ući u interakcije. Posljedice interakcija mogu biti povećanje ili smanjenje djelovanja kontraceptiva, odnosno povećanje ili smanjenje djelovanja drugog lijeka. Prepoznavanje takvih interakcija, poduzimanje dodatnih mjera i savjetovanje pacijentica posebna je zadaća ljekarnika.

Budući da, osim podataka o ukupnoj potrošnji, ne postoje podaci na razini Republike Hrvatske o razlozima primjene, prosječnoj dužini primjene, neželjenim učincima, te stavovima pacijentica, cilj ovog rada bio je ispitati primjenu OHK na uzorku pacijentica "Ljekarne Križevci" kako bi se dobili podaci o vrsti hormona koji se najčešće koriste, razlozima primjene, potencijalnim rizicima, nuspojavama, interakcijama, suradljivosti te osobnim stavovima pacijentica o terapiji.

Istraživanje korištenja OHK te analiza nuspojava, suradljivosti, interakcija i osobnih stavova u funkciji je podizanja svijesti o boljoj kontroli propisivanja i primjene ovih lijekova. Pri tome je uloga ljekarnika kao zdravstvenih djelatnika koji izdaju lijekove, savjetuju pacijente i prate terapiju od velike važnosti.

### **3. Materijali i metode**

Opservacijsko istraživanje u ovom radu provedeno je na uzorku od 50 pacijentica “Ljekarne Križevci“ koje su u razdoblju u kojem se istraživanje provodilo (lipanj 2017. - rujan 2017.) preuzimale oralne hormonske kontraceptive. Za potrebe rada kreiran je anketni upitnik kojim su se bilježili i ispitali: anamneza pacijentice, potencijalni rizici za primjenu oralnih hormonskih kontraceptiva, korišteni lijekovi iz skupine oralnih hormonskih kontraceptiva, dužina i razlozi uzimanja, primijećene nuspojave, ostala terapija, potencijalne interakcije, suradljivost, te osobni stavovi. Od pacijentica je zatražen informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Istraživanje je odobreno od Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

#### 4. Rezultati i rasprava

Oralna hormonska kontracepcija koja se danas koristi sadrži otprilike pet puta nižu razinu hormona u odnosu na prve oralne kontraceptive. Na taj način su rizici primjene, kao i nuspojave, bitno smanjeni, dok je kontraceptivni i nekontraceptivni terapijski učinak ostao očuvan. Međutim, kako je opisano u uvodnom dijelu, OHK mogu izazvati promjene ponašanja i depresiju, imati androgeni učinak, štetne učinke na jetru, koagulacijski sustav, lipoproteine plazme te metabolizam ugljikohidrata. Primjena OHK može uzrokovati blage nuspojave kao što su: mučnina, glavobolja, napetost dojki, promjena tjelesne težine, krvarenje unutar ciklusa, umor te promjene raspoloženja s kojima bi žene prije započinjanja terapije trebale biti upoznate. (18)

Svakako je važno procijeniti moguće rizike od venske ili arterijske tromboze te drugih potencijalno štetnih posljedica po zdravlje kako bi se na vrijeme prepoznale rizične skupine žena, te poduzele mjere za minimizaciju navedenih rizika. Nuspojave igraju važnu ulogu i u suradljivosti, a u prilog tome idu rezultati jedne studije provedene u Italiji na 1809 žena 2016. godine koji su pokazali da je njih 34,9% prestalo koristiti hormonsku kontracepciju; 6,9% zbog razloga koji nisu vezani s metodom kontracepcije, 20,5% zbog blažih nuspojava, 4,4% zbog ozbiljnih nuspojava, i 3,8% zbog nesuradljivosti. Neregularno krvarenje, dobitak na težini i glavobolja bili su glavni razlozi za prekid primjene OHK. (28)

Prema opsežnom istraživanju korištenja kontracepcije u 21. stoljeću, na preko 12 000 žena u dobi od 15 do 49 godina u pet europskih država (Francuska, Njemačka, Italija, Španjolska i UK), ispitanice su navele različite razloge za prestanak korištenja OHK, od toga nuspojave u 24% slučajeva te zdravstveni rizici u 16%, a najčešći razlozi zbog kojeg ispitanice nisu nikad koristile

oralnu hormonsku kontracepciju bile su potencijalne nuspojave (25%), strah od potencijalnih opasnosti po zdravlje (tromboza/krvni ugrušci, potencijalni rizici da uzrokuje rak te ostali zdravstveni rizici općenito). Pritom je važna uloga zdravstvenih djelatnika koji edukacijom i davanjem adekvatnih informacija pacijenticama osiguravaju bolju suradljivost i omogućavaju sigurnu primjenu OHK. (29)

Primjena OHK može povećati rizike od različitih po život opasnih stanja. Kako bi se svakoj pacijentici omogućila sigurna primjena OHK, potrebno je prije propisivanja procijeniti je li primjena opravdana s obzirom na faktore rizika te napraviti plan praćenja rizika i procjene sigurnosti. Sva potencijalno opasna stanja za pacijenticu opisana su u Listi provjere za liječnike koja sadrži pitanja za procjenu rizika koja se moraju postaviti pacijentici prije nego joj se propiše oralna hormonska kontracepcija. Navedene su apsolutne kontraindikacije, odnosno stanja kod kojih se oralna hormonska kontracepcija ne smije propisati (tromboembolijski događaj u osobnoj povijesti bolesti, npr. duboka venska tromboza, plućna embolija, srčani udar, moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka, angina pektoris; poremećaj zgrušavanja krvi, migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti, šećerna bolest s vaskularnm komplikacijama, vrlo visoki krvni tlak npr. sistolički  $\geq 160$  ili dijastolički  $\geq 100$  mmHg, vrlo visoke vrijednosti lipida u krvi, nadolazeći veliki kirurški zahvat ili razdoblje produljene imobilizacije) te su navedene relativne kontraindikacije, odnosno stanja koja podliježu dodatnom oprezu ako se procijeni da se unatoč prisustvu određenih rizika propiše oralna hormonska kontracepcija (indeks tjelesne mase preko  $30 \text{ kg/m}^2$ , dob iznad 35 godina, pušenje, pušenje i dob iznad 35 godina-savjetovati prestanak pušenja ili ne propisati, visok krvni tlak 140-159/ 90-99 mmHg). (30)

Kombinacije lijekova mogu dovesti do različitih farmakodinamskih i farmakokinetičkih interakcija, što može utjecati na terapijsko djelovanje lijekova. Uz oralnu hormonsku kontracepciju ponekad se

uzimaju lijekovi koji mogu smanjiti njihov kontraceptivni učinak, te lijekovi na čiji terapijski učinak OHK može utjecati, stoga su potrebne dodatne mjere opreza i praćenje pacijentica nakon što im se propiše OHK.

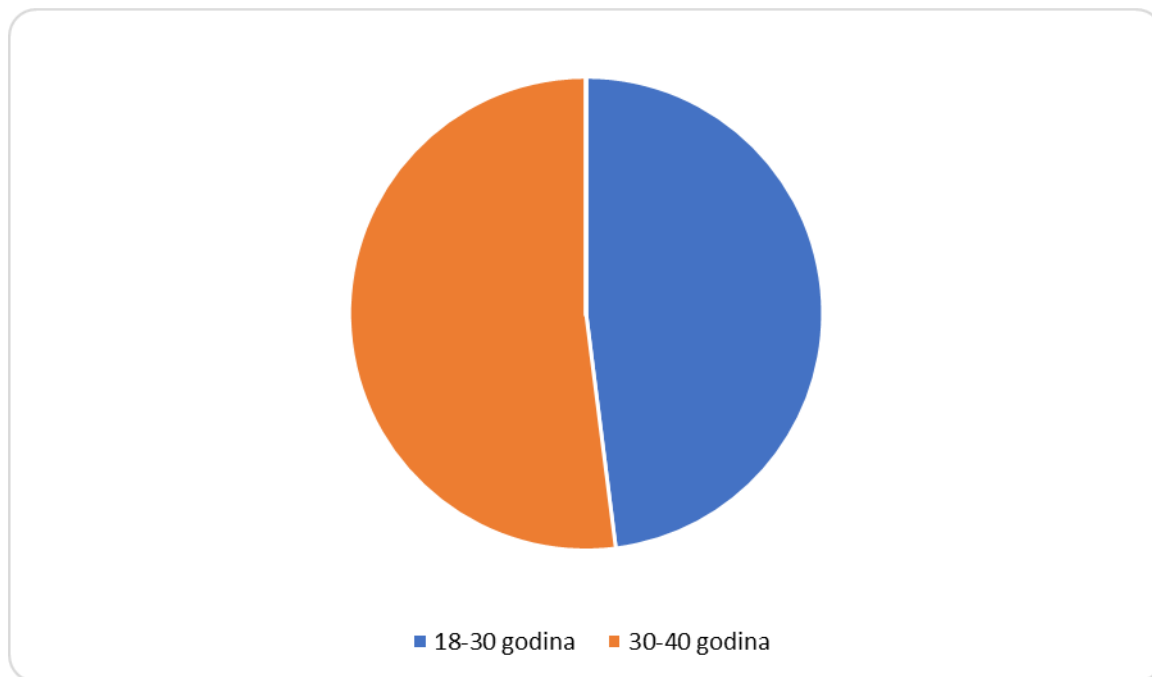
Kombinirani oralni kontraceptivi se široko upotrebljavaju u cijeloj Europi sa značajnim razlikama između zemalja. Kulturalne i sociološke razlike su glavne odrednice za uzorke korištenja OHK, a dobro strukturirano i uravnoteženo savjetovanje je ključno da pomogne ženama kod informiranog izbora optimalne kombinacije hormona. Savjetovanje osigurava pravilnu upotrebu i adherenciju, te poboljšava stavove prema novim trendovima. Većina pacijentica očekuje točne i precizne informacije o kontracepciji, uključujući i informacije o drugim oblicima kontracepcije osim oralnih hormonskih kontraceptiva.

Studija koja je provedena u Hrvatskoj analizirala je upotrebu oralnih hormonskih kontraceptiva u Zagrebu od 2008. do 2010. Rezultati su pokazali veliko smanjenje korištenja kombinirane oralne hormonske kontracepcije za čak 76% u periodu od 2008.-2009. godine. Za razliku od kombiniranih kontraceptiva, primjena samo progesteronske komponente se nije smanjila te je ona 2010. godine postala najkorišteniji oblik OHK. Čini se da primjena OHK u Hrvatskoj nije odgovarajuće regulirana, budući da je ovakvo smanjenje prošlo neopaženo među zdravstvenom javnosti. Neke od mjera koje se predlažu kako bi se negativan trend promijenio uključuju organiziranu farmakovigilanciju, propisivanje temeljeno na smjernicama te detaljnu provjeru rizičnih faktora kod žena kojima je propisuje OHK. Temeljem malog broja podataka i nedostatka jasne strategije koja bi se odnosila na primjenu OHK u kontraceptivne, ali i nekontraceptivne svrhe, u Hrvatskoj su potrebna dodatna istraživanja kako bi se bolje shvatili trendovi propisivanja OHK, dobio uvid u stavove zdravstvenih djelatnika koji propisuju i savjetuju njihovu primjenu te razumjela percepcija opće javnosti o njihovoj sigurnosti. (31)

Slično istraživanje je provedeno i u Španjolskoj gdje je također pokazan trend smanjenja primjene OHK. Godine 2006. od ukupno 2513 žena koje su sudjelovale u istraživanju, njih 14,4% je koristilo oralnu hormonsku kontracepciju, dok se taj postotak do 2012. smanjio na 10,2% (n=1530). (32)

