

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Vidić

**Hormonska kontracepcija i rizik nastanka
venskih tromboembolija**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Zavodu za humanu reprodukciju, ginekološku endokrinologiju i menopauzu Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Dinke Pavičić Baldani i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Mentor rada: prof.dr.sc. Dinka Pavičić Baldani, dr.med.

POPIS KRATICA

- BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)
- DVT – duboka venska tromboza
- EE – etinil estradiol
- FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drugs Administration*)
- FSH – folikulostimulirajući hormon, folitropin
- GnRH – hormon koji oslobađa gonadotropine (engl. *gonadotrophin-releasing hormone*)
- HK – hormonska kontracepcija, hormonski kontraceptivi
- HPV – humani papiloma virus
- ITM – indeks tjelesne mase
- IUD – unutar maternični uložak (engl. *intrauterine device*)
- LH – luteinizirajući hormon, lutropin
- OCPs – oralne kontracepcijske tablete (engl. *oral contraceptive pills*)
- OHK – oralna hormonska kontracepcija, oralni hormonski kontraceptivi
- PAI-1 – inhibitor plazminogen aktivatora tip 1
- PE – plućna embolija
- POP – mini pilula (engl. *progestin-only pill*)
- SAD – Sjedinjene Američke Države
- VTE – venska tromboembolija (engl. *venous thromboembolism*)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	V
2. SUMMARY	VI
3. UVOD	1
4. HORMONSKA KONTRACENCIJA.....	2
4.1. POVIJEST I RAZVOJ HORMONSKE KONTRACENCIJE	3
4.2. PODJELA HORMONSKE KONTRACENCIJE	4
4.3. MEHANIZAM KONTRACENCIJSKOG DJELOVANJA	5
5. VAŽNOST HORMONSKE KONTRACENCIJE U KONTROLI PLODNOSTI I PLANIRANJU OBITELJI	7
5.1. KONTRACENCIJSKA UČINKOVITOST.....	7
5.2. PROBLEM NEŽELJENIH TRUDNOĆA I NAMJERNIH POBAČAJA	8
5.3. NEKONTRACENCIJSKE DOBROBITI.....	9
6. RIZIK NASTANKA VENSKIH TROMBOEMBOLIJA	10
6.1. MEHANIZAM NASTANKA VENSKIH TROMBOEMBOLIJA.....	10
6.2. UTJECAJ HORMONSKE KONTRACENCIJE NA NASTANAK VENSKIH TROMBOEMBOLIJA	11
6.3. RIZIK NASTANKA VENSKIH TROMBOEMBOLIJA KOD KORISNICA HORMONSKE KONTRACENCIJE.....	13
7. SMJERNICE O PRIMJENI HORMONSKE KONTRACENCIJE U RIZIČNIM SKUPINAMA	17
8. ZAKLJUČAK	20
9. LITERATURA.....	21
10. ZAHVALE.....	26
11. ŽIVOTOPIS	27

1. SAŽETAK

HORMONSKA KONTRACEPCIJA I RIZIK NASTANKA VENSKIH TROMBOEMBOLIJA

Vidić Ivan

Zbog niza kontracepcijskih i nekontracepcijskih dobrobiti te presudne uloge u planiranju obitelji hormonska kontracepcija (HK) nosi titulu „čuvara“ reproduktivnog zdravlja žene. Posebna se važnost primjene HK očituje u sve većem broju neželjenih i neplaniranih trudnoća u mladim ženama i adolescentica koje u velikom postotku završavaju namjernim pobačajem, uzrokujući vrlo visoki maternalni mortalitet u zemljama u razvoju. Glavni mehanizam djelovanja je centralni, inhibitorni i sinergistički učinak na sprječavanje ovulacije na razini hipotalamusa i hipofize. Periferni se učinak očituje usporenom proliferacijom i smanjenom receptivnosti endometrija, promjenama cervikalnih faktora i motiliteta jajovoda. Estrogeni izazivaju prokoagulacijski učinak povišenjem plazmatskih koncentracija faktora II, VII, VIII, X i fibrinogena te sniženjem antitrombina III i proteina S kao i nastankom rezistencije na aktivaciju proteina C. Neki gestageni povećavaju razine faktora VII, VIII i X te snižavaju razine proteina S i antitrombina III. Apsolutni rizik nastanka venske tromboembolije (VTE) izražen na 10.000 žena-godina iznosi: 4-5 za nekorisnice te korisnice mini pilula i intrauterinog gestagenskog uložka; 10 za korisnice kombinirane oralne hormonske kontracepcije (OHK) s gestagenima druge generacije; 20 za korisnice OHK s gestagenima treće generacije, vaginalnih prstenova i transdermalnih naljepaka. Uzimajući u obzir da je apsolutni rizik nastanka VTE u trudnoći 29/10.000 te u postpartalnom razdoblju 300-400/10.000 žena godišnje, dolazi se do jasnog zaključka kako je rizik nastanka VTE većine hormonskih kontraceptiva dva do četiri puta veći nego kod nekorisnica, ali zato znatno manji nego za vrijeme trudnoće, a posebice postpartalnog razdoblja. Poštujući svjetske smjernice o primjeni HK u posebno rizičnim skupinama izdvaja se manji broj žena u kojih je primjena HK kontraindicirana. Za sve ostale žene potencijalne kontracepcijske i nekontracepcijske dobrobiti HK uz moguće smanjenje broja neželjenih trudnoća i namjernih pobačaja znatno nadmašuje potencijalne rizike i nuspojave.

KLJUČNE RIJEČI: oralni hormonski kontraceptivi; rizični čimbenici; venska tromboembolija

2. SUMMARY

HORMONAL CONTRACEPTION AND RISK OF DEVELOPING VENOUS THROMBOEMBOLISM

Vidić Ivan

Due to a variety of contraceptive and non-contraceptive benefits and the critical role in family planning, hormonal contraception is known as "guardian" of female reproductive health. Special importance of hormonal contraception is reflected in the growing number of unwanted and unplanned pregnancies in young women and adolescent girls who end up making a large percentage of intentional abortions; causing very high maternal mortality in developing countries. The main mechanism of action is the central, inhibitory and synergistic effect in preventing ovulation at the level of the hypothalamus and pituitary gland. Peripheral effect manifests slow proliferation and reduced endometrial receptivity, changes in cervical factors and motility of the fallopian tubes. Oestrogens increase plasma concentrations of factors II, VII, VIII, X and fibrinogen, decrease concentration of protein S and antithrombin III and influence resistance in the activation of protein C. Some gestagens increase the level of factors VII, VIII and X and decrease levels of protein S and antithrombin III. The absolute risk of venous thromboembolism (VTE) expressed per 10.000 women-years is: 4-5 for nonusers, women using progestin-only pills or progestin intrauterine devices; 10 for users of oral contraceptive pills (OCPs) with second-generation gestagens; 20 for users of OCPs with third-generation gestagens, vaginal rings and transdermal patch. Taking into account that the absolute risk of VTE in pregnancy is 29/10.000, or in the postpartum period 300-400/10.000 women a year; clear conclusion is that the risk of VTE for most hormonal contraceptives is two to four times higher than among non-users, but at the same time significantly lower than during pregnancy, especially postpartum period. Following the international guidelines on use of hormonal contraceptives in high-risk groups, a small percentage of woman in which the use of these drugs is contraindicated stands out. For all other women contraceptive and non-contraceptive benefits of hormonal contraception, as well as dramatically reduce of unwanted pregnancies and intentional abortions far exceed the potential risks and side effects.

KEYWORDS: hormonal oral contraceptives; risk factors; venous thromboembolism

3. UVOD

Hormonska se kontracepcija u preko 50 godina kontinuirane primjene i iskustvu preko 300 milijuna žena iskazala kao vrhunska kontracepcijska metoda i lijek koji jamči sigurnost i djelotvornost. Zbog niza kontracepcijskih i nekontracepcijskih dobrobiti kao i presudne uloge u planiranju obitelji smatra se jednim od najuspješnijih medicinskih dostignuća dvadesetog stoljeća te potpuno zasluženno nosi titulu „čuvara“ (reproduktivnog) zdravlja žene. Stupanj kontracepcijske učinkovitosti HK gotovo dodiruje idealnu granicu od 100 posto što prije svega ovisi o individualnom odabiru i savjetovanju korisnica, edukaciji o pravilnoj i kontinuiranoj primjeni kao i uloženom trudu u poboljšanje postojećih i stvaranje novih, boljih preparata. Posebna važnost HK se pripisuje kao preventivnoj metodi izbora sve većeg broja neželjenih i neplaniranih trudnoća koje u velikom postotku nastaju u mladih žena i adolescentica, a nažalost u još većem postotku završavaju namjernim pobačajem uzrokujući i dalje vrlo visoki maternalni mortalitet u zemljama u razvoju.

