

# Dobrobiti i rizici primjene oralne hormonske kontracepcije

---

**Mandić, Eva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:195661>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-06**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Eva Mandić**

**Dobrobiti i rizici primjene oralne  
hormonske kontracepcije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen 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. Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AT- arterijska tromboza (engl. *arterial thrombosis*)

BC- rak dojke (engl. *breast cancer*)

BMI- indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

COC- kombinirani oralni kontraceptivi (engl. *combined oral contraceptives*)

DKM- disfunkcijska krvarenja iz maternice

EE- etinilestradiol

FDA- Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

FSH- folikulostimulirajući hormon

GnRH- hormon koji oslobađa gonadotropine (engl. *gonadotrophin-releasing hormone*)

Hr-HPV- visokorizični tip humanog papiloma virusa (engl. *high-risk human papillomavirus*)

LH- luteinizirajući hormon

MI- infarkt miokarda (engl. *myocardial infarction*)

OHK- oralna hormonska kontracepcija

PCOS- sindrom policističnih jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome*)

PID- zdjelična upalna bolest (engl. *pelvic inflammatory disease*)

PMS- predmenstrualni sindrom

POP- mini pilula (engl. *progestin-only pill*)

RR-relativni rizik

SAD- Sjedinjene Američke Države

SHBG- globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*)

VTE- venska tromboembolija (engl. *venous thromboembolism*)

WHO- Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	VI
<b>SUMMARY</b> .....	VII
<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. ORALNA HORMONSKA KONTRACENCIJA</b> .....	2
2.1. Povijest i razvoj.....	3
2.2. Podjela i sastav .....	4
2.3. Mehanizam djelovanja.....	6
2.4. Izbor oralnih kontraceptiva .....	7
2.5. Oralna hormonska kontracepcija u Hrvatskoj.....	10
<b>3. KONTRACENCIJSKE DOBROBITI PRIMJENE ORALNE HORMONSKE KONTRACENCIJE</b> .....	11
3.1. Kontracepcijska učinkovitost.....	12
3.2. Važnost OHK u kontroli plodnosti, planiranju obitelji te zdravlju žena i djece ....	12
<b>4. NEKONTRACENCIJSKE DOBROBITI PRIMJENE ORALNE HORMONSKE KONTRACENCIJE</b> .....	13
<b>4.1. Protektivni učinci OHK</b> .....	13
4.1.1. Funkcionalne ciste jajnika .....	14
4.1.2. Zdjelična upalna bolest.....	14
4.1.3. Izvanmaternična trudnoća.....	15
4.1.4. Benigne bolesti dojke.....	16
4.1.5. Osteoporoza .....	16
4.1.6. Rak endometrija.....	17
4.1.7. Rak jajnika .....	17
4.1.8. Rak debelog crijeva.....	18
4.1.9. Ostali protektivni učinci .....	18
<b>4.2. Terapijski učinci OHK</b> .....	19
4.2.1. Regulacija menstrualnog ciklusa .....	19
4.2.2. Psihosomatski problemi vezani uz ciklus.....	19
4.2.3. Dismenoreja .....	20
4.2.4. Disfunkcijska krvarenja iz maternice .....	20
4.2.5. Endometrioza .....	20
4.2.6. Miomi .....	21
4.2.7. Hiperandrogenizam .....	21
4.2.8. Sindrom policističnih jajnika .....	21

<b>5. RIZICI PRIMJENE ORALNE HORMONSKE KONTRACPCIJE</b> .....	22
<b>5.1. Kardiovaskularni učinci</b> .....	23
5.1.1. Venska tromboembolija .....	24
5.1.2. Arterijska tromboza .....	24
5.1.3. Infarkt miokarda .....	25
5.1.4. Moždani udar.....	25
<b>5.2. Neoplastični učinci</b> .....	26
5.2.1. Rak dojke .....	27
5.2.2. Rak cerviksa .....	28
5.2.3. Neoplastični utjecaj na jetru .....	29
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	30
<b>7. ZAHVALE</b> .....	31
<b>8. LITERATURA</b> .....	32
<b>9. ŽIVOTOPIS</b> .....	37