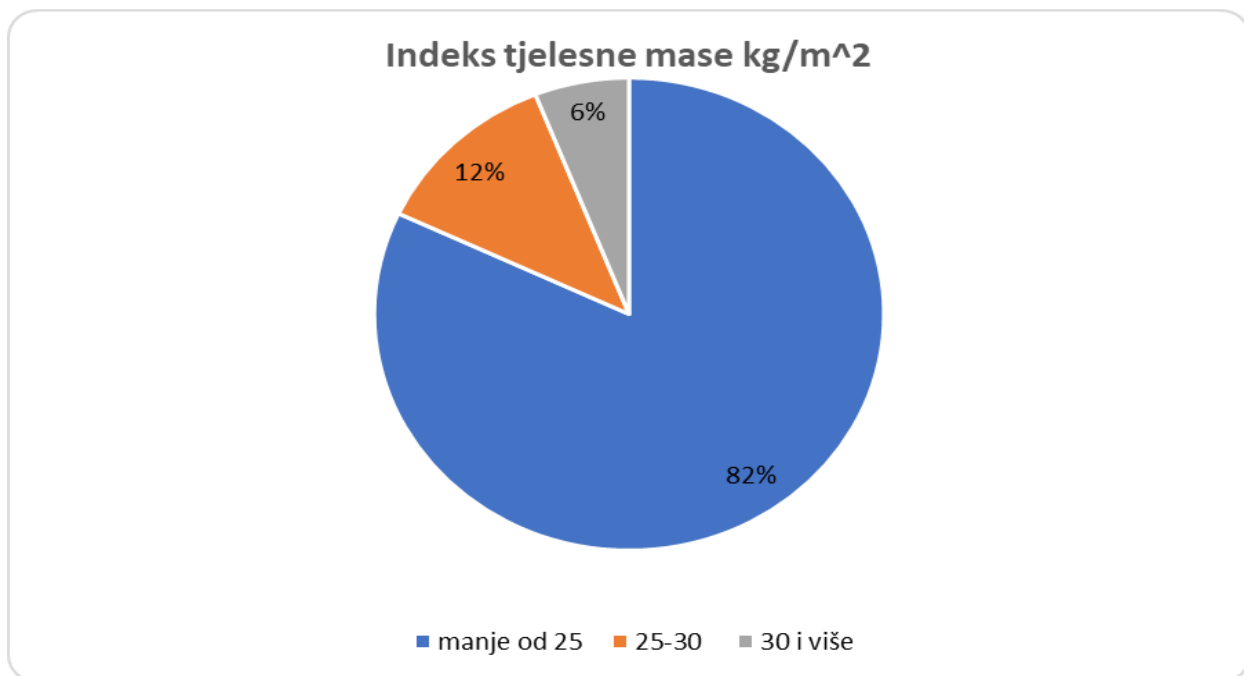
#### 4.1. Podaci dobiveni iz anamneze pacijentica

U nastavku su prikazani rezultati istraživanja provedenog na uzorku od 50 ispitanica Ljekarne Križevci, u razdoblju od lipnja 2017. do rujna 2017. Od ukupno 50 ispitanica, 24 ispitanice (48%) pripadaju dobnoj skupini od 18 do 30 godina, dok 26 ispitanica (52 %) pripada dobnoj skupini od 30-40 godina (Slika 1).



Slika 1 Dobna struktura ispitanica

Indeks tjelesne mase (Slika 2) kod 82% ispitanica je bio ispod  $25 \text{ kg/m}^2$ , 6 ispitanica imalo je indeks tjelesne mase između  $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ , a 3 ispitanice imale su indeks tjelesne mase veći od  $30 \text{ kg/m}^2$ .



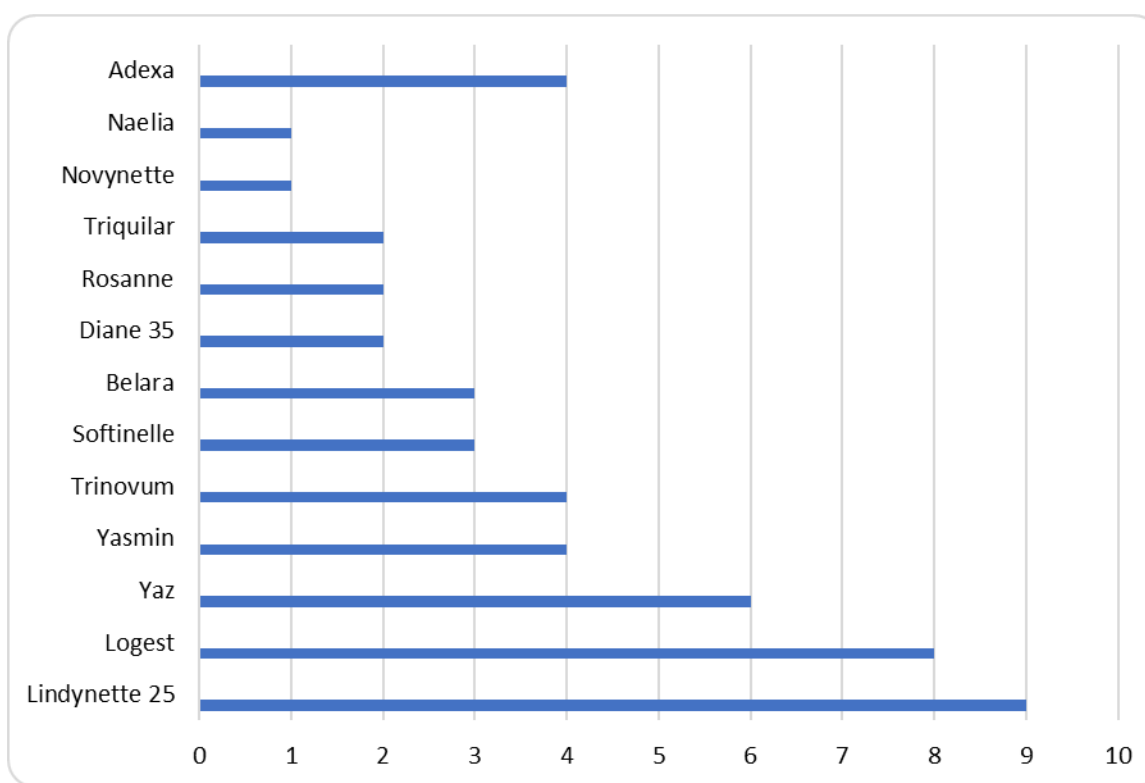
Slika 2 Indeks tjelesne mase ispitanica

Prilikom provjere prikladnosti propisivanja OHK, važno je provjeriti indeks tjelesne mase svakoj pacijentici, a ukoliko je on viši od 30 kg/m<sup>2</sup>, potreban je dodatni oprez. Brojne studije pokazuju da povećanje masnog tkiva može biti povezano s metaboličkim i hormonalnim abnormalnostima kao što su: povećanje razine fibrinogena, arterijska hipertenzija, inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija, intolerancija glukoze te menstrualni poremećaji. (33)

Postoje ograničeni i nedosljedni dokazi da korištenje OHK u pretilih žena utječe na rizik za akutni infarkt miokarda i moždani udar, dok je jedna studija pokazala da pretile korisnice mogu imati veći rizik za cerebralnu vensku trombozu od korisnica sa normalnom tjelesnom težinom. OHK i visoki indeks tjelesne mase povećavaju rizik za vensku tromboemboliju, no bez obzira na to, apsolutni rizik venske tromboembolije u zdravih žena reproduktivne dobi je mali. (34)

Od ukupnog broja, najveći broj ispitanica u ovom istraživanju uzima Lindynette® 20 (18%), zatim Logest® (16%) te Yaz® (12%).

Dobiveni podaci su u skladu s Izvješćem o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj iz 2017. (Tablica 9) gdje se vidi da se najveći iznos troši na oralne hormonske kontraceptive koji u svom sastavu imaju etinilestradiol i drospirenon (Yaz®), a iza toga su oralni hormonski kontraceptivi koji u svom sastavu imaju etinilestradiol i gestoden (Logest® i Lindynette®). (35)



Slika 3 Ukupan broj i trgovački naziv izdanih oralnih hormonskih kontraceptiva u 2017. godini

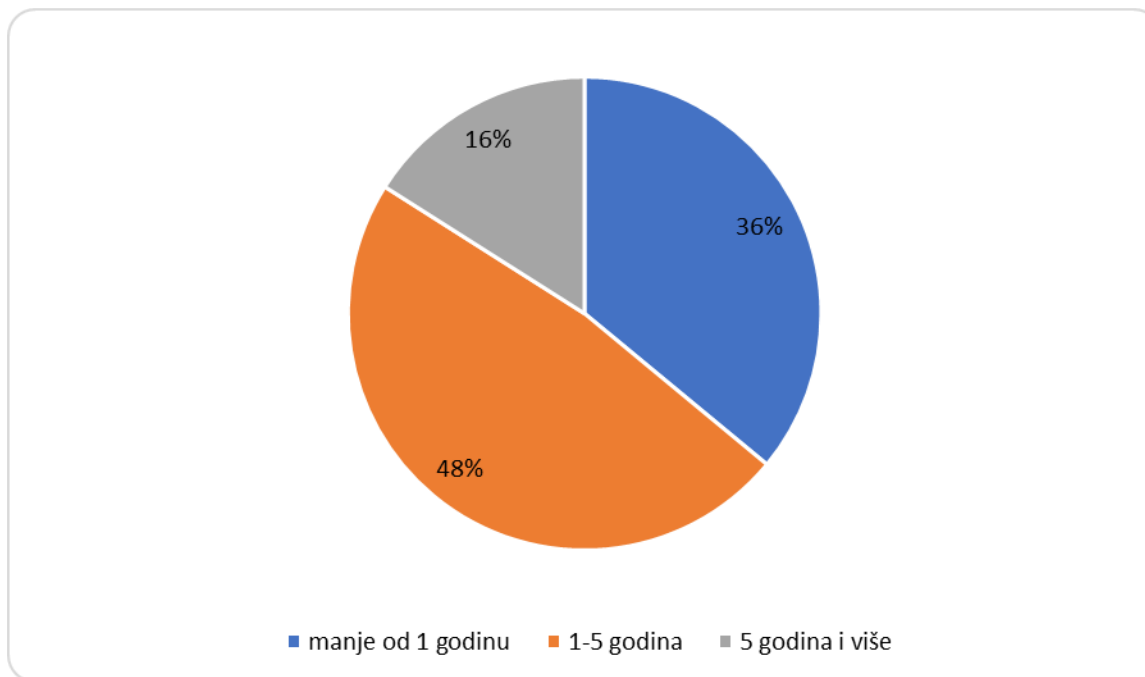


Tablica 9 Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj za 2017. godinu (35)

ATK ŠIFRA	UKUPNI IZNOS (u kunama)
<b>G03A HORMONSKI KONTRACEPTIVI ZA SUSTAVNU UPOTREBU</b>	20.694.571
G03AA Progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije	16.321.637
G03AA07 levonorgestrel i estrogen	6.263
G03AA07 levonorgestrel i etinilestradiol	547.416
G03AA07 levonorgestrel i etinilestradiol	72.219
G03AA09 dezogestrel i etinilestradiol	465.866
G03AA10 gestoden i etinilestradiol	6.108.777
G03AA11 norgestimat i etinilestradiol	2.772
G03AA12 drospirenon i etinilestradiol	6.594.509
G03AA13 norelgestromin i etinilestradiol	251.321
G03AA15 klormadinon i etinilestradiol	2.226.087
G03AA16 dienogest i estrogen	13.863
G03AA16 dienogest i etinilestradiol	32.543
G03AB Progestageni i estrogeni, sekvencijalni lijekovi	2.865.361
G03AB03 levonorgestrel i estrogen	1.020.189
G03AB04 noretisteron i estrogen	132.750
G03AB08 dienogest i etinilestradiol	1.712.422
G03AC Progestageni	90.565
G03AC03 levonorgestrel	242
G03AC06 medroksiprogesteron	231
G03AC09 dezogestrel	90.092

Prema Izvješću o potrošnji lijekova za 2017. godinu, ukupna financijska potrošnja hormonskih kontraceptiva za sustavnu upotrebu je porasla za neznatnih 1,6 % u odnosu na 2016. godinu. (35)

Prema istraživanju provedenom za potrebe ovog rada, najveći broj ispitanica uzima OHK u vremenskom razdoblju 1-5 godina (24 ispitanice), zatim kraće od 1 godine (18 ispitanica), a duže od 5 godina OHK uzima 8 ispitanica (Slika 4).