Pregledom literature vrlo se brzo nađe preko tisuću radova o mehanizmu djelovanja, nuspojavama, dobrobitima, ali i rizicima koji se pripisuju hormonskoj kontracepciji kao uostalom bilo kojem drugom lijeku. Upravo ta ista znanstvena aktivnost je podloga za nastajanje mnogih mitova i zabluda koji su duboko usađeni u mišljenja protivnika kontraceptiva bez obzira da li je riječ o stručnjacima ili o samim korisnicama. Precizno i argumentirano objašnjenje uz znanstvena istraživanja temeljena isključivo na dokazima temelj su „liječenja“ ovakvih predrasuda koja su danas, nažalost, vrlo često rezultat političke ili religijske manipulacije. Najbolji je primjer povezanost HK i venskih tromboembolija gdje se nizom ishitrenih i preuveličanih medijskih provokacija svakih par godina sije pandemijska panika.

Vodeći se mišlju velikog genija „kako živimo u svijetu u kojem je lakše razbiti atom nego predrasude“ (A. Einstein), cilj ovog rada je objektivno prikazati sva saznanja koja se vežu uz primjenu hormonske kontracepcije i rizika nastanka venskih tromboembolija, a sve u namjeri razbijanja znanstveno neutemeljenih zabluda i otkrivanja prave istine.

4. HORMONSKA KONTRACENCIJA

Kontracepcija odnosno kontracepcijske metode su svi postupci i sredstva kojima se sprječava začeće, a samim time i trudnoća. To je najsvrhovitiji način kontrole plodnosti te se danas pravilno i svrsishodno planiranje obitelji ne bi moglo zamisliti bez adekvatne kontracepcije u kombinaciji sa ispitivanjem i liječenjem smanjene plodnosti i medicinskom potpomognutom oplodnjom.

Postoji mnoštvo podjela suvremene kontracepcije, a najgrublja od njih jest podjela na nefarmakološke (apstinencija, metode barijere, sterilizacija) i farmakološke (spermicidi, hormonska kontracepcija) metode. Detaljnija i prikladnija podjela bi bila s obzirom na sredstvo odnosno način primjene pa tako razlikujemo prirodne ili biheviorističke metode, sterilizaciju te mehaničku, kemijsku, hormonsku, intrauterinu i postkoitalnu kontracepciju. Osim toga kontracepcijska se sredstva i metode dijele prema korisniku (namijenjene za žene i muškarce), načinu djelovanja (prirodna, mehanička, kemijska i biološka), načinu uporabe (opća i lokalna) te trajanju uporabe (privremena i trajna) (1).

Pri procjeni učinkovitosti različitih metoda kontracepcije u praksi se rabe teorijska i uporabna djelotvornost. Dok teorijska djelotvornost predstavlja idealnu primjenu neke kontracepcijske metode, uporabna djelotvornost uračunava i pogrešku primjene stoga ima mnogo veće praktično značenje (1). 1933. Raymond Pearl je osmislio mjeru za pouzdanost različitih kontracepcijskih metoda koja se izračunava kao broj trudnoća kod sto žena koje se određenom metodom koriste u razdoblju od jedne godine (Pearlov indeks) (2). Međutim zbog određenih nedostataka prije svega nepreciznosti i subjektivnosti (3), od 1996. se koristi metoda životnih tablica koja predstavlja vjerojatnost da žena zatrudni unatoč primjeni određene metode kontracepcije, a izražava se na sto žena na godinu.

Pri izboru metoda kontracepcije osobito je važno biti informiran i svjestan o prednostima, nedostacima i djelotvornosti pojedine metode kao i o popratnim nuspojavama, pravilnom načinu uporabe i zaštiti od spolno prenosivih bolesti. Uz sve to na pravilan izbor utječe i zdravstveno stanje, dob, učestalost spolnih odnosa kao i stavovi i uvjerenja korisnika. Samo pravilnim i individualno prilagođenim izborom kontracepcijske metode nuspojave se svode na minimum, a raste zadovoljstvo i suradljivost korisnika.

4.1. POVIJEST I RAZVOJ HORMONSKE KONTRACENCIJE

Za početak razvoja koncepta HK zaslužne su znanstvene spoznaje iz 19. stoljeća kada je utvrđeno da tijekom trudnoće ne dolazi do razvoja folikula inače svojstvenog za normalni menstrualni ciklus žene (4). Posebice se ističe 1921. godina i austrijski znanstvenik Ludwig Haberlandt koji je postignuo privremenu kontracepciju kod ženke zeca transplantirajući joj jajnik druge gravidne ženke (5). Nadalje, 1930.-ih izolirani su i otkriveni steroidni hormoni, a posebno je značajan zaključak da visoke doze androgena, estrogena i progesterona dovode do inhibicije ovulacije (6,7). Početni rezultati istraživanja i primjene prvih hormonskih kontraceptiva bili su obećavajući, a poseban doprinos donijela je sinteza progestagena ili gestagena – spojeva sličnih progesteronu, ali za razliku od njega aktivnih pri peroralnoj primjeni. 1957. prva kombinirana OHK tableta registrirana je u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) pod nazivom *Enovid*, a početna indikacija su bili poremećaji menstrualnog ciklusa (8). Sadržavala je kao estrogenu komponentu 150 µg mestranola, a od gestagena 10 mg noretinodrela (što je četiri odnosno deset puta veće doziranje nego kod današnjih uobičajenih OHK tableta). Ista tableta se posebnom odlukom Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) od 1960. koristi i kao prva OHK tableta pod indikacijom kontracepcije (9). Daljnjim razvojem značajno se smanjivala količina hormona (i estrogena i gestagena) kao i njihov omjer i način primjene, a sve u cilju smanjenja nuspojava koje su bile brojne pri početnim visokim vrijednostima hormona. Estrogenu komponentu od samih početaka se temelji na etinil estradiolu (EE) i njegovom metil eteru (mestranolu) koji se danas sve manje primjenjuje, dok se najnovija postignuća bilježe u primjeni prirodnog estrogena (estradiol-valerat). Gestageni koji se danas koriste su uglavnom derivati 19-nortestosterona, 17 α -hidroksiprogesterona i gestageni „treće“ generacije (dezogestrel, gestoden i norgestim) (1).

U praksi se vrlo često kombinirana OHK dijeli na četiri generacije prema povijesnom i kliničkom razvoju (4):

- 1. generacija – visokodozirani preparati (50 µg ili više EE, nortestosteron i njegovi derivati: noretisteron, noretinodrel, noretisteron acetat i etinodiol diacetat)
- 2. generacija – prijelaz na niskodozirane preparate (30 ili 35 µg EE, uz već spomenute gestagene koristi se i levonorgestrel)
- 3. generacija – smanjenje neželjenih androgenih učinaka (20-30 µg EE uz gore spomenute gestagene „treće“ generacije)
- 4. generacija – sadrže drospirenon (derivat spironolaktone) i EE u dozi 20-30 µg.

Sukladno razvoju OHK prati se i razvoj ostalih oblika hormonske kontracepcije. 1969. na tržište dolazi prvi preparat koji sadrži samo gestagen i to u obliku intramuskularne injekcije medroksiprogesteron acetata pod nazivom *Depo-Provera*, a potom i 1973. prva OHK tableta samo sa gestagenom, *progestin-only pill* (POP). Razvojem medicinske tehnologije na tržišta redom dolaze prvi hormonski unutarmaternični uložak (IUD) pod nazivom *Progestasert* (1976.), hormonski implantat (*Norplant*, 1983.), vaginalni kontracepcijski prsten (*Nuvaring*, 2002.) i transdermalni kontracepcijski naljepak (*Ortho Evra*, 2002.) (10).