## SAŽETAK

Dobrobiti i rizici primjene oralne hormonske kontracepcije

Eva Mandić

Oralna hormonska kontracepcija (OHK) više je od 50 godina u upotrebi i danas se smatra najpouzdanijom reverzibilnom kontracepcijskom metodom. Osigurava učinkovitu zaštitu od trudnoće te svojim kontracepcijskim djelovanjem zauzima centralnu ulogu u kontroli plodnosti i planiranju obitelji. Visoka učinkovitost, jednostavnost primjene, reverzibilno djelovanje i financijska prihvatljivost čine OHK rješenjem prvog izbora za niz rizičnih čimbenika koji ugrožavaju zdravlje žena i djece diljem svijeta.

Nekontracepcijske dobrobiti OHK doprinose očuvanju reproduktivnog zdravlja žene. Izgleda da OHK smanjuje incidenciju raka ovarija, endometrija i debelog crijeva. Također reducira incidenciju izvanmaterničnih trudnoća, funkcionalnih cista jajnika, zdjelične upalne bolesti, benignih bolesti dojke te osteoporoze. Terapijski učinci OHK očituju se u regulaciji menstrualnog ciklusa te povoljnim učincima na endometriozu, miome, hiperandrogenizam i sindrom policističnih jajnika. Smatra se da oko 20% korisnica koristi OHK primarno kao terapijsku opciju, ali korištenje oralne kontracepcije kao lijeka često je usporedno s kontracepcijskim potrebama.

Danas su dobro znani i opisani rizici i neželjeni učinci korištenja OHK. Česte nuspojave su obično samolimitirajuće i nestaju unutar tri mjeseca. Za kliničku praksu su najvažniji kardiovaskularni i neoplastični rizici. Kardiovaskularni se rizici manifestiraju kroz povećanu incidenciju arterijskih i venskih tromboza. Neka istraživanja upućuju na povećani rizik za obolijevanje od raka dojke i raka cerviksa pri korištenju OHK, međutim rezultati su kontradiktorni te to područje treba bolje istražiti.

Ipak, čini se da dobrobiti primjene OHK daleko nadmašuju rizike. Štoviše, postoje naznake da OHK može blago utjecati na produljenje životnog vijeka.

**KLJUČNE RIJEČI:** oralna hormonska kontracepcija, dobrobiti, rizici

## **SUMMARY**

Benefits and risks of oral hormonal contraception

Eva Mandić

Oral hormonal contraception (OHC) has been in use for over 50 years and today it is considered the most reliable reversible contraceptive method. It ensures efficient pregnancy protection and its contraceptive effects have the central role in fertility control and family planning. High efficiency, simple use, reversible activity and financial acceptance make OHC the first choice solution for multiple factors which are endangering the health of women and children worldwide.

Non-contraceptive benefits of OHC contribute to preservation of women's reproductive health. It seems that OHC reduces incidence of ovarian, endometrial and colorectal cancer. Also, it reduces incidence of ectopic pregnancies, functional ovarian cysts, pelvic inflammatory disease, benign breast diseases and osteoporosis. Therapeutic effects of OHC are regulation of menstrual cycle, endometriosis, myomas, hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. Approximately 20% of users are considered to use OHC primarily as therapeutic option, but using OHC as medical treatment often comes along with contraceptive needs.

Risks and side effects of OHC are well known nowadays. Common side effects are usually self-limiting and last no longer than three months. The most important risks in clinical practice are cardiovascular and neoplastic. Cardiovascular risks are manifested through increased risk of arterial and venous thrombosis. Some studies indicate that using OHC increases the risk of breast and cervical cancer, but the results are contradictory and that topic requires further research.

However, it seems that benefits of using OHC outweigh risks by far. Furthermore, there are indications that OHC could slightly increase life expectancy.