Slika 4 Dužina uzimanja oralnih hormonskih kontraceptiva

Većina ispitanica, njih 30 (60%) je prije uzimala neki drugi/druge oralne hormonske kontraceptive, od toga najčešće Diane 35<sup>®</sup> (10 ispitanica), Yasmin<sup>®</sup> (7 ispitanica), te Logest<sup>®</sup> (5 ispitanica) i Lindynette<sup>®</sup> (5 ispitanica).

Oko polovine ispitanica, njih 24 OHK ne primjenjuju u kontraceptivne svrhe, već kako bi regulirale neki drugi zdravstveni problem, najčešće bolne/neredovite cikluse, obilna krvarenja, akne te sindrom policističnih jajnika.

Više od polovice ispitanica ne kontroliraju krvni tlak otkad uzimaju OHK. Ispitanice koje kontroliraju krvni tlak, imale su prilikom zadnjeg mjerenja normalne vrijednosti krvnog tlaka.

Kontrola krvnog tlaka važna je zbog procjene kardiovaskularnog rizika pacijentica koje uzimaju kombinirane hormonske pripravke. Hipertenzija je faktor rizika za infarkt miokarda i moždani udar i povećava rizik za moždani udar 3-10 puta, a za infarkt miokarda pet puta. OHK koji sadrže manje od 35 µg estrogena uzrokuju mali porast tlaka. Visokodozirna oralna kontracepcija ipak potiče razvoj hipertenzije u oko 5% korisnica. Mehanizam kojim kontraceptivi mogu utjecati na promjenu krvnog tlaka je učinak na renin-angiotenzin-aldosteron sustav koji se očituje povećanom sintezom angiotenzinogena u jetri, te skoro osam puta većom koncentracijom u odnosu na normalnu razinu u plazmi. Uz redovite kontrole ukoliko je tlak blago povišen, ne treba odustajati od kontracepcije. Ukoliko je porast tlaka značajniji po prekidu terapije, tlak će se regulirati kroz 3-6 mjeseci. Krvni tlak iznad 160/100 mmHg apsolutna je kontraindikacija za korištenje OHK. Žene koje imaju dijagnosticiranu hipertenziju i ukoliko su pušači ne bi trebale uzimati kombinirane hormonalne kontraceptive. (37)

Davis i sur. su istraživali omjer angiotenzina 2 (vazokonstriktora) i vazodilatatorskih angiotenzina 1-7 te mjerili 24-satni krvni tlak tijekom menstrualnog ciklusa žena koje ne uzimaju te kod žena koje uzimaju oralne kontraceptive. Njihova studija potvrdila je da za razliku od žena koje ne uzimaju OHK, žene na terapiji s OHK imaju viši omjer Ang2/ang (1-7) što se povezuje s povišenjem krvnog tlaka. (37)

Ovo je istraživanje pokazalo da suprotno preporukama, čak 11 ispitanica (22%) nije prije propisivanja OHK upućeno na laboratorijske pretrage (provjera koaguabilnosti krvi, jetrene funkcije), a nakon propisivanja njih samo 25 ispitanica (50%) upućeno je na laboratorijske pretrage, od toga 1 ispitanica na samoinicijativno traženje, a 3 iz drugih zdravstvenih razloga. Laboratorijskim pretragama može se detektirati poremećaj zgrušavanja krvi provjerom vrijednosti INR. INR (International Normalized Ratio) je univerzalna mjera izražavanja

protrombinskog vremena, služi za standardizaciju testa zbog mogućih varijacija u različitim laboratorijima. INR pokazuje sklonost zgrušavanja krvi. Referentne vrijednosti za INR su obično 0,8 – 1,2 kod pacijenata koji nisu na antikoagulantnoj terapiji, a kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji vrijednosti su 2-3. (5)

Incidencija tromboflebitisa dubokih vena se povećava ovisno o dozi estrogena. Pripravak koji sadrži 20-35 µg EE povećava rizik 3-4 puta. Opasnost se povećava s porastom koncentracije estrogena kojemu se pripisuje utjecaj na promjene u normalnoj koagulaciji krvi kao što su povećana agregacija trombocita, povećanje sinteze čimbenika zgrušavanja, osobito faktora VII i X i smanjene aktivnosti antitrombina III. Nejasan je učinak progestina, poglavito u pripravcima s niskim dozama kombiniranih hormona gdje je incidencija tromboembolije također povišena, a što ih čini nedovoljno sigurnima. Rizik je najveći u prvoj godini uzimanja. Objašnjenje može biti da različiti progestini različito djeluju na osjetljivost aktivacije proteina C koji je endogeni antikoagulans. Provode se istraživanja koja nastoje objasniti takva djelovanja progestina. Nastanak tromba mogao bi se spriječiti prethodnim genskim testiranjem nasljednih rizika poremećaja zgrušavanja krvi kako bi se prepoznali rizici od koagulopatija. U pojedinim slučajevima zna se dogoditi da ginekolozi propisuju OHK bez ikakvih ili nedovoljnih pretraga kojima bi se detektirale rizične skupine žena. Ako uzimanje hormonske kontracepcije do pet puta povećava rizik stvaranja krvnih ugrušaka, to je za žene s genskom predispozicijom povećano oko 32 puta. Potreban je oprez i pri korištenju svih drugih vrsta hormonske terapije. (23)

Prije propisivanja OHK potrebno je provjeriti sve rizične faktore za razvoj tromboembolije. Bez specifičnih laboratorijskih pretraga poremećaj zgrušavanja krvi koji je apsolutna kontraindikacija za propisivanje oralne hormonske kontracepcije ne može se detektirati. Tromboembolija (npr. duboka venska tromboza, plućna embolija, srčani udar i moždani udar) je rijedak, ali važan rizik

povezan s korištenjem oralne hormonske kontracepcije. Temeljem navedenog, rezultati ovog istraživanja govore o nedovoljnom provođenju mjera minimizacije rizika od potencijalno fatalnih neželjenih učinaka koji se prepoznavanjem rizičnih osoba te pravovremenim reakcijama mogu spriječiti.

Od ukupnog broja, 12 ispitanica, odnosno njih 24 % su aktivne pušačice, od toga 5 ispitanica puši 10 godina i više. Dvije ispitanice koje puše su starije od 35 godina, a navele su da puše 15 cigareta dnevno. Žene koje puše imaju povećan rizik (3-4 puta) za razvoj kardiovaskularnih bolesti ako uzimaju oralne kontraceptive. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji stav je da žene starije od 35 godina ukoliko puše 10- 15 cigareta dnevno, ne bi trebale uzimati kombinirane kontraceptive. Čini se da je najveći doprinos riziku pojave moždanog udara i infarkta miokarda upravo pušenje. Tromboksen je jaki vazokonstriktor i povećava agregaciju i adhezivnost trombocita, a pušenje pojačava njegov učinak. Razina prostaciklina, koji ima suprotno djelovanje tromboksanu, ne mijenja se u pušačica koje ne koriste OHK, ali reducirana je u pušačica koje koriste. Infarkt miokarda u tih žena nije posljedica ateroskleroze, nego tromboze.(24)

Niti jedna ispitanica nije u osobnoj anamnezi imala duboku vensku trombozu, plućnu emboliju, srčani udar, moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku, niti napadaje angine pektoris.

Međutim, prilikom uzimanja obiteljske anamneze, dobiveni su podaci da su 3 ispitanice imale slučaj moždanog/srčanog udara u obitelji (roditelji). Jedna ispitanica navodi da je sin koji ima 7 godina doživio moždani udar, dijagnosticiran mu je Moyamoya sindrom, te da je uzimala OHK 6 mjeseci prije nego što je zatrudnjela i s tom informacijom je upoznala liječnike. Premda se u literaturi ne nalazi dovoljno dokaza o OHK kao rizičnom čimbeniku za spomenuti sindrom, povezanost nije isključena.

Dvije ispitanice navele su da imaju povišene vrijednosti lipida u krvi, ali bez točnih vrijednosti.

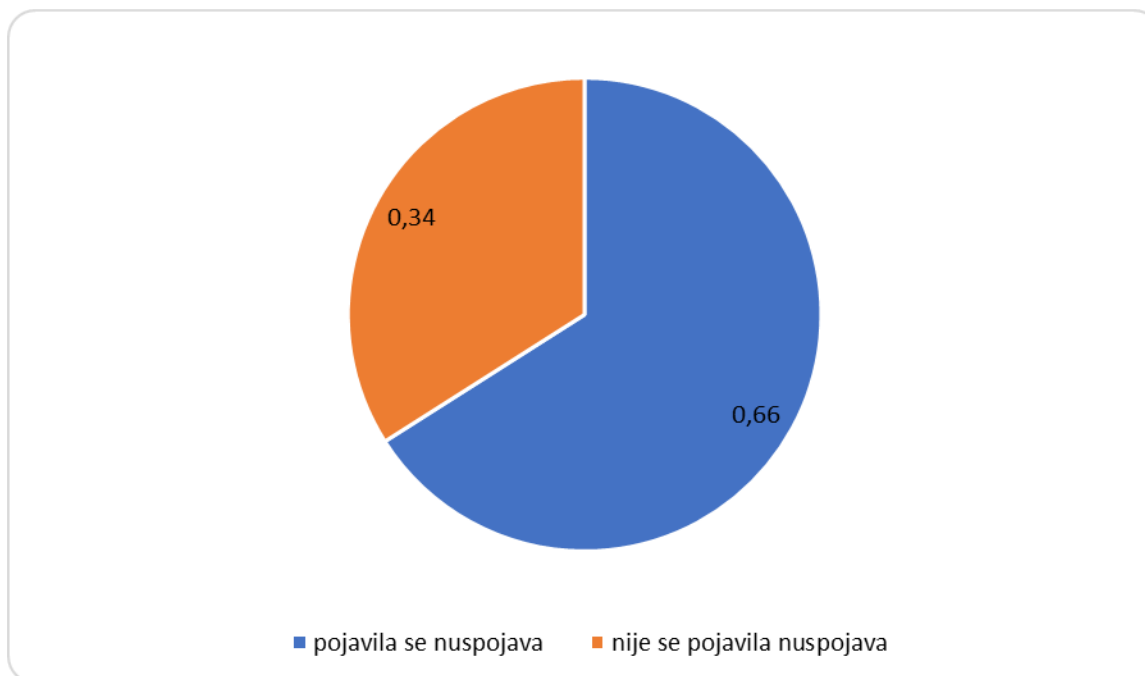
Mehanizam nastanka kardiovaskularnih bolesti kao posljedica arterijskog učinka OHK prije svega je tromboza, uvjetovana estrogenom, pa se preferira upotreba niskodozirnih oralnih kontraceptiva. Učinak oralnih kontraceptiva na arterije može u rizičnih skupina žena rezultirati infarktom miokarda, ishemičnim ili hemoragičnim moždanim udarom i trombozom mezenterične ili retinalne arterije. U žena s povišenom razinom i nepovoljnim odnosom lipida i lipoproteina u serumu također postoje podaci o povećanom riziku od infarkta miokarda. (3) Sintetski progestini smanjuju razinu serumskog HDL-a, povećava LDL-a, te smanjuje razinu ukupnog kolesterola i triglicerida u serumu, dok estrogen utječe na uklanjanje LDL-a i povećanje razine HDL-a, te utječe na porast razine ukupnog kolesterola i triglicerida u serumu. Levonorgestrel u trofaznoj kombinaciji s EE ne utječe značajnije na razinu HDL-a i LDL-a, dok visoka doza levonorgestrela u monofaznoj kombinaciji uzrokuje porast razine LDL-a te pad razine HDL-a. Monofazni oralni kontraceptivi s dezogestrelom imaju povoljan učinak na lipidni profil. Oralni kontraceptivi s trofaznim norgestimatom i gestodenom imaju povoljan učinak na odnos LDL-a i HDL-a. Žene s kontroliranom dislipidemijom mogu uzimati kombinirane hormonalne kontraceptive niskih doza uz redovite kontrole, dok za žene s nekontroliranom dislipidemijom i drugim rizičnim faktorima kao što su koronarna bolest, dijabetes, hipertenzija, pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine), te pušenje treba razmotriti neku drugu vrstu kontracepcije. Stoga njima treba primjenjivati OHK samo ako su dobrog zdravlja i bez značajnih ostalih rizičnih faktora za kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, migrena s aurom, dijabetes mellitus s vaskularnim promjenama i pušenje). (5)

Istraživanje koje je provedeno u Brazilu kako bi se ispitala prevalencija primjene OHK u situacijama kada je ona kontraindicirana, pokazalo je kako čak 11,7 % ispitanica koje primjenjuju OHK imaju neku od potencijalnih kontraindikacija za primjenu. Najčešća kontraindikacija bila je sistemska hipertenzija, druga najčešća kontraindikacija bilo je pušenje kod žena starijih od 35 godina. Kontraindicirana primjena bila je češća kod slabije educiranih ispitanica (0-8 godina škole) te kod ispitanica dobne skupine 45-49 godina. (38)

Prisustvo gore navedenih čimbenika rizika smanjuje sigurnost primjene OHK, stoga je vrlo važno prije njihova propisivanja napraviti detaljnu provjeru faktora rizika i procijeniti prikladnost propisivanja oralnih hormonskih kontraceptiva. Pri tome treba poznavati farmakološke različitosti pojedinih hormonskih komponenti i za svaku ženu odabrati najprikladniju kombinaciju i oblik. Također, individualni rizici pacijentice mogu se s vremenom promijeniti te ih se mora ponovno procjenjivati u redovitim intervalima.