4.2. PODJELA HORMONSKE KONTRACIJE

Danas se na tržištu nalazi veliki broj različitih preparata hormonske kontracepcije koje možemo podijeliti u dvije velike skupine (1):

1. Oralna hormonska kontracepcijska sredstva:
 - a) kombinirani jednofazni estrogensko-gestagenski preparati
 - b) multifazni estrogensko-gestagenski preparati
 - c) kontracepcija samim gestagenima (*progestin-only pill* ili tzv. mini pilula)
2. Hormonska kontracepcija sa dugotrajnim djelovanjem:
 - a) i.m. injekcija
 - b) subkutani implantat
 - c) transdermalni naljepak
 - d) vaginalni prsten
 - e) IUD s dodatkom hormona

Kombinirani jednofazni estrogensko-gestagenski preparati koji se danas najčešće koriste sadrže kao estrogensku komponentu EE u dozi manjoj od 35 µg svrstavajući se u skupini tzv. niskodoziranih preparata. Vrijedi spomenuti da se još uvijek koriste i preparati sa dozom EE od 50 µg i to samo u onih pacijentica koji su na određenoj antiepileptičkoj terapiji. Smatra se da sniženje doze EE ispod 10 µg nema smisla zbog velike mogućnosti nastanka probojnih krvarenja i hipomenoreja (4). Osim EE, u OHK koristi se i estradiol-valerat, prirodni estrogen žena u dozi od 1-3 mg. Budući da su posljednjih godina sastav i doza estrogenske komponente uglavnom uniformni, gestageni određuju razlike između njih. Gestageni se dijele na one podrijetlom iz testosterona (norgestimat, dezogestrel, gestoden,

levonorgestrel), zatim one iz progesterona (dienogest, ciproteron acetat, klormadinon) i jedini podrijetlom iz spironolaktona – drospirenon. Multifazni pripravci su inačica jednofaznih pripravaka u kojoj sadržaj estrogena i gestagena nije stalan već se mijenja oponašajući prirodni menstruacijski ciklus (uglavnom se koriste trofazni preparati). Kontracepcija samim gestagenima temelji se na kontinuiranom uzimanju malih količina gestagena (350 µg noretindrona ili 20 µg levonorgestrela) u obliku mini-pilula (POP).

Što se tiče HK s dugotrajnim djelovanjem, glavninu njihova sastava čine gestageni izuzev kombiniranih preparata za i.m. primjenu koji sadrže i estrogene kao i noviji preparati u obliku vaginalnih prstenova i transdermalnih naljepaka koji mogu, ali i ne moraju sadržavati estrogene. Najstariji pripravak je već spomenuta *Depo Provera*, i.m. injekcija koja sadrži 150 mg depo medroksiprogesteron acetata i aplicira se svaka tri mjeseca. Od potkožnih implantata izdvaja se *Implanon*, 4 cm dug implantat koji se postavlja na kožu nadlaktice, sadrži 68 mg etonogestrela i dnevno otpušta 60 µg kroz naredne tri godine uporabe. Jedini transdermalni naljepak koji je zasad na tržištu je *Ortho Evra*; otpušta 20,0 µg EE i 150 µg noregestromina i aplicira se jednom tjedno. Vaginalni kontracepcijski prstenovi sadrže ili samo gestagene ili kombinaciju hormona. Na tržištu se nalazi kombinirani preparat *Nuvaring* koji oslobađa 120 µg etonogestrela i 15 µg EE dnevno. Unutarmaterični ulošci koji se danas koriste dijele se na nemedicirane (izrađeni od polietilena) i medicirane pripravke koji sadrže bakar odnosno hormone. Kao hormonska komponenta koristi se levonorgestrel (*Mirena*) sa dnevnom dozom otpuštanja od 20 µg za koju se smatra da je dostatna u razdoblju od pet godina (1).

4.3. MEHANIZAM KONTRACEPCIJSKOG DJELOVANJA

Kontracepcijsko djelovanje hormonskih kontraceptiva temelji se na njihovom centralnom i perifernom učinku. Glavni mehanizam jest upravo onaj centralni, sinergistički i inhibitorni kojim estrogenski i progesteronski preparati sprječavaju ovulaciju djelovanjem na razini hipotalamusa i hipofize. To se prije svega postiže mehanizmom negativne povratne sprege (posredovan β endorfinom, dopaminom i sl.) koji snizuje razinu gonadotropina ispod granice dovoljne za stimulaciju ovulacije. Estrogenska sastavnica djeluje inhibitorno na sekreciju folikulostimulirajućeg hormona (FSH) na razini hipofize što sprječava selekciju odnosno rast dominantnog folikula za vrijeme proliferativne faze menstruacijskog ciklusa. Bitno je spomenuti da ne izostaje folikulogeneza u potpunosti; tonički rast folikula postoji, ali izostaje posljednja faza eksponencijalnog rasta kojom nastaje preovulacijski folikul. U

konačnici je suprimiran i porast razine estrogena u sredini ciklusa, tj. sami mehanizam pozitivne povratne sprege koji inače predstavlja impuls za poticanje vršne vrijednosti luteinizirajućeg hormona (LH), a samim time i ovulacije. Gestagenska sastavnica svoje centralno djelovanje također ostvaruje inhibirajući pojavu vrška LH. To postiže djelujući na smanjenje frekvencije izlučivanja hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH) iz hipotalamusa čime se smanjuje odgovor hipofize u obliku smanjenog pulsatilnog izlučivanja LH. Sumarno, sinergističkim djelovanjem estrogenske i gestagenske komponente dolazi do inhibicije folikulogeneze i izostaje vršak LH što kumulativno sprječava nastanak ovulacije.

Periferno djelovanje hormonskih kontraceptiva podjednako doprinose i estrogenska i gestagenska sastavnica. Estrogenska stabilizira endometrij i smanjuje nepravilna krvarenja i neželjena probojna krvarenja. Osim toga pojačava učinak gestagena povećavajući koncentraciju unutarstaničnih progesteronskih receptora. Gestagenska pak komponenta djeluje na endometrij stanjujući ga do razine atrofije što onemogućuje implantaciju, dijelom i zbog smanjenog stvaranja glikogena u endometrijskim žlijezdama. Redukcija vaskularizacije uz smanjeno stvaranje uterotonika i vazoaktivnih prostaglandina dovodi do oskudnijih i bezbolnijih prijelomnih krvarenja. Osim djelovanja na endometrij, gestageni utječu na cervikalnu sluz koja postaje gušća, oskudnija i manje rastezljiva što u konačnici ometa prijenos i prodornost spermija. Smatra se također da gestageni djeluju i na motilitet uterusa te sekreciju i peristaltiku unutar jajovoda u smislu ometanja transporta jajašaca i spermija (4).

Gore opisano višestruko kumulativno hormonsko djelovanje na reproduksijske procese u organizmu žene čini hormonsku kontracepciju uz pravilan način uporabe jednom od najdjelotvornijih metoda kontracepcije.

5. VAŽNOST HORMONSKE KONTRACENCIJE U KONTROLI PLODNOSTI I PLANIRANJU OBITELJI

Hormonska kontracepcija kao jedan od najdjelotvornijih oblika kontracepcije čuva reproduktivno zdravlje žena kako samim kontracepcijskim djelovanjem tako i ostalim učincima izvan reproduktivnog sustava. Djeluje povoljno na organizam u cijelosti, uključujući psihičko i socijalno zdravlje i integritet. Važnost hormonske kontracepcije očituje se i nekontracepcijskim dobitima koje rezultiraju primjenom HK za ostale mnogobrojne indikacije koje djeluje poticajno i protektivno na zdravlje žena. Također, problem neželjenih trudnoća kao i posljedičnih namjernih pobačaja s opravdanjem brine sveukupnu medicinsku i nemedicinsku javnost pitajući se kako stati na kraj toj „epidemiji“. Hormonska se kontracepcija kao najdjelotvornija, najsigurnija i financijski povoljna metoda nameće kao rješenje prvog izbora niza ugrožavajućih čimbenika koji nepovoljno djeluju na zdravlje žena i djece diljem svijeta.

5.1. KONTRACENCIJSKA UČINKOVITOST

Hormonska kontracepcija se od samih začetaka odlikuje vrlo visokom idealnom učinkovitošću koja se prema dostupnoj literaturi uglavnom kreće iznad 99%, odnosno jedina metoda koja je uspješnija jest sterilizacija (11). Kako je gore već spomenuto, mehanizam djelovanja HK je višestruk, tj. kombinacija je inhibicije folikulogeneze i ovulacije, usporene proliferacije i smanjene receptivnosti endometrija, promjena cervikalnih faktora, motiliteta jajovoda i sl. Upravo ti mehanizmi dovode HK do izvanredne učinkovitosti za koju se smatra da bi u idealnim uvjetima mogla dostići i 100% da nema pogrešaka koje su u tri četvrtine slučajeva pogreške primjene krajnjih korisnica (12). Glavni razlozi tih pogrešaka su sljedeći: pogrešna primjena ili izostavljena doza, debljina (tjelesna težina veća od 80 kg, *body mass index* (BMI) veći od 30 kg/m²), loša apsorpcija (povraćanje, postoperacijski ili uz neke bolesti) te potpuno neopravdani prekid (odmor) od primjene HK. U posljednje vrijeme zbog sekularnog porasta tjelesne težine sve više dolaze do izražaja problemi primjene HK kod debelih i pretilih žena (13). Na kraju, ne smije se zaboraviti naglasiti da iako je teoretska (idealna) učinkovitost HK iznad 99%, ona stvarna, uporabna (uključujući sve pogreške) prema nizu istraživanja iznosi 91-99 % (14).