**KEYWORDS:** oral hormonal contraception, benefits, risks



## 1. UVOD

Oralna hormonska kontracepcija (OHK) je najpopularnija reverzibilna kontracepcijska metoda. Postala je dostupna 60-ih godina 20.-og stoljeća u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i u upotrebi je već više od 50 godina. Oralni kontraceptivi su brzo i rado prihvaćeni jer su omogućili pouzdano odvajanje spolnog života i reprodukcije. Po prvi puta u povijesti, žene su došle u mogućnost da kontroliraju vlastitu plodnost. Engleski časopis The Economist nazvao je oralne hormonske kontraceptive jednim od sedam čuda modernog svijeta i izumom koji je definirao 20. stoljeće (1).

Prema podacima, od početaka upotrebe OHK do danas, koristilo ju je više od 300 milijuna žena. Procjenjuje se da je u današnje vrijeme uzima oko 100 milijuna žena diljem svijeta, a najviše u razvijenim zapadnim zemljama (2). S obzirom na velik broj korisnica i dugačak period korištenja, OHK je jedan od najispitivanijih preparata u medicinskoj povijesti, ali i jedan od najpropisivanijih lijekova današnjice.

OHK je metoda koja je pokazala visoku učinkovitost i sigurnost te se smatra najpouzdanijom reverzibilnom kontracepcijskom metodom. Kumulativno višestruko hormonsko djelovanje uz pravilno uzimanje lijeka pokazuje stupanj učinkovitosti od oko 99%. Nekad je OHK korištena isključivo u svrhu sprječavanja začeća, a u današnje vrijeme njena upotreba ima mnogo šire značenje.

Ubrzo nakon što je OHK postala dostupna, mnoge su je žene počele koristiti. S vremenom se pokazalo da ima mnoge nuspojave i neželjene posljedice. Već 1961. saznaje se za prvi slučaj tromboembolije. Kasnije su se pojavile informacije o štetnom utjecaju OHK na kardiovaskularni sustav te na povećanu učestalost infarkta miokarda, cerebrovaskularnih inzulta i venskih tromboembolija. Ovi učinci su se povezivali s visokim razinama steroida u pilulama, osobito estrogenom. To je potaknulo promjene te se u daljnjem razvoju oralnih kontraceptiva smanjila doza estrogena i uvedene su nove vrste gestagena. Oko 30% žena koje koriste OHK ima i neželjene nuspojave, međutim one su blage i uglavnom nestaju u prva tri mjeseca korištenja. U samo 5% slučajeva nuspojave ne nestaju. Učestalost štetnih

učinaka OHK je u današnje vrijeme mnogo rjeđa, međutim i dalje postoje mnoge zablude i kontroverze oko primjene OHK (3,4).

Osim negativnih učinaka, dokazani su i brojni pozitivni učinci oralnih kontraceptiva (3). Pilule imaju visoku kontracepcijsku učinkovitost i ključnu ulogu u planiranju obitelji. Pored kontracepcijskih učinaka, OHK ima i niz nekontracepcijskih učinaka koji djeluju terapijski i protektivno. Terapijski učinci oralnih kontraceptiva koriste se za regulaciju menstrualnog ciklusa te u liječenju mioma, endometrioze, hiperandrogenizma i sindroma policističnih jajnika. Brojna istraživanja su pokazala da preparati OHK djeluju protektivno smanjujući incidenciju raka ovarija, endometrija i debelog crijeva, smanjuju incidenciju izvanmaterničnih trudnoća, funkcionalnih cista jajnika, zdjelične upalne bolesti, benignih bolesti dojke te osteoporoze. Posebice zbog protektivnih nekontracepcijskih učinaka na žensko zdravlje, OHK se smatra „čuvarem“ reproduktivnog zdravlja žena.