#### **4.2. Podaci o nuspojavama**

Većina ispitanica, njih 32 primijetilo je neku od nuspojava OHK, dok 18 ispitanica navodi da nisu primijetile nikakve nuspojave (Slika 5).



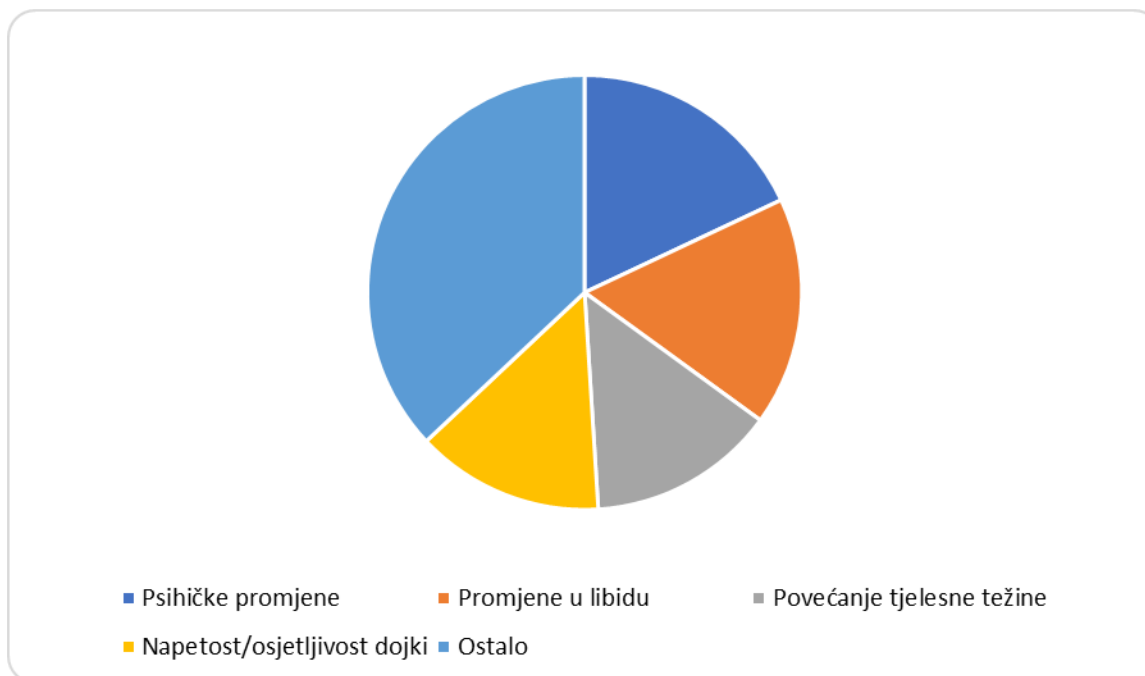
Slika 5 Učestalost nuspojave

Najveći broj ispitanica (11) u ovom istraživanju primijetio je jednu nuspojavu, dvije nuspojave nekog od oralnih hormonskih kontraceptiva primijetilo je 10 ispitanica, 3 različite nuspojave primijećene su kod 3 ispitanica, a 4 i više nuspojave primijetilo je 8 ispitanica.

Važno je napomenuti da su ispitanice u anketi navele nuspojave svih oralnih kontraceptiva koje su ikad koristile. Tako je ukupan broj nuspojave zbroj svih nuspojave, a ne nužno jednog oralnog kontraceptiva. Ukupno je prijavljeno 100 nuspojave, od toga najčešće psihičke promjene (18 puta), promjene u libidu (17 puta), povećanje tjelesne težine (14 puta) te napetost/osjetljivost dojki (14 puta) (Slika 6).

Od ostalih nuspojave primijećene su: intermenstruacijsko krvarenje/probojno krvarenje; mučnina/povraćanje/proljevi; kožne promjene (akne, pojačana dlakavost); te neredovit krvarenja/rjeđa menstruacijska krvarenja.





Slika 6 Najčešće nuspojave uporabe oralnih hormonskih kontraceptiva kao udio u prijavljenim nuspojavama

O utjecaju OHK na promjene raspoloženja rađena su brojna istraživanja. Skovlund i suradnici su u razdoblju od 2000-2013 godine istraživali da li korištenje oralnih hormonskih kontraceptiva dovodi do razvoja depresije koja bi zahtijevala primjenu antidepresiva. Podaci koje su dobili na uzorku od 1 061 097 žena pokazali su vezu između korištenja OHK i antidepresiva te prve dijagnoze depresije (posebno među adolescenticama) sugerirajući tako depresiju kao potencijalnu nuspojavu ove skupine hormonskih pripravaka. (39)

Psihičke promjene se ponekad navode kao razlog prestanka korištenja OHK. Schaffir i suradnici su objavili kritički osvrt na temelju studija koje su rađene na temu utjecaja OHK na promjene raspoloženja u zadnjih 30 godina. Određena ograničenja dostupne literature na ovu temu su nedostatak prospektivnih studija, različite metode mjerenja raspoloženja te različiti kombinirani hormonski kontraceptivi proučavani na istoj kohorti. Kod većine žena kombinirani hormonski

kontraceptivi nisu utjecali na promjene u raspoloženju ili su imali pozitivan učinak na raspoloženje, s malom incidencijom neželjenih učinaka, a osim toga je primjećeno da kontraceptivi koji sadrže progestine sa slabijim androgenim djelovanjem imaju manje neželjenih učinaka na raspoloženje, da kontinuirana i parenteralna primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva ima najmanje učinka na raspoloženje; a da je rizik kod žena s postojećim poremećajima u ponašanju veći. Autori ovog rada napomenuli su kako je zbog nedosljednosti istraživačkih metoda i nedostatka jedinstvene metodologije procjene psihičkog stanja teško donijeti zaključke koje korisnice OHK imaju veći rizik za neželjene učinke na psihičko stanje, te konačno zaključuju kako su takvi učinci rijetki te se kombinirani hormonski kontraceptivi mogu propisivati sa sigurnošću. (40)

4-10% korisnica OHK žali se na depresivno raspoloženje, iritabilnost i povećanu anksioznost, ali uzročnu povezanost s lijekom je teško dokazati. Multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo-kontrolirana studija na 84 zdrave žene pokazala je malu, ali statistički značajnu povezanost primjene OHK s povećanjem anksioznosti, iritabilnosti i promjenama raspoloženja u intermenstruacijskoj fazi, ali sa značajnim premenstrualnim poboljšanjem depresivnih simptoma. (41)

Loder i suradnici su proveli sistemski pregled objavljenih studija koje su proučavale povezanost OHK s pogoršanjem ili uzrokovanjem glavobolje. Dobiveni zaključak je da se intenzitet glavobolje koja se pojavljuje prilikom ranih ciklusa uzimanja OHK smanjuje ili glavobolja u potpunosti nestaje kontinuiranom primjenom hormona. (42)

Ovisno o vrsti hormonske komponente, odnosno ovisno o hormonskom pripravku, prijavljene su sljedeće nuspojave (Slika 7):

Adexa<sup>®</sup> (etinilestradiol i levonorgestrel) – ukupno 4 nuspojave prijavljene – mučnina/povraćanje proljev; češće glavobolje/migrene; napetost/osjetljivost dojki te neredovito krvarenje.

Belara<sup>®</sup> (etinilestradiol i klormadinon) – ukupno 3 nuspojave prijavljene: povećanje tjelesne težine; promjene u libidu te neredovito krvarenje.

Cilest<sup>®</sup> (etinilestradiol i norgestimat) – 4 nuspojave prijavljene: naticanje lijeve noge; povećanje tjelesne težine; psihičke promjene te promjene u libidu.

Diane 35<sup>®</sup> (etinilestradiol i ciproteron-acetat) – ukupno 19 nuspojave prijavljeno, najčešće nuspojave su psihičke promjene (4 ispitanice); napetost dojki (4 ispitanice); te promjene u libidu (3 ispitanice).

Lindynette<sup>®</sup> (etinilestradiol i gestoden) – ukupno 10 nuspojave prijavljeno, najčešće psihičke promjene (3 ispitanice).

Logest<sup>®</sup> (etinilestradiol i gestoden) – ukupno 15 nuspojave prijavljeno, najčešće povećanje tjelesne težine (4 ispitanice).

Novynette<sup>®</sup> (etinilestradiol i dezogestrel) – jedna nuspojave prijavljena, češće glavobolje/migrene.

Rosanelle<sup>®</sup> (etinilestradiol i drospirenon) – 8 nuspojave prijavljeno, najčešće (2 ispitanice) intermenstruacijsko krvarenje.

Softinelle<sup>®</sup> (etinilestradiol i drospirenon) – 4 nuspojave prijavljene; neredovito krvarenje; psihičke promjene; mučnina, povraćanje i proljev te umor/pospanost prva 2 tjedna.