5.2. PROBLEM NEŽELJENIH TRUDNOĆA I NAMJERNIH POBAČAJA

Porast broja neželjenih i neplaniranih trudnoća je gorući problem ne samo u Hrvatskoj već širom svijeta. Smatra se da je u svijetu od 205 milijuna trudnoća godišnje više od jedne trećine neplanirano (78,9 milijuna), dok više od polovice istih rezultira namjernim pobačajem (46 milijuna) (15). Posebice zabrinjava sve veći broj adolescentnih trudnoća koje za sobom ostavljaju teške posljedice na socijalni i psihički aspekt zdravlja mlade majke, ali i djeteta (16). U SAD-u je 2004. godine oko 40% trudnoća bilo upravo u adolescentica u dobi od 15 do 19 godina (17). Iako je primjena HK kod adolescentica vrlo popularna, greška primjene u odnosu na adultne korisnice raste zbog zaboravljivosti, skrivanja tableta od roditelja i neredovityh spolnih odnosa. To je razlog većem postotku adolescentnih trudnoća zbog čega treba intenzivnije i temeljitije pratiti i savjetovati adolescentice o primjeni svih vrsta kontracepcijskih metoda. Problem neplaniranih trudnoća je kompleksan i sastoji se od izostanka prenatalne skrbi što se može očitovati spolno prenosivim bolestima tijekom trudnoće koje mogu ugroziti i majku i dijete kao i konzumacijom alkohola i droga sa dobro poznatim posljedicama na rast i razvoj fetusa (18). Osim toga izostaje primjena preparata folne kiseline pre- i postkonceptijski što povećava rizik neuralnih malformacija, a zabilježen je i povećan rizik nastanka postporođajne depresije u majki (19). Ipak najveća težina neplaniranih trudnoća leži u gore spomenutoj povećanoj incidenciji namjernih i često ilegalnih pobačaja koji znatno doprinose povećanom maternalnom mortalitetu, posebice u zemljama u razvoju.

Namjerni pobačaj je najgori i u potpunosti neprihvatljiv način kontrole plodnosti i planiranja obitelji. Prema podacima iz literature, 2003. godine u svijetu se izvelo 42 milijuna inducirana pobačaja što možemo iskazati i kao omjerom od 29 pobačaja na 1.000 žena u fertilnoj dobi (15-44 god.), odnosno čak 115.000 pobačaja dnevno (20). Također se u istom navodi da je u nekim regijama svijeta (istočna Europa) omjer induciranih pobačaja i živorođenih u korist pobačaja i to 105/100. Pošto je stvarni broj ilegalnih pobačaja zbog neprijavljivanja teško ustanoviti, smatra se da u ukupnom broju pobačaja taj udio iznosi oko 48%, od čega je 97% izvršeno u nerazvijenim i zemljama u razvoju. Posljedica istih je zastrašujući broj od čak 67.000 žena koje godišnje umiru prilikom izvođenja kriminalnog pobačaja (21). Upravo zbog prevencije nepotrebnih smrti majki u mnogim je zemljama pobačaj legaliziran i određen zakonskim aktima. Međutim, legalizacija profesionalno izvedenih pobačaja nije završna, a niti najbolja mjera prevencije neželjenih trudnoća i kriminalnih pobačaja. Pokazalo se da je edukacija i primjena kontracepcije, prije svega

hormonske zbog najveće djelotvornosti, najbolja mjera prevencije i zaštite (reproduktivnog) zdravlja majki i buduće djece te učinkovito smanjuje maternalni mortalitet (22). U razvijenim zemljama postoje inicijative na državnoj razini o primjeni dugotrajne HK koja bi uz to bila i besplatna, a rezultati na lokalno provedenim studijama pokazuju višestruko smanjenje stope neželjenih i adolescentnih trudnoća kao i induciranih pobačaja (23). Sve navedeno govori u prilog te dodatno naglašava važnost konstantne i pravilne primjene metoda (hormonske) kontracepcije.

5.3. NEKONTRACENCIJSKE DOBROBITI

Nekontracepcijske dobrobiti HK su one dobrobiti koje nisu posljedica same kontracepcije već djelujući na spolni sustav i organe doprinose očuvanju reproduktivnog zdravlja žene. Dije se na zaštitne (protektivne) i terapijske. Zaštitni je onaj učinak koji sprječava ili barem smanjuje pojavu nekih bolesti kao što su funkcionalne ciste jajnika, izvanmaternična trudnoća, zdjelične upalne bolesti, benigne promjene dojke, rak jajnika, rak endometrija i sl. (24). Terapijski učinak HK ostvaruje putem kontrole ciklusa i povoljnog učinka na endometriozi, miome, hiperandrogena stanja i sindrom policističnih jajnika. Smatra se da oko 20% korisnica koristi HK primarno kao terapijsku opciju a ne mjeru kontracepcije (12).

6. RIZIK NASTANKA VENSKIH TROMBOEMBOLIJA

Kao i za svaki drugi lijek, danas su dobro znani i opisani rizici korištenja HK zahvaljujući više od 50 godina korištenja i iskustvu više stotina milijuna žena korisnica HK. Rizici vezani uz korištenje HK bitni za kliničku praksu su prije svega utjecaj na krvožilni sustav i sinergistički utjecaj sa infekcijom humanim papiloma virusom (HPV) u nastanku raka vrata maternice (25). Manifestacije u krvožilnom sustavu se očituju kroz moguću povećanu incidenciju bilo arterijskih bilo venskih tromboza, gdje je bitno naglasiti da postoje rizični čimbenici neovisni i ovisni o korištenju HK. Oni čimbenici koji uz HK doprinose nastanku tromboza su sljedeći: pozitivna obiteljska anamneza, pretilost, pušenje (posebice poslije 35. god. života), dulje mirovanje i korištenje droga. Bitno je spomenuti da su venske tromboembolije nešto češće od arterijskih tromboza, o čemu će biti više riječi poslije, dok se smatra da niskodozirani OHK ne povisuju rizik za pojavu srčanog ili moždanog udara kod zdravih žena koji ne puše duhan, bez obzira na dob (26). Uporaba OHK dulja od 5 godina neznatno povisuje rizik od nastanka raka vrata maternice, ali pritom važnu ulogu ima prisutnost HPV infekcije, početak spolnih odnosa i broj partnera (27).

6.1. MEHANIZAM NASTANKA VENSKIH TROMBOEMBOLIJA

Venska tromboza (flebotromboza) je okluzija površinskih ili dubokih vena trombom koja je popraćena vaskularnom i perivaskularnom upalom. Klinički je značajna duboka venska tromboza (DVT) nogu koja se definira nastankom tromba u dubokim, velikim venama natkoljenice i zdjelice, bilo da je isti nastao *in situ* ili propagacijom iz distalnih dijelova natkoljenice ili potkoljenice. Još je prije 150 godina njemački patolog Virchow definirao čimbenike koji pridonose nastanku venske tromboze: venska staza, vaskularno oštećenje i hiperkoagulabilnost (Virchowljev trijas). Venskoj stazi i vaskularnom oštećenju najviše doprinose dugotrajna imobilizacija, mirovanje, kirurški zahvat i kirurška trauma; dok su ostali rizični čimbenici treća životna dob, metabolički sindrom, tjelesna neaktivnost, paraneoplastički sindrom, sepsa, kemoterapija, prethodna venska tromboza i varikoziteti. Najčešći uzroci hiperkoagulabilnosti su rezistencija na aktivirani protein C (mutacija faktora V Leiden), genske mutacije protrombina, deficit antitrombina III i proteina C i S, antifosfolipidni sindrom itd. Izgleda da primjena hormonske terapije (HK i nadomjesno

hormonsko liječenje) najviše doprinosi hiperkoagulabilnosti u odnosu na ostale čimbenike Virchowljevog trijasa (28).