Učinci OHK ovise o njihovom sastavu, dozi i načinu upotrebe. O tome ovise i stope rizika, nuspojava, kontraindikacija i interakcija. Zbog toga je pri propisivanju oralnih kontraceptiva iznimno važno detaljno uzimanje anamneze i konzultacija s liječnikom kako bi se rizici i neželjeni učinci sveli na minimum.

Cilj ovog rada je objektivno prikazati sva novija saznanja vezana uz dobrobiti i rizike primjene oralne hormonske kontracepcije, kako bi se razbile znanstveno neutemeljene zablude i prikazala njihova prava vrijednost, odnosno potencijalni nedostaci.

## **2. ORALNA HORMONSKA KONTRACEPCIJA**

Današnji preparati oralnih kontraceptiva se sastoje od sintetski proizvedenih i prirodnih estrogena i sintetskih gestagena (5). Ti preparati sadrže 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 pozitivan učinak ostao očuvan.

## 2.1. Povijest i razvoj

Početak razvoja OHK veže se za 19. stoljeće kada je utvrđeno da za vrijeme trudnoće izostaju razvoj folikula i ovulacija. To je potaknulo razmišljanja da bi umjetno proizvedeno stanje nalik trudnoći moglo uzrokovati privremeno mirovanje jajnika. 1921. godine je austrijski znanstvenik Ludwig Haberlandt prvi puta oralno primijenjenim ekstraktima jajnika uspio suprimirati ovulaciju u laboratorijskih životinja (6). 1930.-ih godina su otkriveni i izolirani steroidni hormoni, određena je njihova struktura te je utvrđeno da visoke doze estrogena, progesterona i androgena dovode do inhibicije ovulacije (7,8). Prvi oralno aktivni sintetski estrogen etinilestradiol (EE) sintetiziran je 1938. godine, kao i prvi oralno aktivni gestagen etisteron. Prvi oralni hormonski kontraceptiv registriran je 1957. godine u SAD-u pod odobrenjem Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) i nazvan *Enovid*. Prvotno je korišten za regulaciju menstruacijskog ciklusa i liječenje neplodnosti iako je razvijan u kontracepcijske svrhe, a kao kontracepcijsko sredstvo se primjenjuje tek od 1960. godine (9). *Enovid* je sadržavao estrogensku komponentu 150 µg mestranola, a gestagensku 10 mg noretinodrela (što je četiri, odnosno deset puta veće doziranje nego kod današnjih preparata OHK). Prvi oralni kontraceptiv primijenjen izvan granica SAD-a je bio *Anovlar*, 1961. godine u Australiji i Europi. Na tržištu je 1969. godine postao dostupan prvi preparat koji sadrži samo gestagen i to u obliku intramuskularne injekcije medroksiprogesteron acetata pod nazivom *Depo-Provera*, a 1973. i prva OHK pilula samo s gestagenom, tzv. progestin-only pill (POP).

Za prvi slučaj tromboembolije u žene koja je uzimala *Enovid*, saznaje se 1961. godine. S vremenom su se pojavile informacije i o drugim štetnim utjecajima OHK. Ti učinci povezani su s visokim razinama steroida u pilulama, osobito estrogenom. Daljnim razvojem značajno se smanjivala količina hormona, kao i njihov omjer i način primjene, s ciljem smanjenja nuspojava.

U praksi se često kombinirana OHK dijeli na četiri generacije prema povijesnom i kliničkom razvoju (6). „Prva generacija“ je sadržavala 50 µg ili više EE i nortestosterona te njegovih derivata. Ti su preparati označeni kao visokodozirani zbog visoke doze estrogena. Doza estrogena je snižena već u „drugoj generaciji“ na 30 ili 35 µg, a uz stare gestagene počeo se koristiti i levonorgestrel. „Treća

generacija“ oralnih kontraceptiva počela se koristiti 1980.-ih godina, a sadržavala je 20-30 µg EE te tzv. „treću generaciju „ gestagena. Novi gestageni nastali su s ciljem smanjenja neželjenih androgenih učinaka prijašnjih gestagena. „Četvrta generacija“ oralnih kontraceptiva sadrži 20-30 µg EE i noviji gestagen drospirenon, derivat spironolaktona.