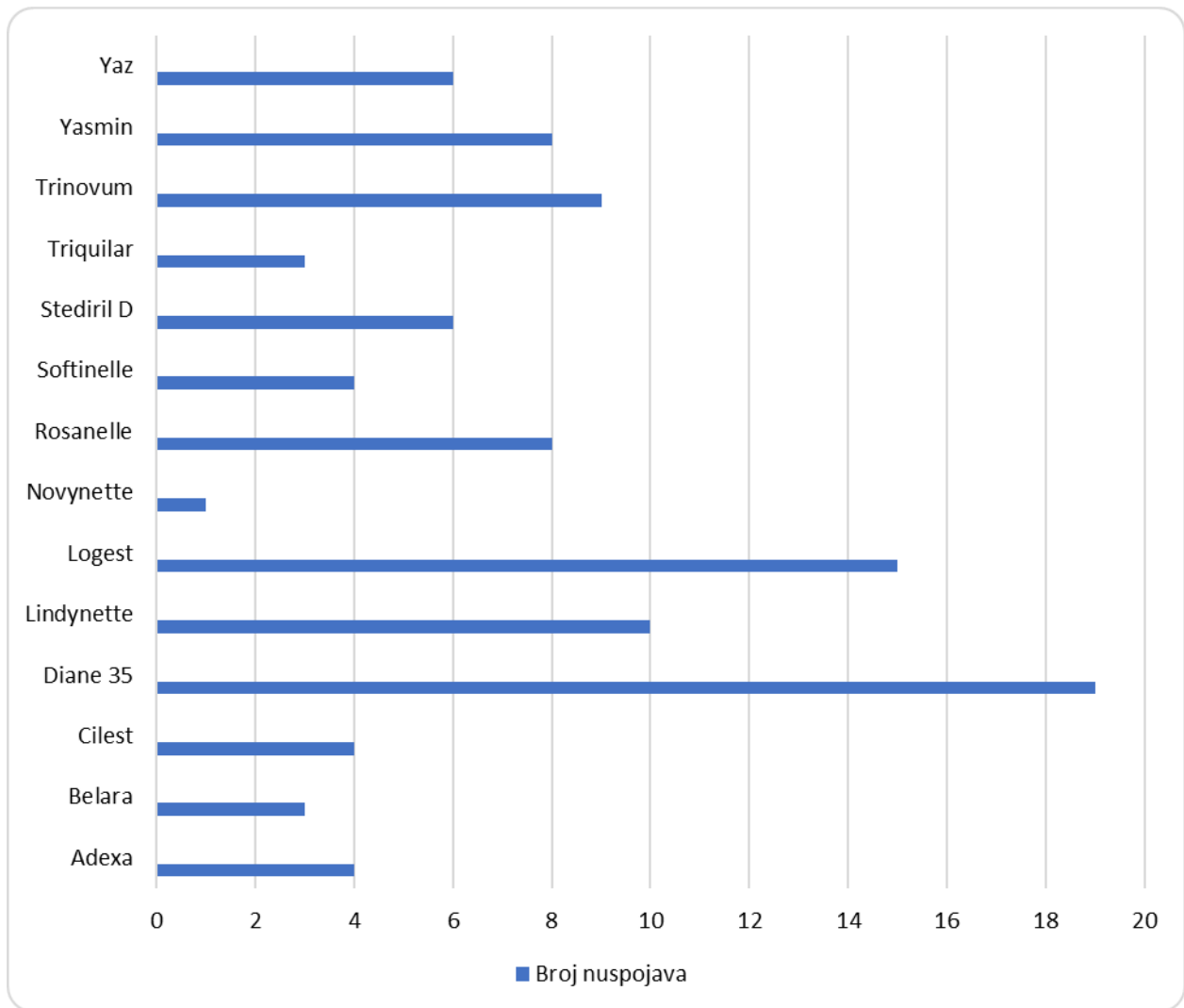
Stediril D<sup>®</sup> (etinilestradiol i levonorgestrel) – 6 nuspojava prijavljeno kod 1 ispitanice: psihičke promjene; promjena tjelesne težine; napetost dojki; intermenstruacijsko krvarenje; promjene u libidu te kožne promjene.

Triquilar<sup>®</sup> (etinilestradiol i levonorgestrel) – 3 nuspojave prijavljene kod po jedne ispitanice; češće glavobolje; povećanje tjelesne težine (12 kg u tri mjeseca) te napetost/osjetljivost dojki.

Trinovum<sup>®</sup> (etinilestradiol i noretisteron) – 9 nuspojava prijavljeno, od toga povećanje težine i promjena u libidu kod po dvije ispitanice.

Yasmin<sup>®</sup> (etinilestradiol i drospirenon) – 8 nuspojava prijavljeno, od toga promjene u libidu kod dvije ispitanice.

Yaz<sup>®</sup> (etinilestradiol i drospirenon) – 6 nuspojava prijavljeno, od toga psihičke promjene kod dvije ispitanice.



Slika 7 Broj nuspojava po pojedinom oralnom hormonskom kontraceptivu

Iz prikazanog se vidi da je najviše prijavljenih nuspojava za OHK koje u sastavu imaju ciproteron acetat s jakim antiandrogenim učinkom, te gestoden - agonist progesteronskih receptora s velikim afinitetom i za androgene receptore.

Tri sudionice ovog istraživanja navode da su bez stručnog savjetovanja sa zdravstvenim djelatnicima samoinicijativo prekinule s uzimanjem oralne hormonske kontracepcije zbog nuspojava. Samo manji broj (9) je zatražio stručni savjet liječnika ili ljekarnika zbog nuspojave/nuspojava. Nakon stručnog savjetovanja, 1 ispitanica navodi da je prestala s uzimanjem kontracepcije zbog nuspojave (povećanje tjelesne težine), kod 5 ispitanica promijenjen je oralni hormonski kontraceptiv zbog nuspojave, dok su dvije ispitanice nakon savjetovanja nastavile uzimati OHK i nuspojave su s vremenom prestale.

Prema istraživanju Sandersa i suradnika na 76 žena koje su bile u stabilnim vezama godinu dana nakon početka uzimanja oralnih kontraceptiva, samo 38% je nastavilo s primjenom OHK, 47% je prestalo s uzimanjem lijeka, a 14 % je promijenilo oralni hormonski kontraceptiv. (43)

Istraživanje o razlozima prestanka primjene OHK koje je provedeno u Italiji na 1809 žena 2016. godine pokazalo je da je njih 34,9% prestalo koristiti hormonsku kontracepciju, 20,5% zbog blažih nuspojave, 4,4% zbog ozbiljnih nuspojave, i 3,8% zbog loše suradljivosti. Neregularno krvarenje, dobitak na težini i glavobolja bili su glavni razlozi za prekid uzimanja OHK. Pritom je venska tromboza bila najčešće prijavljena ozbiljna nuspojava koje je dovela do prestanka korištenja OHK. (28)

Prema istraživanju koje je provedeno u SAD-u, Francuskoj, Njemačkoj, Španjolskoj, Italiji, Brazilu, Australiji i Rusiji na ukupno 5120 žena pokazano je da su postoci prestanka uzimanja ili prelaska na drugi hormonski kontraceptiv bili od 30% u Njemačkoj do 81% u Brazilu. Zahtjevi za promjenom OHK zbog nuspojave kretali su se od 24% u Španjolskoj do 57% u Brazilu. Rezultati ovog istraživanja također su pokazali da bi 74% žena radije koristilo hormonsku kontracepciju koja ne sadrži estrogenu komponentu zbog straha od nuspojave egzogeno unešenog estrogena. Preskakanje, odnosno neredovito/neppravilno uzimanje OHK prema

spomenutom istraživanju priznao je velik broj žena (od 39% u Velikoj Britaniji do 65 % u Brazilu). Otprilike 81% svih ispitanica izjavilo je da bi razmotrile korištenje druge kontraceptivne metode koja ne zahtijeva dnevno, tjedno ili mjesečno doziranje. Prema ovom istraživanju čini se da žene ne smatraju da su dovoljno informirane o primjeni OHK, s tim da je stupanj zadovoljstva informiranosti o kontracepciji koju koriste od 30% u Rusiji do 86% u SAD-u. Ovo istraživanje pokazuje da mnogi faktori utječu na ženin izbor kontraceptiva te također naglašava važnost individualnog savjetovanja prilikom izbora kontraceptivne metode kako bi se osiguralo da je on prilagođen ženinim životnim navikama i potrebama, a s konačnim ciljem postizanja većeg stupnja suradljivosti i uspješnosti primjene. (44)

### **4.3. Interakcije oralnih hormonskih kontraceptiva**

Od lijekova koji ulaze u interakcije s OHK koje su u računalnom programu *Lexicomp Online* karakterizirane rizikom D i X (slučajevi u kojima je potrebna intervencija), samo je kod jedne ispitanice primijećena interakcija rizika D i to između oralnog hormonskog kontraceptiva (Logesta) i pripravaka na bazi ekstrakta gospine trave. Gospina trava može smanjiti terapijski učinak kontraceptiva (estrogena) zbog indukcije metaboliza hormona, te on može izostati. U ovom je slučaju žena upoznata s navedenim rizikom i savjetovana o primjeni dodatnih metoda zaštite ukoliko nastavi s primjenom ekstrakta gospine trave. (36).

Dvije ispitanice u ovom istraživanju su navele da su koristile aktivirani medicinski ugljen, a budući da on smanjuje terapijski učinak većine oralno primijenjenih lijekova zbog adsorptivnog djelovanja, potrebno im je savjetovati primjenu drugih oblika kontracepcije za vrijeme uzimanja aktiviranog medicinskog ugljena. (30)

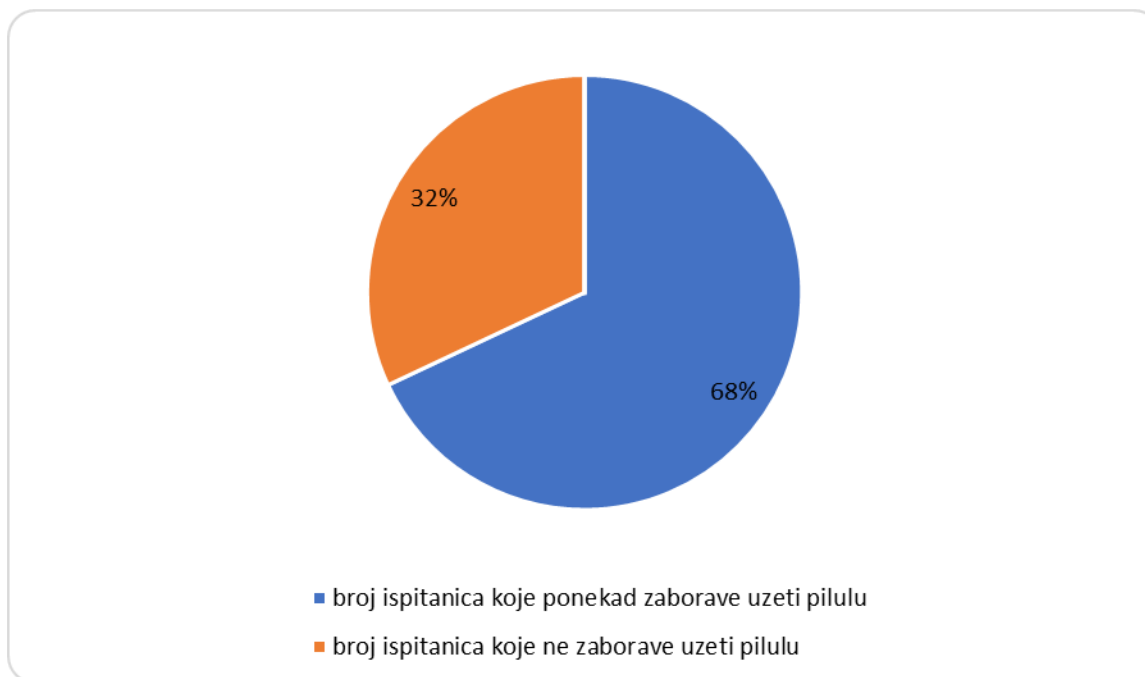
Jedna ispitanica navodi trojtjednu primjenu flukonazola, a tijekom tog razdoblja primijetila je smanjeno krvarenje. Premda ta interakcija ne zahtijeva intervenciju jer se ne smatra klinički značajnom (prema *Lexicomp Online*), u farmakološkom kontekstu flukonazol zbog inhibicije jetrenih enzima može smanjiti metabolizam etinilestradiola, što se pak može povezati s većim rizicima od neželjenih učinaka tog hormona.

Ostali lijekovi koje ispitanice najčešće uzimaju su ibuprofen, ketoprofen, pantoprazol, amoksisilin. Od dodataka prehrani najčešće uzimaju vitamine i minerale i magnezij.

Ovim se istraživanjem pokazalo da 16 ispitanica nije bilo upoznato o mogućem smanjenju/povećanju učinka određenih lijekova ako se koriste zajedno s oralnim hormonskim kontraceptivima te mogućim smanjenjem kontraceptivnog učinka ukoliko se OHK koriste s drugim lijekovima. Ispitanice koje su bile upoznate s potencijalnim interakcijama najčešće su dobile informacije od liječnika (11 ispitanica – 22 %), iz upute o lijeku i putem interneta (7 ispitanica – 14%).