Plućna embolija (PE) jest akutna bolest uzrokovana smještajem krvnog ugruška (embolusa) u dijelu plućne arterije s posljedičnom opstrukcijom plućnog krvotoka. U 95% slučajeva uzrokovana je embolusom nastalim otkidanjem dijela tromba iz dubokih vena natkoljenica i/ili zdjelice (DVT nogu). Klinička prezentacija ovisi o veličini i broju zahvaćenih ogranaka plućne arterije te o prethodnim kroničnim bolestima. Dispneja, tahipneja, tahikardija, periferna cijanoza uz izrazitu anksioznost i nemir su glavni simptomi PE. Smrtnost ovisi o masivnosti i hemodinamskim posljedicama pa tako u blagim slučajevima iznosi oko 2,5%, dok u slučaju masivne PE uz kardiogeni šok oko 25% (29).

Venska tromboembolija (VTE) uključuje gore spomenutu DVT u nogama, PE i tromboze mezenteralnih, retinalnih i hepatalnih vena te cerebralnih sinusa. Učestalost raste sa dobi od 1/100.000 u dječjoj pa do 1/100 u starijoj dobi godišnje (25). U žena fertilne dobi (15-49 godina) učestalost je DVT 21/100.000 godišnje. Rizik nastanka DVT u trudnoći se kreće od 61/100.000 godišnje kod žena mlađih od 35 do 121/100.000 godišnje kod žena starijih od 35 godina (30).

6.2. UTJECAJ HORMONSKE KONTRACEPCIJE NA NASTANAK VENSKIH TROMBOEMBOLIJA

Kao što je već rečeno, prema dosadašnjim spoznajama smatra se da je negativno djelovanje hormonskih kontraceptiva pripisano učinku prije svega estrogenske, a manjim dijelom gestagenske komponente na samo jedan parametar Virchowljevog trijasa – hiperkoagulabilnost (4). Estrogenska komponenta HK ovisno o dozi ima blagi prokoagulacijski učinak (31), tj. bazalna aktivnost koagulacijskog sustava je povišena već od trećeg dana uzimanja HK, a vraća se na normalu 14 dana po prestanku uzimanja (25). Dolazi do povišenja plazmatskih koncentracija faktora II, VII, VIII i X te fibrinogena, odnosno do sniženja antitrombina III i proteina S kao i nastanka rezistencije na aktivaciju proteina C (32,33). Paradoksalno, estrogeni dovode i do fibrinolitičkog učinka i to smanjujući koncentraciju inhibitora plazminogen aktivatora tip 1 (PAI-1) i povećavajući koncentraciju plazminogena (34). Iako se prije smatralo da gestageni *per se* nemaju prokoagulacijski učinak već jedino u kombinaciji sa estrogenima, danas se zna da gestagenska komponenta, npr. desogestrel, povećava razine faktora VII, VIII i X te snižava razine proteina S kao i

antitrombina III (32). Također je primijećen veći porast protrombina i faktora VII kod primjene desogestrela i gestodena u odnosu na levonorgestrel (4).

Navedene promjene prokoagulacijskih i fibrinolitičkih procesa smatraju se tolerantnijima za zdrave žene jer međusobno balansiraju održavajući ravnotežu. Ipak poseban oprez se treba uzeti u obzir u žena koje imaju predisponirajuće rizične čimbenike poput trombofilije, debljine ili pretilosti, odnosno ako se nađu u situaciji dužeg letenja, politraume, teže i duže operacije i sl. (31).

Trombofilija kao sklonost zgrušavanja krvi odnosno nastanka tromba se dijeli na prirođenu i stečenu. Najčešći prirođeni uzrok trombofilije jest mutacija faktora V Leiden te mutacija gena za protrombin. Mutacija faktora V Leiden dovodi do rezistencije na aktivaciju proteina C što kao posljedicu ima povećano stvaranje trombina (trombotska dijateza). Bitno je napomenuti da je rizik nastanka VTE kod heterozigota 8 puta, a kod homozigota čak 80 puta veći nego u zdravoj populaciji (25). Mutacija gena za protrombin nalazi se nešto rjeđe nego faktora V Leiden, a dovodi do porasta plazmatske razine protrombina za 30% (35). Jasno je da primjena HK koja se povezuje sa prokoagulantnim učinkom u žena nositeljica navedenih mutacija multiplicira rizik nastanka VTE o čemu će kasnije biti rečeno. Za razliku od prirođene, stečena rezistencija na aktivaciju proteina C može se razviti u nekih korisnica HK sa posljedičnom trombotskom dijatezom (33). Osim toga dokazan je i učestaliji nastanak rezistencije kod gestagena „treće“ u odnosu na gestagene „druge“ generacije. Iako je molekularni mehanizam i dalje nepoznat, djelomično se može objasniti sniženjem razine proteina S koji je kofaktor aktiviranog proteina C (4). Ostali stečeni uzroci trombofilije su pozitivna antifosfolipidna protutijela (lupus antikoagulant, antikardiolipinska protutijela) i homocistinurija kod kojih je također potreban oprez pri primjeni HK (31).

Za razliku od VTE, artotromboze su dosta rjeđe, i u pravilu, ako je riječ o zdravoj ženi mlađoj od 35 godina koja ne puši, rizik nastanka infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta je zanemariv (25). Kod pušačica korisnica HK bilježi se porast serumske razine tromboksana i fibrinogena uz istodobno smanjenje prostaciklina, zatim povećana agregacija i adhezivnost trombocita kao i izraženija ekspresija tkivnog čimbenika monocita (4). Neophodno je spomenuti da primjena niskodoziranih OHK ne utječe na razinu lipida i lipoproteina u serumu, odnosno kardiovaskularni se incidenti u arterijskom stablu uzročno pripisuju artotrombozi, a ne aterosklerozi (36).

6.3. RIZIK NASTANKA VENSКИH TROMBOEMBOLIJA KOD KORISNICA HORMONSKE KONTRACEPCIJE

Prvi veći izvještaji o povezanosti VTE i OHK pojavili su se krajem 1960.-ih nakon par godina početne primjene te su vrlo brzo pripisani estrogenu sastavnici, tj. utvrđeno je da rizik proporcionalno ovisi o dozi estrogena (37). Kod žena koje su uzimale OHK sa dozom estrogena manjom od 50 µg incidencija VTE je iznosila 4,2/10.000 žena godišnje (ž.g.), kod doze od 50 µg iznosila je 7,0/10.000 ž.g., a 10,0/10.000 ž.g. u skupini sa dozom preko 50 µg. U istim studijama incidencija nastanka VTE kod žena nekorisnica iznosila je 0,8/10.000 ž.g. (25). U britanskoj studiji iz 1981. na velikom uzorku korisnica visokodoziranih preparata (EE \geq 50 µg) izračunat je 4 puta veći rizik nastanka VTE kod zdravih korisnica za razliku od 6 puta većeg rizika kod žena sa predisponirajućim faktorima u odnosu na nekorisnice (38). 1998. godine znanstvena skupina Svjetske zdravstvene organizacije zaključuje da je rizik nastanka VTE 3-6 puta veći kod primjene niskodoziranih preparata sa dozom EE 30-40 µg u odnosu na nekorisnice (39).

Iako VTE incident može nastati bilo kada tijekom primjene OHK, zamijećena je veća učestalost tijekom prve godine uzimanja, posebice prva tri mjeseca, a što se pripisuje izlaganju novim rizičnim faktorima, posebno u onih žena sa već postojećim predisponirajućim čimbenicima (40). Također isti autor u petogodišnjem praćenju korisnica nalazi drastično smanjenje rizika u ovisnosti sa duljinom primjene hormonskih preparata: relativni rizik sa 7,0 u prvoj godini korištenja pada na 3,1 nakon više od 5 godina kontinuiranog korištenja u odnosu na nekorisnice (41).

Smanjenjem doze estrogenske komponente (EE) na razine koje se danas uglavnom koriste (20-35 µg) rizik se praktički prepolovio, dok se daljnjim sniženjem doza EE sa 30 na 20 µg rizik nije bitno smanjio (4). Novija velika studija nizozemskih autora iz 2009. pokazuje da je rizik nastanka VTE kod korisnica (niskodoziranih) OHK koje se danas koriste 5 puta veći od rizika kod nekorisnica. U istoj studiji, uzimajući u obzir indeks tjelesne mase (ITM) i pušački status, rizik nastanka VTE je bio nešto veći – 5,4 puta, dok je u skupini sa negativnom obiteljskom anamnezom tromboembolijskih incidenata rizik bio 5,8 puta veći u odnosu na nekorisnice. Također su došli do potvrde da sa porastom životne dobi raste i relativni rizik nastanka VTE: u žena mlađih od 30 god. iznosi 3,1, u žena u dobnoj skupini između 30 i 40 god. iznosi 5,0, dok je kod starijih od 40 god. 5,8 (42). Kanadsko društvo ginekologa i opstetričara 2010. godine sumira sva dotadašnja istraživanja i ističe kako je incidencija VTE kod primjene OHK 9-10/10.000 žena, što je dvostruko više nego u zdravih

žena korisnica u kojih je 4-5/10.000 žena. Također, u trudnoći je incidencija 3 puta veća (29/10.000 žena), odnosno 30-40 puta veća u neposrednom postpartalnom razdoblju (300-400/10.000 žena) nego kod primjene OHK (43).