#### 4.4. Suradljivost



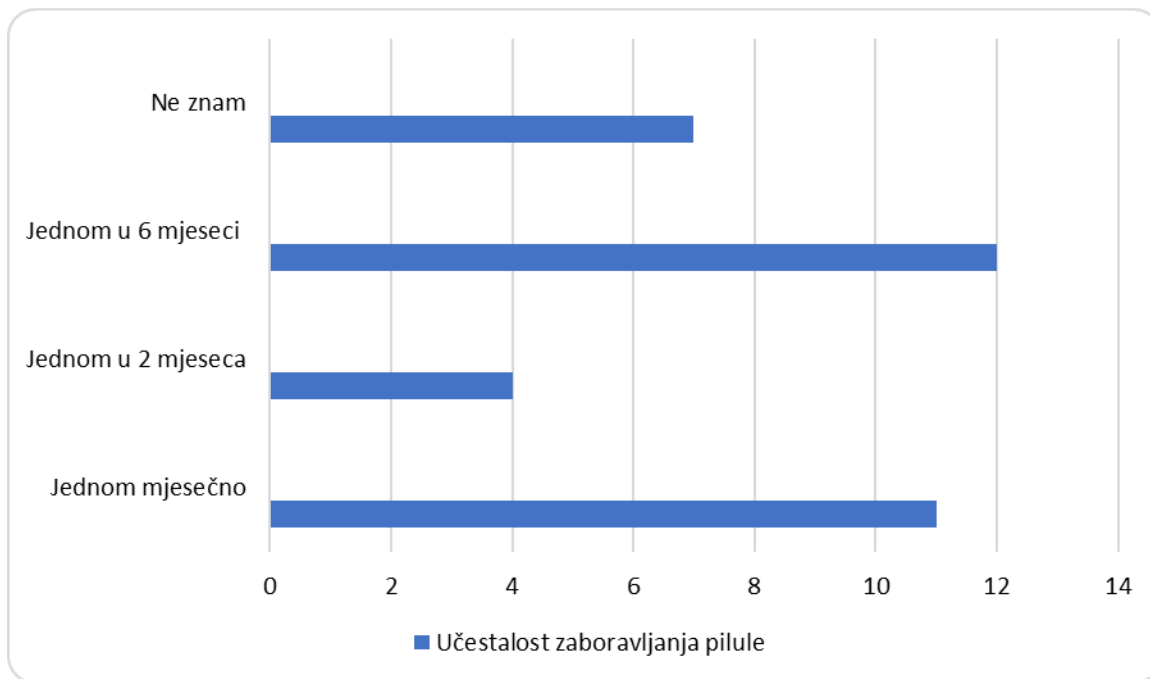
Slika 8 Suradljivost

Iz podataka prikupljenih u ovom istraživanju saznaje se da 68% ispitanica povremeno zaboravi uzeti OHK, od čega njih 24 % zaboravi jednom u 6 mjeseci, 22% jednom mjesečno, dok 14 % ispitanica nije navelo koliko često zaboravi uzeti OHK (Slika 9). Nakon toga, samo 5 ispitanica je proučilo uputu o lijeku i postupilo u skladu s njom, a 9 je uzelo tabletu čim su osvijestile propust. Samo 10 ispitanica zatražilo je stručnu pomoć kako postupiti u takvoj situaciji, od toga samo jedna navodi da je za stručni savjet pitala ljekarnika. Na temelju ovih odgovora razvidna je da potreba za boljom edukacijom korisnica OHK o načinima postupanja u takvim situacijama, a tu bi važnu ulogu trebali imati upravo ljekarnici kao najdostupniji zdravstveni djelatnici.

Prema istraživanju Chabbert-Buffeta i suradnika, OHK zaboravi uzeti između 15-51% korisnica, najčešće adolescentica, a kao najčešće razloge navode nemogućnost usvajanja rutine

svakodnevnog uzimanja, nedostupnost pilula, nuspojave te nedostatak motivacije. Posljedice su moguća ovulacija te neželjena trudnoća. (45)

Više od dvije trećine ispitanica (70%) upoznato je s ostalim mogućnostima kontracepcije (transdermalnim sustavima, intrauterinim sustavima, vaginalnim prstenima).



Slika 9 Učestalost zaboravljanja pilule

#### 4.5. Osobni stavovi

Određeni broj ispitanica (5 ispitanica) smatra da nisu dovoljno informirane o rizicima/dobrobitima oralne hormonske kontracepcije.

Također jedanaest ispitanica smatra da nisu dobile sve potrebne informacije/upozorenja od liječnika prije nego su počele koristiti OHK, a petina ispitanica smatra da nisu bile dovoljno informirane o potencijalnim rizicima/nuspojavama od strane ginekologa/drugog liječnika.

Ipak, većina ispitanica (43) je zadovoljna s izborom OHK. Najčešći razlozi pozitivnog stava prema OHK su regulacija menstrualnog ciklusa (16 ispitanica) te poboljšanje stanja kože (7 ispitanica).

Otpribliže polovina ispitanica (27 ispitanica) smatra da OHK ne povećava rizik od karcinoma dojke, dok velik broj njih (19 ispitanica) smatra da nije dovoljno informirano o tome, a samo manji broj (4 ispitanice) smatra da primjena OHK povećava rizik od karcinoma dojke.

Potrebna su dodatna istraživanja i snažnije metode za usporedbu rizika za rak dojke uslijed endogene i egzogene izloženosti hormonima. U istraživanju Lovett i suradnika nađeno je da određeni OHK koji sadrže levonorgestrel, noretindron acetat i drospirenon učetverostručuju razinu progestina u usporedbi s endogenom razinom progesterona. Također je pronađeno da formulacija koja sadrži norgestimat i 0,035 mg etinilestradiola povećava za 40% izloženost estrogenoj komponenti u odnosu na fiziološke razine estradiola. S obzirom na poznate proliferativne učinke estrogena i progesterona na stanice tkiva dojke, ne treba se isključiti povećani rizik od raka dojke u određenoj rizičnoj populaciji žena, posebice prilikom uzimanja određenih hormonskih pripravaka. (46)

Većina ispitanica (41 ispitanica) se informirala o pozitivnim i štetnim učincima oralnih hormonskih kontraceptiva, najčešće informacija prikupljaju putem Interneta (24 ispitanice), od liječnika (19 ispitanica) i iz upute o lijeku (10 ispitanica).

U opsežnom istraživanju korištenja kontracepcije u 21. stoljeću, ispitivano je preko 12 000 žena u dobi od 15 do 49 godina u pet europskih država (Francuska, Njemačka, Italija, Španjolska i UK). Rezultati su pokazali da je oralna kontracepcija najčešće korištena metoda kontracepcije u europskoj populaciji koju je ovo istraživanje obuhvatilo (30%). Žene koje su koristile oralnu kontracepciju, najčešće su je uzimale 8 godina ili duže. Većina žena koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju pokazale su visok stupanj zadovoljstva (90%). Ispitanice su navele različite razloge za prestanak korištenja OHK, od želje za trudnoćom u 22 % slučajeva, nuspojava u 24 % slučajeva te zdravstvenih rizika u 16%, dok je manji broj žena prestao uzimati OHK zbog dobitka na težini (8%). Najčešći razlozi zbog kojeg ispitanice nisu nikad koristile OHK su potencijalne nuspojave (25%), strah od potencijalnih šteta po zdravlje (tromboza/krvni ugrušci, potencijalni rizici da uzrokuje rak te ostali zdravstveni rizici općenito), potreba za svakodnevnim uzimanjem, hormonske komponente, strah od dobitka na težini itd. (29)

Rezultati talijanskog istraživanja na 545 žena su pokazali da 93% trenutnih, 74% prošlih, i 56% žena koje nisu nikad koristile kontracepciju smatra da su dobro informirane o dobrobitima i rizicima kombiniranih hormonskih kontraceptiva. Tako je sa smanjenim rizikom za rak jajnika bilo upoznato 67% ispitanica, 53 % ih je bilo upoznato sa smanjenim rizikom od raka endometrija, povećan rizik od tromboze navelo je 82% ispitanica, povećan rizik od raka dojke 45%, smanjenu plodnost 19%, , smanjen rizik nepravilnih menstrualnih ciklusa 77%, smanjenje akni 79%, manje dismenoreja 83%, i više glavobolja 56%, dobitak na težini 74%, povećan apetit 51%, grčeve u nogama navelo je njih 77%, promjene raspoloženja 45%, vaginalnu suhoću 47%, a smanjen libido 48%. Temeljem ovih rezultata može se zaključiti da su ispitanice dobro informirane o korisnim, ali i neželjenim učincima OHK te da unatoč tome smatraju da su im potrebne dodatne informacije od zdravstvenih djelatnika pri je započinjanja primjene OHK. (48)

Na temelju osobnih stavova ispitanica, može se zaključiti da bi se zajedničkom suradnjom između liječnika i ljekarnika trebala osigurati bolja edukacija žena o djelovanju OHK, prije svega o potencijalnim rizicima i nuspojavama, te mogućim interakcijama s drugim lijekovima i medicinskim stanjima kako bi se minimalizirao rizik njihove upotrebe, a ostvarili željeni terapijski ciljevi.

#### **4.6. Uloga ljekarnika u kontroli racionalne primjene oralnih hormonskih kontraceptiva**

Ljekarnik je nezaobilazan član zdravstvenog tima te preuzima dio odgovornosti za ishod farmakoterapije i kvalitetu života pacijenata. Kako bi se nosili sa svim izazovima u skrbi o pacijenima, nužna je kontinuirana edukacija i dobra komunikacija s ostalim zdravstvenim stručnjacima. Vrlo je važno poznavati farmakološke razlike među lijekovima, biti svjestan pozitivnih i negativnih svojstava te rizika primjene lijekova.

Ljekarnici su najdostupniji zdravstveni stručnjaci i kao takvi imaju važnu ulogu u savjetovanju pacijenata. Svojim stručnim savjetima trebali bi omogućiti racionalniju primjenu OHK kako bi se izbjegli potencijalni neželjeni učinci, a u konačnici i neželjena trudnoća budući da je sprječavanje trudnoće najčešći razlog njihove primjene, nakon čega slijede druge indikacije u svrhu regulacije određenih zdravstvenih stanja.

Nakon propisivanja OHK pacijentice je potrebno dodatno pratiti kako bi se osigurao povoljan omjer koristi i rizika za svaku pacijenticu. Pri tome je uloga ljekarnika od posebne važnosti.

Primjena OHK može povećati rizike od različitih po život opasnih stanja, kao što je prethodno navedeno. U praksi su farmaceuti svakodnevno u prilici reagirati u slučaju medikacijskih

pogrešaka, a brojni faktori rizika za primjenu OHK često nisu dobro procijenjeni, te u određenom broju slučajeva postoji kontraindikacija za primjenu. Kako bi se svakoj pacijentici omogućila sigurna primjena OHK, potrebno je prije propisivanja određene kombinacije i režima primjene hormona procijeniti je li primjena opravdana s obzirom na faktore rizika te napraviti plan praćenja rizika i procjene sigurnosti. Od apsolutnih kontraindikacija potrebno je izdvojiti tromboembolijski događaj u osobnoj povijesti bolesti, npr. duboka venska tromboza, plućna embolija, srčani udar, moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka, angina pektorisa, poremećaj zgrušavanja krvi, migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti, šećerna bolest s vaskularnim komplikacijama, vrlo visoki krvni tlak i vrijednosti lipida u krvi, nadolazeći veliki kirurški zahvat ili period produljene imobilizacije. S druge strane, pacijentice je potrebno dodatno pratiti ako je indeks tjelesne mase preko 30 kg/m<sup>2</sup>, ako je pacijentica pušač, posebice ako je starija od 35 godina.

Od modernih se kontraceptiva danas očekuje, ne samo da imaju visoku učinkovitost glede zaštite od neplanirane trudnoće, nego i dobru kontrolu menstruacijskog ciklusa bez intermenstruacijskih krvarenja, smanjenje dismenoreje i simptoma povezanih s viškom androgena (seboreja, akne) te ukupno poboljšanje kvalitete života uz minimalne rizike. Sve navedeno može se postići individualnim odabirom terapije. Žene koje koriste OHK svakako moraju biti upoznate s mogućim nuspojavama uzimanja kako bi ih se na vrijeme moglo prepoznati. Nuspojave igraju važnu ulogu i u suradljivosti. Tu je važna uloga ljekarnika koji edukacijom i davanjem odgovarajućih informacija pacijenticama osiguravaju bolju suradljivost i omogućavaju sigurnu primjenu OHK. Posebna zadaća ljekarnika je sudjelovanje u planiranju i provođenju mjera za smanjenje rizika uz primjenu OHK.