Osim što rizik pojave VTE u najvećoj mjeri ovisi o tipu, duljini primjeni i samoj dozi estrogena, izgleda da i tip gestagena ovisno o generaciji može pridonijeti u manjoj ili većoj mjeri nastanku VTE (25). Već 1995. objavljene su studije o dvostrukom većem riziku za VTE kod korisnica preparata koji su osim 30 µg EE sadržavali i gestagene tzv. „treće“ generacije (desogestrel i gestoden) u odnosu na preparate iste doze EE u kombinaciji sa gestagenima druge generacije (levonorgestrel, norgestrel) (37). Spomenuta nizozemska studija iz 2009. obznanjuje da je rizik najniži kod primjene levonorgestrela (3,6), raste kod gestodena na 5,6, kod drospirenona na 6,3, a najveći je kod primjene dezogestrela (7,3). Jasno se uočava razlika u rizicima između treće i druge generacije gestagena, dok je pojedinačna razlika među gestagenima treće generacije zanemariva (42). Slične rezultate pokazala je i danska studija iz 2011. sa potvrdom dvostrukog većeg rizika kod gestagena treće generacije u odnosu na levonorgestrel: relativni rizik za gestoden i drospirenon je iznosio 2,1 a za desogestrel 2,2. Kako apsolutni rizik kod primjene gestagena treće generacije iznosi 6, kod primjene preparata sa levonorgestrelom iznosi 3 te je incidencija VTE 10/10.000 žena godišnje u toj skupini, smatra se da bi bilo potrebno kod 2.000 žena promijeniti OHK iz treće u drugu generaciju da bi izbjegli jedan venski tromboembolijski incident u godini dana (44).

Rizik nastanka VTE kod nositeljica mutacija za faktor V Leiden i protrombin, a koje koriste OHK je značajno veći nego kod zdravih korisnica bez tih mutacija. Vrijedi spomenuti da prisutnost mutacije faktora V Leiden povećava rizik nastanka VTE kod heterozigota 4 do 10 puta, a kod homozigota 50 do 100 puta (45). U usporedbi sa relativnim rizikom nastanka VTE u zdravih žena korisnica OHK (3-5), u žena heterozigota sa mutacijom faktora V Leiden (4-10), rizik nastanka u žene heterozigota koja ima mutaciju i uzima OHK iznosi čak 35 (46). Naravno da je taj rizik još i veći ako je riječ o ženi homozigotu za navedenu mutaciju. Mutacija gena za protrombin (G20210A) je rjeđi uzrok prirođene trombofilije kod kojeg je u korisnica OHK nađen 16 puta veći rizik nastanka VTE u odnosu na nekorisnice i nenositeljice mutacije (47).

U ispitivanju transdermalnog naljepka (*Ortho Evra*: 20,0 µg EE i 150 µg noregestromin) i rizika nastanka VTE, rezultati su kontradiktorni i nejasni. Prvi su rezultati pokazali 2,2 puta veći rizik u odnosu na oralne preparate sa EE i norgestimatom, ali samo na skupini od 20 žena (48). Novije usporedbe sa preparatima EE u kombinacijama sa norgestimatom i levonorgestrelom ili pokazuju da rizik uopće nije viši (49) ili da je povišen

dva puta (50,51). Svakako su potrebna dalja istraživanja i preciznije studije na većem broju korisnica transdermalnih naljepaka.

Korisnice tzv. „mini pilula“ (POP) imaju sličan rizik nastanka VTE kao i nekorisnice; za levonorgestrel i noretindron iznosi 0,59, dok za preparate sa 75 µg desogestrela iznosi 1,1 (40). Također, jedna velika meta-analiza iz 2012. potvrđuje da uzimanje mini pilula ne dovodi do većeg nastanka rizika za VTE u odnosu na nekorisnice (relativni rizik 0,9) te se preporučuju kao alternativa kod žena u kojih je kontraindicirana primjena klasičnih estrogenskih-gestagenskih kontraceptiva (52). U istoj meta-analizi navodi se i nepostojanje rizika za primjenu gestagenskog IUD (relativni rizik 0,61) što odgovara rezultatima drugih istraživanja gdje je dobiven rizik jednak 0,9 (40).

Za sada postoji samo par studija o učinku vaginalnog kontracepcijskog prstena (*Nuvaring*) za kojeg izgleda da ne djeluje prokoagulantno. Naime, u studiji iz 2009. navodi se djelovanje djelomično različito od klasične OHK; dovodi do povećanja razine proteina S za 5,3% i uopće ne utječe na aktivaciju rezistencije na protein C (53). Ipak u studiji danskih autora navodi se oko 3 puta veći rizik u odnosu na klasične OHK, odnosno oko 6 puta veći u odnosu na nekorisnice (51).

Objavljeno je malo studija o riziku primjene intramuskularne injekcije *Depo Provera* (depo medroksiprogesteron acetat) kao i subkutanog implantata (*Implanon*). Iako mnoge studije ne utvrđuju gotovo nikakav rizik ili je on neznatan, jedna studija kod primjene *Depo Provera* navodi 3,6 puta veći rizik nastanka VTE od nekorisnica (54), dok se za subkutani implantat navodi tek neznatno povećani rizik od 1,4 u odnosu na nekorisnice (51).

Na kraju vrijedi spomenuti i rizike nastanka VTE na koje osim same primjene HK utječe niz otežavajućih faktora i situacija s kojima se žene korisnice HK susreću svakodnevno. Smatra se da rizik nastanka VTE kod dužih putovanja (bilo kojim prometnim sredstvom, češće zrakoplovom) iznosi oko 2-4, a objašnjava se dugotrajnim mirovanjem i imobilizacijom, posebice ako traje duže od 12 sati (55). Rizik VTE kod korisnica HK koje duže putuju zrakoplovom iznosi oko 14, a ako uz primjenu HK boluju od nekih bolesti i stanja koje doprinose trombotskoj dijatezi onda raste na 20 (56). Postoperacijska VTE nije rijetka pojava u oba spola, nešto je učestalija nakon (poli)traume i hitnih operacija, a smatra se da je rizik kod zdravih žena povećan za 2-5 puta. Kod korisnica HK rizik nastanka VTE nakon ozbiljnijih i dužih operacija raste dvostruko (57). Prekomjerna tjelesna težina ($25 \text{ kg/m}^2 < \text{ITM} < 30 \text{ kg/m}^2$) nosi za 1,7 puta, a pretilost ($\text{ITM} > 30 \text{ kg/m}^2$) za 2,4 puta veći rizik nastanka VTE od korisnica sa normalnom tjelesnom težinom. Kod korisnica rizik raste sa tjelesnom težinom odnosno ITM, a smatra se da je rizik 24 puta veći kod pretilih korisnica OHK u

odnosu na nekorisnice sa normalnom tjelesnom težinom ($< 25 \text{ kg/m}^2$) (58). Isti autori u drugom istraživanju o učinku pušenja na venske tromboze navode 1,4-3,3 puta veći rizik kod pušačica, ovisno o duljinu pušačkog statusa izraženog u *pack-years*. U usporedbi sa nepušačicama i nekorisnicama, korisnice koje puše imaju oko 8,8 puta veći rizik nastanka VTE, odnosno oko 3 puta veći u odnosu na pušačice koje ne koriste OHK (59).

7. SMJERNICE O PRIMJENI HORMONSKE KONTRACENCIJE U RIZIČNIM SKUPINAMA

U svijetu postoji nekoliko smjernica i preporuka o korištenju svih oblika hormonske kontracepcije kako među zdravom populacijom bez rizičnih čimbenika tako i u onih koje ubrajamo u rizične skupine. Najviše se koriste smjernice od sljedeće tri institucije (31):

- „*Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*“, *Department of Reproductive Health, World Health Organization, 2009. (60)*,
- „*United Kingdom Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*“, *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, United Kingdom, 2009. (61)*,
- „*U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*“, *Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2010. (62)*.