Prilikom izdavanja oralne hormonske kontracepcije nužno je dati točne i razumljive savjete pacijenticama o načinu primjene, kao i o postupanju u slučaju propuštenja uzimanja tableta.

OHK se ponekad primjenjuju uz lijekove (ili dodatke prehrani) s kojima mogu ući u interakcije. Posljedice interakcija mogu biti povećanje ili smanjenje djelovanja OHK, ili povećanje ili smanjenje djelovanja drugog lijeka. Prepoznavanje takvih interakcija, poduzimanje dodatnih mjera i savjetovanje pacijentica također je važna zadaća ljekarnika.

Zaključno, ljekarnici bi trebali u suradnji s liječnikom, kao i samim pacijenticama sudjelovati u odabiru najbolje kombinacije i režima primjene OHK, upozoravati na opasnosti od nuspojava i istovremenog korištenja drugih lijekova te savjetovati o pravilnom načinu primjene i trajanju terapije kako bi se za svaku pacijenticu osigurao povoljan odnos koristi i rizika primjene OHK.

## 5. Zaključak

Oralna hormonska kontracepcija (OHK) koristi se prvenstveno za sprječavanje trudnoće, ali i za regulaciju ili uklanjanje određenih zdravstvenih problema. Primjena OHK može uzrokovati brojne nuspojave te povećati rizike od različitih po život opasnih stanja. Kako bi se svakoj pacijentici omogućila sigurna primjena OHK, potrebno je prije propisivanja procijeniti je li primjena opravdana s obzirom na faktore rizika te napraviti plan praćenja rizika i procjene sigurnosti.

S obzirom da osim podataka o ukupnoj potrošnji ne postoje opsežna ispitivanja na razini Republike Hrvatske o trendovima propisivanja i korištenja OHK, neželjenim učincima, stavovima pacijentica, suradljivosti, interakcijama i sl., cilj ovog rada bio je ispitati uporabu OHK na uzorku pacijentica koji svoju terapiju podižu u ljekarničkoj jedinici „Ljekarne Križevci“.

Rezultati provedenog istraživanja na uzorku od 50 ispitanica pokazali su da se OHK koriste za sprječavanje trudnoće, ali oko polovine ispitanica primjenjuje ih kako bi regulirale neki drugi zdravstveni problem, najčešće bolne/neredovite cikluse, obilna krvarenja, akne te sindrom policističnih jajnika. Prema ovom istraživanju, najveći broj ispitanica uzima OHK u trajanju od 1 do 5 godina, dok duže od 5 godina OHK primjenjuje čak 8 ispitanica. Pritom su najzastupljenije kombinacije etinilestradiola s progestinom gestodenom (Lindynette® i Logest®) te s drospirenonom (Yaz®).

Primjena OHK u nekih žena uzrokuje nuspojave kao što su: mučnina, glavobolja, napetost dojki, promjena tjelesne težine, krvarenje unutar ciklusa, umor te promjena raspoloženja. Većina ispitanica u ovom istraživanju, njih 32 primijetilo je neku od nuspojava, dok 18 ispitanica navodi



da nisu primijetile nikakve nuspojave. Žene koje koriste OHK svakako bi trebale biti upoznate s mogućim nuspojavama uzimanja OHK kako bi ih se na vrijeme moglo prepoznati te po potrebi reagirati.

Iz podataka prikupljenih u ovom istraživanju saznaje se da 68% ispitanica povremeno zaboravi uzeti OHK, što može utjecati na smanjenje kontraceptivnog djelovanja. U tom je slučaju pacijenticu potrebno savjetovati o postupanju kako bi se izbjegla neželjena trudnoća, a upravo se s tim pitanjem pacijentice najčešće obraćaju ljekarniku.

OHK se ponekad primjenjuju uz lijekove (ili dodatke prehrani) s kojima mogu ući u interakcije. Posljedice interakcija mogu biti povećanje ili smanjenje djelovanja kontraceptiva, ili povećanje ili smanjenje djelovanja drugog lijeka. Prepoznavanje takvih interakcija, poduzimanje dodatnih mjera i savjetovanje pacijentica posebna je zadaća ljekarnika, stoga su potrebne dodatne mjere opreza i praćenje pacijentica nakon što im se propiše OHK.

S obzirom na rezultate ovog istraživanja (16 ispitanica nije bilo upoznato s mogućim smanjenjem kontraceptivnog učinka ukoliko se OHK koriste s drugim lijekovima/pripravcima) može se zaključiti da je potrebna bolja edukacija o interakcijama OHK s drugim lijekovima, posebice dodacima prehrani i bezreceptnim lijekovima koji se mogu nabaviti izvan ljekarne i bez odgovarajućeg savjetovanja ljekarnika.

Osim vrlo visoke kontracepcijske učinkovitosti, od moderne oralne hormonske kontracepcije očekuje se i odlična kontrola menstrualnog ciklusa, minimalno nepredvidljivih krvarenja, redovita i oskudna krvarenja te poboljšanje općeg stanja djelujući na simptome koji se povezuju s menstrualnim ciklusom (dismenoreja, mastodinija, glavobolja) te hiperandrogenizmom (akne i seboreja). Uloga je zdravstvenih djelatnika da razumiju zdravstvene potrebe svake žene i da je

savjetuju o terapijskog opciji koja joj individualno najviše odgovara. Dobro strukturirano i uravnoteženo savjetovanje osigurava pravilnu i sigurnu primjenu lijekova te adherenciju.

Primjenu OHK potrebno je dodatno pratiti nakon propisivanja kako bi se osigurao povoljan omjer koristi i rizika za svaku pacijenticu. Pri tome je uloga ljekarnika kao zdravstvenih djelatnika koji izdaju lijekove, savjetuju pacijentice i prate terapiju od iznimne važnosti, a preduvjet za kvalitetnu skrb o pacijentima je stalna edukacija i osobni razvoj.

## 6. Literatura

1. Radaković B. Hormonska kontracepcija - povijest, vrste, novosti. U: Šimunić V, Pavičić Baldani D, Radaković B, Jeren L, ur. Kontracepcija i reproduksijsko zdravlje. FotoSoft; 2002, str. 79-82.
2. Glasier A. Combined oral contraception. U: Glasier A, Gebbie A. ur. Handbook of Family planning and reproductive Healthcare. Churchill Livingstone; 2000, str. 47-71.
3. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: A case control study. Contraception 1998;59(5):291-301.
4. Farmer R, Lawrenson R, Todd J. A comparison of the risk of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. Br J Clin Pharmacol 2000;49(6):580-90.
5. Farmer R, Lawrenson R, Thompson C. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. Lancet 1997;349:83-8.
6. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2018: Hrvatska udruga poslodavaca u zdravstvu; Zagreb, 2018.
7. Šimunić V. Oralna hormonska kontracepcija - sadašnje stanje. U: Šimunić V, Pavičić Baldani D, Radaković B, Jeren L. ur. Kontracepcija i reproduksijsko zdravlje. Zagreb: FotoSoft; 2002, str. 167-76.

8. Pavičić Baldani D. Gestageni i antiprogesteroni - nove spoznaje. U: Šimunić V, Pavičić Baldani D, Radaković B, Jeren L. ur. Kontracepcija i reprodukcijsko zdravlje. Zagreb: FotoSoft; 2002. str. 83-90.
9. Loose D, Stancel G. Estrogens and progestins. U: Brunton L, Lazo J, Parker K. ur. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill, 2006. str. 1541-71.
10. Chrousos GP. Spolni hormoni i njihovi inhibitori. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. ur. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 699-726.
11. Pavičić Baldani D. Farmakologija oralnih hormonskih kontraceptiva. U: Šimunić V. ur. Dobrobiti i rizici hormonske kontracepcije. Zagreb: FotoSoft, 2008. str. 18-31.
12. Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. J Fam Plann Reprod Health Care 2008;34(4):237-46.
13. Dinger J, Minh T, Buttman N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. Obstet Gynecol 2011;19:33-40.
14. Hampton R, Fisher A, Pagano S, LaGuardia K. Scheduled and unscheduled bleeding patterns with two combined hormonal contraceptives: application of new recommendations for standardization. Fertil Steril 2009;92:434-40.
15. Adexa 0.03 mg + 0,15 mg obložene tablete - Baza lijekova. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Adexa-003-mg-015-mg-filmom-oblozene-tablete/14518/>. Pristupljeno 22. lipnja 2018.

16. Hall J, Guyton A. Medicinska fiziologija - udžbenik. Medicinska naklada; Zagreb; 2012, str. 987-91.
17. Hannaford P, Selvaraj S, Elliott A, Agnus V, Iversen L, Lee A. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 7621: 651.
18. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5: 201-13.
19. Weaver C, Gordon C, Janz K, Kalkwarf H, Lappe J, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 2016;27:1281-1386.
20. Derouich S, Attia L, Slimani O. Medical treatment of endometriosis. *Tunis Med* 2015 Jul; 93:407-12.
21. Hayek E, Bitar L, Hamdar L, Mirza F, Daoud G. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Front Physiol* 2016;7:124.
22. Hylckama A, Helmerhorst F, Vandenbroucke J, Doggen C, Rosendaal F. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339.
23. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund C, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;24:2257-66.

24. MacClellan L, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell B, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007;38(9):2438-45.
25. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95(3):385-9.
26. Lee A, Stockley I. Interakcije lijekova. U: Edwards C, Walker R. ur. *Klinička farmacija i terapija*. Zagreb: Školska knjiga; 2004, str. 250.
27. Clinical Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception. Dostupno na: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceu-clinical-guidance-drug-interactions-with-hormonal/>. Pristupljeno 15 travnja 2018.
28. Fruzzetti F, Perini D, Fornaciari L, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Discontinuation of modern hormonal contraceptives: an Italian survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016;21(6):449-54.
29. Skouby S. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009;15(2):42-53.
30. Logest 0,075 mg + 0,02 mg obložene tablete – Baza lijekova. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Logest-002-mg-0075-mg-oblozene-tablete/8930/>. Pristupljeno 29. svibnja 2018.
31. Zelić-Kerep A, Stimac D, Ozić S, Zivković K, Zivković N. A study on utilization of oral contraceptives in the City of Zagreb. *Coll Antropol* 2014;38(2):589-93.

32. Carrasco-Garrido P, Lopez de Andrez A, Hernandez-Barrera V, Jimenez-Trujillo I, Esteban-Pena M, Perez-Farinos N, Jimenez-Garcia R. Trends in the use of oral contraceptives among adolescents and young women in Spain. *Reproductive Health* 2016;13(1):122.
33. Bielinska M, Urbaniak J, Kusmierczyk K, Olszewski J, Pietkiewicz P. The influence of the body mass index (BMI) on selected parameters of the coagulation system in patients with disorders of the balance system taking oral contraceptives. *Otolaryngol Pol* 2016;70(4):28-34.
34. Horton LG, Simmons KB, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review. *Contraception* 2016;94(6):590-604.
35. HALMED. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. godini. Dostupno na: [http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/Tablica\\_16-Ukupna\\_potrosnja\\_lijekova\\_u\\_2017\\_godini.pdf](http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Tablica_16-Ukupna_potrosnja_lijekova_u_2017_godini.pdf). Pristupljeno 25. rujna, 2018.
36. Berry-Bibee EN, Kim MJ, Tepper NK, Riley HE, Curtis KM. Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception* 2016;94(6):668-77.
37. Davis GC, Gibson KJ, Casley D, Brown MA. Angiotensin II/ Angiotensin (1-7) ratio and 24-h blood pressure throughout the menstrual cycle and in women using oral contraceptives. *J Hypertens* 2017;35(6):1178-86.
38. Correa DA, Felisbino-Mendes MS, Mendes MS, Malta DC, Velasquez-Melendez G. Factors associated with the contraindicated use of oral contraceptives in Brazil. *Rev Saude Publica*

2017;51(0):1.

39. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegard O. Association of Hormonal Contraception With Depression. *Am J Psychiatry* 2018;175(7):684.
40. Schaffir J, Worly BL, Gur TL. Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016;21(5):347-55.
41. Lundin C, Danielsson KG, Bixo M, Moby L, Bengtsdotter H, Jawad I, Marions L, Brynhildsen J, Malmborg A, Lindh I, Sundstrom Poromaa I. Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle-A double-blind, placebo controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology* 2017;76:134-43.
42. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. *Am J of Obstet and Gynecol* 2005;193(3):636-49.
43. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, Bancroft J. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception* 2001;64(1):51-8.
44. Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among Hormonal Contraception Users. *Clin Drug Investig* 2010;30(11):749-63.
45. Chabbert-Buffet N, Jamin C, Lete I, Lobo P, Nappi RE, Pintiaux A, Hausler G, Fiala C. Missed pills: frequency, reasons, consequences and solutions. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017;22(3):165-9.



46. Lovett JL, Chima MA, Wexler JK, Arslanian KJ, Friedman AB, Yousif CB, Strassman BI. Oral contraceptives cause evolutionarily novel increases in hormone exposure. *Evol Med Public Health* 2017;1:97-108.
47. Goldhammer DL, Fraser C, Wigginton B, Harris ML, Bateson D, Loxton D, Stewart M, Coombe J, Lucke JC. What do young Australian women want (when talking to doctors about contraception)? *BMC Fam Pract* 2017;18(1):35.
48. Nappi RE, Pellegrinelli A, Campolo F, Lanzo G, Santamaria V, Suragna A, Spinillo A, Benedetto C. Effects of combined hormonal contraception on health and wellbeing: Women's knowledge in northern Italy. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20(1):36-46.
49. Dickerson L, Shrader S, Diaz V. Contraception. U: DiPiro J, Talbert R, Yee G, Mazke G, Wells P, Posey L. ur. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 11. izdanje. McGraw-Hill: Medical Publishing Division; 2011, str. 1377-93.
50. Grossman Barr N. Managing Adverse Effects of Hormonal Contraceptives. *Am Fam Physician* 2010; 82(12):1499-506.

## 7. Popis slika i tablica

Slika 1 Dobna struktura ispitanica .....	43
Slika 2 Indeks tjelesne mase ispitanica .....	44
Slika 3 Ukupan broj i trgovački naziv izdanih oralnih hormonskih kontraceptiva u 2016. godini .....	45
Slika 4 Dužina uzimanja oralnih hormonskih kontraceptiva .....	47
Slika 5 Učestalost nuspojava .....	53
Slika 6 Najčešće nuspojave uporabe oralnih hormonskih kontraceptiva kao udio u prijavljenim nuspojavama .....	54
Slika 7 Broj nuspojava po pojedinom oralnom hormonskom kontraceptivu .....	58
Slika 8 Suradljivost.....	62
Slika 9 Učestalost zaboravljanja pilule .....	63
Tablica 1 Kombinacija progestagena i estrogena na tržištu u Republici Hrvatskoj 2018. godine (6).....	4
Tablica 2 Vrste hormona u sastavu oralnih hormonskih kontraceptiva (9).....	5
Tablica 3 Podjela progestina po generacijama (vremenu dolaska na tržište) (9) .....	5
Tablica 4 Potencijalni nedostaci ultraniske doze EE u OHK (11).....	10
Tablica 5 Afinitet vezana progestina za receptore (8) .....	11
Tablica 6 Lijekovi koji smanjuju koncentraciju i učinkovitost oralnih kontraceptiva (27).....	34
Tablica 7 Lijekovi koji povećavaju koncentraciju hormona inhibicijom enzima (27).....	35

Tablica 8 Lijekovi čija koncentracija i učinak mogu biti smanjeni ili povećani pod utjecajem oralnih hormonskih kontraceptiva (27).....	36
---	----

## 8. Dodatak

### Anketni upitnik

#### I: Anamneza i procjena rizika

1. Koliko imate godina? \_\_\_\_\_
2. Vaša tjelesna težina? \_\_\_\_\_
3. Visina? \_\_\_\_\_
4. Koji oralni hormonski kontraceptiv koristite? \_\_\_\_\_
5. Je li ovo prvi put da podižete oralni hormonski kontraceptiv? DA/NE
6. Koliko dugo koristite ovaj oralni hormonski kontraceptiv?  
\_\_\_\_\_
7. Jeste li prije koristili neki drugi oralni hormonski kontraceptiv?  
\_\_\_\_\_  
Ako jeste, koji? \_\_\_\_\_
8. Koliko često idete na ginekološke preglede? \_\_\_\_\_
9. Kada ste zadnji put bili na pregledu? \_\_\_\_\_
10. Kontrolirate li krvni tlak otkad uzimate oralne hormonske kontraceptive? DA/NE  
Koliko je zadnja izmjerena vrijednost? \_\_\_\_\_
11. Jeste li upućeni na laboratorijske pretrage prije propisivanja oralnih hormonskih kontraceptiva (provjera koagulabilnosti krvi, jetrene funkcije)? DA/NE  
Jesu li laboratorijski parametri bili unutar referentnog intervala?  
\_\_\_\_\_  
Jeste li radili laboratorijske pretrage nakon što su vam propisani oralni hormonski kontraceptivi? Ako

JESTE, koliko puta?

---

12. Uzimate li oralni hormonski kontraceptiv kako biste regulirali neki zdravstveni problem (akne, neredovite ili bolne cikluse, obilna krvarenja, sindrom policističnih jajnika, anemija)?

---

13. Pušite li? DA/NE

Ako pušite, koliko cigareta dnevno i koliko dugo? \_\_\_\_\_

14. Jeste li imali duboku vensku trombozu, plućnu emboliju, srčani udar, moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku, napadaje angine pektoris?

---

15. Imate li u obitelji (roditelji, braća/sestre) slučajeve duboke venske tromboze, plućne embolije, srčanog udara, moždanog udara, tranzitorne ishemijske atake, napadaja angine pektoris?

---

16. Imate li poremećaj zgrušavanja krvi? \_\_\_\_\_

17. Imate li migrenu sa žarišnim neurološkim simptomima?

---

18. Imate li šećernu bolest? DA/NE

Ako imate, kada vam je bolest dijagnosticirana?

---

Imate li vaskularne komplikacije šećerne bolesti (nefropatija, neuropatija)?

---

19. Imate li povišene vrijednosti lipida (triglicerida, kolesterola) u krvi? DA/NE

Ako imate, kolike su posljednje izmjerene vrijednosti?

---

20. Imate li nadolazeći veliki kirurški zahvat ili period produljene imobilizacije? DA/NE

21. Planirate li dugotrajni let avionom (>4 sata) ili putujete dulje od 4 sata dnevno? DA/NE

22. Jeste li bili trudni u posljednjih 6 mjeseci? DA/NE

23. Bolujete li od bolesti koje mogu povisiti rizik od tromboze (npr. karcinom, sistemski lupus eritematodes,

anemija srpastih stanica, Chronova bolest, ulcerozni colitis, hemolitičko-uremijski sindrom)?

---

24. Uzimate li neke druge lijekove koji mogu povisiti rizik od tromboze (npr. kortikosteroide, antipsihotike, antidepresive, kemoterapiju)?
- 

## II: Nuspojave

1. Jeste li primijetili nuspojavu/nuspojave oralnog hormonskog kontraceptiva?

- psihičke promjene (promjene raspoloženja/depresivno raspoloženje)
- mučnina, povraćanje ili proljev
- povećanje tjelesne težine
- češće glavobolje/migrene
- napetost/osjetljivost dojki
- intermenstruacijsko krvarenje/probojno krvarenje
- neredovito krvarenje (rjeđa menstruacijska krvarenja)
- kožne promjene (akne, pojačana dlakavost)
- promjene u libidu
- ostalo \_\_\_\_\_

2. Jeste li zatražili stručni savjet (liječnika ili ljekarnika) zbog nuspojave/nuspojave?
- 

Ako jeste, koja je mjera poduzeta kako bi se nuspojava/nuspojave uklonile/smanjile (promjena oralnog hormonskog kontraceptiva, drugo)?

---

## III: Interakcije

1. Uzimate li neke od dolje navedenih lijekova?

Acitretin (Neotigason)  
Anastrozol  
Aprepitant (Emend)  
Armodafinil  
Beksaroten (Targetin)  
Bosentan  
Dabrafenib  
Dehidroepiandrosteron  
Derivate retinoične kiseline  
Diltiazem  
Eksemestan  
Eksenatid (Byetta)

Felbamat  
Fenitoin (Difetoin)  
Griseofulvin  
Karbamazepin (Tegretol)  
Kolestiramin  
Lamotrigin (Iamal, Lamictal, Arvind,...)  
Lenalidomid  
Lijekove za liječenje HIV-a/HCV-a  
Lumakaftor (Orkambi)  
Metilfenobarbiton (Phemiton)  
Mifepriston  
Mikofenolat  
Mitotan  
Modafinil  
Okskarbazepin (Tiramat, Oxalept)  
Oralne antikoagulanse (varfarin, dabigatran, rivaroksaban)  
Perampanel (Fycompa)  
Pirfenidon (Esbriet)  
Pomalidomid (Imdovid)  
Primidon  
Prukaloprid (resoRor)  
Rifampicin (Rimactan)  
Rufinamid (Inovelon)  
Standardizirani ekstrakt gospine trave  
Tizanidin  
Topiramet (Tiramet)  
Traneksamičnu kiselinu  
Ulipristal acetat (ellaOne)  
Verapamil

2. Uzimate li neke druge lijekove? DA/NE  
Ako uzimate, koji/koje i koliko često?

\_\_\_\_\_

3. Uzimate li dodatke prehrani/sok od grejpa? \_\_\_\_\_

Ako uzimate, koje i koliko često?

\_\_\_\_\_

4. Jeste li uzimali ili uzimate aktivni ugljen? \_\_\_\_\_

5. Jeste li uzimali ili uzimate antibiotike? (klaritromicin, eritromicin)

\_\_\_\_\_

6. Jeste li uzimali ili uzimate antimikotike (itrakonazol, flukonazol, vorikonazol)?

\_\_\_\_\_

7. Jeste li upoznati s mogućim povećanjem/smanjenjem učinka nekih od gore navedenih lijekova ukoliko ih koristite zajedno s oralnim hormonskim kontraceptivima?

---

8. Jeste li upoznati s mogućim smanjenjem kontraceptivnog učinka ukoliko koristite neke od gore navedenih lijekova?

---

Ako jeste, od koga /gdje ste informirani?

---

#### **IV: Suradljivost**

1. Dogodi li Vam se da zaboravite uzeti pilulu? \_\_\_\_\_

Ako DA, koliko često? (jednom mjesečno, svaki drugi mjesec, jednom u 6 mjeseci)

---

2. Kako postupate u slučaju da je zaboravite uzeti (koristite li druge metode zaštite)?

---

3. Jeste li tražili savjet od stručne osobe (liječnika, ljekarnika) kako postupiti u takvoj situaciji?

---

4. Jeste li upoznati s ostalim mogućnostima kontracepcije (transdermalni sustavi, intrauterini sustavi, vaginalni prstenovi)?

---

#### **V: Osobni stavovi**

1. Smatrate li da ste dovoljno informirani o rizicima/dobrobitima oralne hormonske kontracepcije?

---

2. Mislite li da ste dobili sve potrebne informacije/upozorenja od liječnika prije nego ste počeli koristiti oralnu hormonsku kontracepciju?



---

3. Jeste li bili informirani o potencijalnim rizicima/nuspojavama od strane ginekologa/drugog liječnika?

---

4. Koliko ste zadovoljni s izborom oralne hormonske kontracepcije, osjećate li neke pozitivne promjene vezane uz primjenu?

---

5. Smatrate li da oralna hormonska kontracepcija povećava rizik od karcinoma dojke?

---

6. Smatrate li da oralna hormonska kontracepcija smanjuje rizik od karcinoma kolona?

---

7. Jeste li se informirali o mogućim pozitivnim i štetnim učincima oralnih hormonskih kontraceptiva?

---

Ako jeste, iz kojih izvora?