U navedenim se smjernicama bolesti i stanja ocjenjuju kategorijski od 1 do 4 ovisno o riziku nastanka VTE kako slijedi:

1. Stanja bez ikakvih ograničenja – metoda je sigurna u svim okolnostima.
2. Stanja u kojima potencijalne koristi uglavnom nadmašuju potencijalne rizike – metoda se generalno može koristiti.
3. Stanja u kojima potencijalni rizici uglavnom nadmašuju potencijalne koristi – metoda se ne bi trebala koristiti, izuzev ako ne postoji druga alternativa.
4. Stanja neprihvatljivog rizika – metoda se ne smije koristiti.

U tablici 1. prikazana je usporedba svih triju smjernica vezano uz rizik nastanka VTE uz neznatne razlike svake od njih. Kao što je vidljivo, kontraindicirana je primjena hormonske kontracepcije u svim stanjima koja spadaju u četvrtu kategoriju (apsolutne kontraindikacije), dok se u samo nekim stanjima treće kategorije hormonska kontracepcija smije koristiti, ako ne postoji odgovarajuća alternativa za nju (relativne kontraindikacije). Stanja koja spadaju u 1. i 2. kategoriju nisu kontraindikacije za primjenu HK. Na temelju smjernica kao jasne kontraindikacije izdvajaju se prethodno preboljela VTE, akutna VTE, teške operacije uz predviđenu dugotrajnu imobilizaciju, potvrđene genetske mutacije koagulacijskog sustava (faktor V Leiden, protrombin), deficijencija proteina C, S ili antitrombina III, pozitivna obiteljska anamneza na VTE u prvom koljenu (uz uvjet da je taj član obitelji mlađi od 45

god.), indeks tjelesne mase (ITM) veći od 30 kg/m², prva 21 postpartalna dana te sistemski eritematozni lupus uz pozitivna antifosfolipidna protutijela.

Tablica 1. Usporedba smjernica o riziku primjene hormonskih kontraceptiva s obzirom na nastanak VTE. Objašnjenje se nalazi u tekstu. Prema: Trenor CC, Chung RJ, Michelson AD i sur. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach (31).

KLINIČKO STANJE	WHO* (60)	UKMEC* (61)	CDC* (62)
VTE u anamnezi	4	4	4 (visoki rizik za recidiv VTE, poznata trombofilija ili aktivni rak) 3 (nizak rizik za recidiv VTE, bez ostalih rizičnih faktora)
VTE u anamnezi, trenutno na antikoagulantnoj terapiji (>3 mj.)	4	4	4 (visoki rizik za recidiv VTE, poznata trombofilija ili aktivni rak) 3 (nizak rizik za recidiv VTE, bez ostalih rizičnih faktora)
Akutna VTE	4	4	4
Pozitivna obiteljska anamneza u 1. koljenu	2	2 3 (kad je član obitelji < 45 god.)	2
Značajna operacija uz produljenu imobilizaciju	4	4 (preporuka prekinuti OHK 4 tjedna prije operacije)	4
Značajna operacija bez produljene imobilizacije	2	2	2
Poznata mutacija koagulacijskog sustava (faktor V Leiden, protrombin ili nedostatak proteina C, S i antitrombina III)	4	4	4
Pretilost	2	2 (BMI <35) 3 (BMI 35-39) 4 (BMI ≥40)	2
Postpartalno doba (uz izostanak dojenja) < 21 dana	3	3	3
Sistemski eritematozni lupus sa antifosfolipidnim protutijelima	4	4	4

*WHO (World Health Organization); UKMEC (United Kingdom Medical Eligibility Criteria); CDC (Centers for Disease Control and Prevention).

U literaturi postoji mnogo prijepora oko toga da li je opravdan rutinski probir genetskih mutacija koagulacijskog sustava kod potencijalnih korisnica HK. Većina eksperata smatra individualan rutinski probir općenitim, limitiranim i preskupim zbog vrlo niskog apsolutnog rizika za VTE u korisnica HK, niske prediktivne vrijednosti testova probira i ograničene sigurnosti u tumačenju testova. Stoga predlažu probir samo u onih žena s prethodnom epizodom VTE ili u onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom na VTE u člana obitelji mlađeg od 45 godina. Probir bi se trebao bazirati na koncentracijama i funkcionalnosti antitrombina III, proteina C i S, kao i na prisutnosti rezistencije na aktivaciju proteina C. Pozitivna obiteljska anamneza na tromboembolijske incidente je jak argument za odustajanje od HK i odabir nehormonskih kontracepcijskih metoda (25, 63).

8. ZAKLJUČAK

Zahvaljujući dugogodišnjoj primjeni i neprestanim nastojanjima u usavršavanju i unaprjeđivanju tehnologije na račun zadovoljstva samih korisnica, vrlo su jasni rizici koje hormonska kontracepcija kao i svaki drugi lijek nosi. Rizik nastanka duboke venske tromboze odnosno tromboembolije od samih početaka prati primjenu hormonskih kontraceptiva i razlog je brizi dijela medicinske i nemedicinske populacije, često izazivajući nepotrebne i neopravdane zablude.

Prema današnjim saznanjima, rizik nastanka VTE postoji za većinu hormonskih kontraceptiva premda se značajno smanjio prije svega reduciranjem doze estrogenske sastavnice unutar istih, a potom i zbog korištenja različitih tipova gestagena odnosno načina primjene. Najznačajniji zaključci mnogobrojnih studija vezani za rizik nastanka VTE su sljedeći: gestageni treće generacije dva puta povećavaju rizik u odnosu na gestagene druge generacije; transdermalni estrogene kao i vaginalni prstenovi za dva puta povećavaju rizik u odnosu na kombinirane OHK sa levonorgestrelom; intrauterini ulošci sa gestagenima kao i mini pilule (POP) ne doprinose povećanju rizika u odnosu na nekorisnice; niže doze estrogena znatno reduciraju rizik nastanka VTE.

Apsolutni rizik izražen na 10.000 žena-godina iznosi: 4-5 za nekorisnice i korisnice mini pilula odnosno intrauterinog gestagenskog uloška; 10 za korisnice kombinirane OHK sa gestagenima druge generacije; 20 za korisnice OHK sa gestagenima treće generacije, vaginalnih prstenova i transdermalnih naljepaka. Uzimajući u obzir da je apsolutni rizik nastanka VTE u trudnoći 29/10.000, odnosno u neposrednom postpartalnom razdoblju 300-400/10.000 žena godišnje, dolazi se do jasnog zaključka kako je rizik nastanka VTE većine hormonskih kontraceptiva (izuzev mini pilula i IUD sa gestagenima) dva do četiri puta veći nego kod nekorisnica, ali zato znatno manji nego za vrijeme trudnoće, a posebice ranog postpartalnog razdoblja. Poštujući svjetske smjernice o primjeni HK u posebno rizičnim skupinama izdvaja se manji broj žena u kojih je primjena HK kontraindicirana. Za sve ostale žene kontracepcijske i nekontracepcijske dobiti hormonske kontracepcije, uz potencijalno smanjenje neželjenih trudnoća i namjernih pobačaja, znatno nadmašuju potencijalne rizike i nuspojave.

9. LITERATURA

1. Randić Lj. Planiranje obitelji. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001, str. 338-48
2. Pearl R. Factors in human fertility and their statistical evaluation. *Lancet* 1933;222:607-11
3. Burkman RT. Clinical pearls: factors affecting reported contraceptive efficacy rates in clinical studies. *Int J Fertil Womens Med* 2002;47(4):153-61
4. Baldani DP, Vugrinec D. Farmakologija oralnih hormonskih kontraceptiva. U: Šimunić V i sur. Dobrobit i rizici oralne hormonske kontracepcije. Zagreb: Fotosoft; 2008, str. 18-31
5. Müller-Jahncke, WD. Ludwig Haberlandt (1885-1932) and the development of hormonal contraception. *Z Gesamte Inn Med* 1988;43(15):420-2
6. Goldzieher JW. Estrogens in oral contraceptives: historical perspective. *Johns Hopkins Med J* 1982;150(5):165-9
7. Perone N. The history of steroidal contraceptive development: the progestins. *Perspect Biol Med* 1993;36(3):347-62
8. Pincus G, Rock J, Garcia CR, Rice-Wray E, Paniagua M, Rodriquez I. Fertility control with oral medication. *Am J Obstet Gynecol* 1958;75(6):1333-46
9. Junod SW, Marks L. Women's trials: the approval of the first oral contraceptive pill in the United States and Great Britain. *J Hist Med Allied Sci* 2002;57(2):117-60
10. http://en.wikipedia.org/wiki/Hormonal_contraception, pristupano dana 12.5.2014.
11. Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: A review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010;15(1):4-16
12. Šimunić V. Koristi oralne hormonske kontracepcije. U: Šimunić V i sur. Dobrobit i rizici oralne hormonske kontracepcije. Zagreb: Fotosoft; 2008, str. 32-45
13. Holt VL, Scholes D, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body mass index, weight, and oral contraceptive failure risk. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):46-52
14. Trussel J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83(5):397-404
15. Baldani DP. Nuspojave, greške i poteškoće tijekom korištenja oralne hormonske kontracepcije. U: Šimunić V i sur. Dobrobit i rizici oralne hormonske kontracepcije. Zagreb: Fotosoft; 2008, str. 67-78
16. Dmitrović R. Oralna hormonska kontracepcija u posebnim stanjima. U: Šimunić V i sur. Dobrobit i rizici oralne hormonske kontracepcije. Zagreb: Fotosoft; 2008, str. 59-66

17. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ, Sutton PD, Menacker F. Births: preliminary data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2005;54(8):1-17
18. Naimi TS, Lipscomb LE, Brewer RD, Gilbert BC. Binge drinking in the preconception period and the risk of unintended pregnancy: implications for women and their children. *Pediatrics* 2003;111:1136-41
19. Cheng D, Schwarz EB, Douglas E, Horon I. Unintended pregnancy and associated maternal preconception, prenatal and postpartum behaviors. *Contraception* 2009;79(3):194-8
20. Sedgh G, Henshaw S, Singh S, Ahman E, Shah IH. Induced abortion: estimated rates and trends worldwide. *Lancet* 2007;370:1338-45
21. Grimes DA, Benson J, Singh S i sur. Unsafe abortion: the preventable pandemic. *Lancet* 2006;368:1908-19
22. Haddad LB, Nour NM. Unsafe abortion: unnecessary maternal mortality. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(2):122-6
23. Peipert JF, Madden T, Allsworth JE, Secura GM. Preventing unintended pregnancies by providing no-cost contraception. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1291-7
24. Dayal M, Barnhart KT. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of the oral contraceptive pill. *Semin Reprod Med* 2001;19(4):295-303
25. Radaković B. Rizici oralne hormonske kontracepcije. U: Šimunić V i sur. *Dobrobit i rizici oralne hormonske kontracepcije*. Zagreb: Fotosoft; 2008, str. 46-58
26. Nessa A, Latif SA, Siddiqui NI. Risk of cardiovascular diseases with oral contraceptives. *Mymensingh Med J* 2006;15(2):220-4
27. de Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003;103(6):705-8
28. Banfić Lj. Bolesti vena. U: Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 617-20
29. Degoricija V. Tromboembolija pluća. U: Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 620-8
30. Starowski A. Women at risk of venous thromboembolism. U: Killick S ur. *Contraception in Practice*. London: Martin Dunitz; 2000, str. 31-47
31. Trenor CC 3rd, Chung RJ, Michelson AD i sur. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics* 2011;127(2):347-57
32. Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update* 1999;5(6):672-80

33. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K i sur. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(9):1671-6
34. Luyer MD, Khosla S, Owen WG, Miller VM. Prospective randomized study of effects of unopposed estrogen replacement therapy on markers of coagulation and inflammation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3629-34
35. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88(10):3698-3703
36. Radaković B. Planiranje obitelji. U: Kurjak A. *Ginekologija i perinatologija I*. Varaždinske Toplice: Tonimir; 2003, str. 680-717
37. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW i sur. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344(20):1527-35
38. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1981;305:612-8
39. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: report of a WHO scientific group. *WHO Tech Rep Ser* 1998;877:1-89
40. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890
41. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002;65(3):187-96
42. van Hylckama VA, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921
43. Reid R, Leyland N, Wolfman W i sur. SOGC clinical practice guideline. No. 252, December 2010. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112(3):252-6
44. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423
45. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-8

46. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7
47. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(3):700-3
48. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007;109(2):339-46
49. Jick SS, Hagberg KW, Kaye JA. ORTHO EVRA and venous thromboembolism: an update. *Contraception* 2010;81(5):452-3
50. Dore DD, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception* 2010;81(5):408-13
51. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990
52. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944
53. Jensen JT, Burke AE, Barnhart KT, Tillotson C, Messerle-Forbes M, Peters D. Effects of switching from oral to transdermal or transvaginal contraception on markers of thrombosis. *Contraception* 2008;78(6):451-8
54. van Hylckama VA, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(11):2297-300
55. Kuipers S, Schreijer AJ, Cannegieter SC, Büller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med* 2007;262(6):615-34
56. Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T i sur. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2003;163(22):2771-4
57. Edmonds MJ, Crichton TJ, Runciman WB, Pradhan M. Evidence-based risk factors for postoperative deep vein thrombosis. *ANZ J Surg* 2004;74(12):1082-97

58. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;139(2):289-96
59. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008;83(2):97-102
60. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009
61. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK medical eligibility criteria for contraceptive use. Dostupno na: <http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf>, pristupano dana 20.5.2014.
62. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; Centers for Disease Control and Prevention; Farr S, Folger SG, Paulen M i sur. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010: adapted from the World Health Organization *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 4 izd. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-4):1-86
63. Crosignani PG, Rubin BL. Screening before and during the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000;15(2):485-92

10. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Dinki Pavičić Baldani na podršci, pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima jer su, iako kilometrima daleko, uvijek bili uz mene.

Hvala svim kolegama i prijateljima s kojima sam dijelio dobre i loše dane, a bez kojih studij niti moj život u Zagrebu ne bih mogao ni zamisliti.

Hvala Filipu što me prihvatio kao brata i podizao uvijek kada bih posrnuo.

I na kraju, hvala Sanji na bezgraničnoj ljubavi, potpori i inspiraciji. Bez tebe ne bih uspio.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 11. rujna 1989. god. u Zadru. Pohađao sam osnovnu školu „Petar Zoranić“ u Ninu, a srednjoškolsko sam obrazovanje stekao u Zadarskoj privatnoj gimnaziji s pravom javnosti gdje sam i maturirao 2008. god. Kao učenik sudjelovao sam na državnim natjecanjima iz matematike, fizike i geografije. Cijelo svoje školovanje sam bio član tamburaškog orkestra KUD-a „Branimir“ iz Nina. 2008. god. upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje sam redovni student 6. godine i prolazim sa odličnim uspjehom. Od 2. do 5. godine sam bio demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju na kolegijima Medicinska kemija i biokemija I i II.

Od 2011. god. sam aktivan član Studentske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora (SSHLZ) i Europske medicinske studentske asocijacije (EMSA) Zagreb. Od lipnja 2012. god. sam i predsjednik EMSA-e Zagreb. U prosincu 2011. god. izabran sam za tajnika SSHLZ-a podružnice Zagreb, a od prosinca 2013. god. vršim funkciju predsjednika SSHLZ-a na razini Hrvatske. Aktivno sam sudjelovao u svim projektima udruge pa sam tako 2011. bio član, 2012. potpredsjednik, a 2013. god. i predsjednik Organizacijskog odbora ZIMS-a (Zagreb International Medical Summit). Osim toga od učlanjenja sam redovito sudjelovao u odvijanju projekta Teddy Bear Hospital, a 2012. i 2013. god. sam bio i član Organizacijskog odbora Dubrovnik Summer School of Emergency Medicine u organizaciji istih udruga. Osobito sam ponosan što sam jedan od idejnih začetnika novog projekta pod nazivom Different Christmas koji se po prvi puta organizirao za vrijeme božićnih praznika 2013. god. na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb, dok sam u 2014. god. kao predsjednik udruge i u suradnji sa ostalim kolegama započeo Tečaj znakovnog jezika za studente medicine pod nazivom Breaking the Silence.

Završio sam obuku (Training the New Trainers Workshop) i postao EMSA Trainer u području tzv. „soft skills“ vještina na Training Center of Excellence održanom u Istanbulu, Turska u srpnju 2012. god. u organizaciji EMSA Europe. U lipnju 2013. god. sudjelovao sam na tečaju „Primarna obrada rane i šivanje“ u organizaciji Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinike za ortopediju KBC-a Zagreb i Aesculap akademije Zagreb, Hrvatska. U kolovozu sam 2013. god. u Dubrovniku položio Immediate life support (ILS) tečaj od strane Hrvatskog društva za reanimatologiju HLZ-a. Također sam sudjelovao na CROSS-u 9 i 10 održanima u Zagrebu 2013. i 2014. godine. U više sam navrata pisao članke za Medicinar i časopis mef.hr.