U današnje vrijeme je smanjena doza EE s prvotnih 100 µg na ≤35 µg po piluli. Mestranol se gotovo više ne koristi, a uveden je prirodni estrogen estradiol-valerat kao estrogenska komponenta. Povećan je izbor gestagena od prvotnih dva na više od petnaest. Gestageni koji se danas koriste su uglavnom derivati 19-nortestosterona, 17α- hidrokspogesterona i gestageni „treće“ generacije- dezogestrel, gestoden i norgestimat (10).

Dizajnirani su i novi režimi primjene. Skraćen je interval u kojem se ne koriste aktivne tablete (engl. pill free interval) pa se sve više umjesto originalnog režima 21/7 primjenjuju režimi 24/4 i 26/2. Napravljen je i produljeni režim 84/7 te kontinuirani režim 365.

## **2.2. Podjela i sastav**

S obzirom na sastav, preparate oralnih kontraceptiva možemo podijeliti u tri skupine:

- a) kombinirani jednofazni estrogensko-gestagenski preparati
- b) multifazni estrogensko-gestagenski preparati
- c) kontracepcija samim gestagenima (progestin-only pill ili mini pilula)

Najpotentniji prirodni estrogen je estradiol koji se sintetizira u jajnicima. Međutim, on se pri oralnoj primjeni brzo metabolički razgrađuje i deaktivira u crijevima i jetri što ga čini nepogodnim za primjenu u sklopu OHK. Prijelomnim događajem u razvoju OHK se smatra otkriće da se dodavanjem etilne skupine na 17. poziciju estradiol čini oralno aktivnim. Stoga se estrogenska komponenta oralnih kontraceptiva od početaka temelji na korištenju sintetskih estrogena etinilestradiola (EE) i njegovog metil etera, mestranola. Mestranol je gotovo potpuno izašao iz upotrebe, a nova postignuća se bilježe u primjeni prirodnog estrogena estradiol-

valerata kao estrogenske komponente kombiniranih kontraceptiva. Većina preparata danas sadrži 20, 30 ili 35 $\mu$ g EE te se smatra niskodoziranim (4). Tzv. visokodoziranih pilula, koje sadrže više od 50  $\mu$ g EE, na tržištu više nema. U prodaji još postoje kontraceptivi koji sadrže 50  $\mu$ g EE, a primjenjuju se vrlo rijetko, samo u pacijentica na određenoj antiepileptičkoj terapiji. S njihovom primjenom se najviše povezuju rizici krvožilnih bolesti i nastanak nuspojava poput mučnine, napetosti dojki i slično (11,12). Smatra se da sniženje doze EE ispod 10  $\mu$ g nema smisla zbog velike mogućnosti nastanka probojnih krvarenja i hipomenoreja (6).

Već dugi niz godina su tip i doza estrogena uglavnom uniformni u svim oralnim kontraceptivima. Stoga su razlike među kontraceptivima, kao i njihov odabir, određeni sastavom progesteronske komponente. Sintetski progesteroni se nazivaju gestageni ili progestini. Gestageni koji se koriste u sastavu pripravaka za OHK sintetiziraju se iz testosterona (norgestimat, dezogestrel, levonorgestrel, gestoden...), progesterona (klormadinon, ciproteronacetat, dienogest) ili spironolaktona (drospirenon). Osim vezanja za progesteronski receptor, sintetski gestageni imaju afinitet vezanja i za druge steroidne receptore. Njihov učinak ovisi o interakciji sa steroidnim receptorima te je prisutna gestagenska, androgena, antimineralokortikoidna, glukokortikoidna i antiandrogena aktivnost.

Većina preparata koji su danas prisutni na tržištu spadaju u skupinu kombiniranih estrogeno-gestagenskih preparata (COC), i to jednofaznih. Oni sadrže jednaku količinu estrogena i gestagena u pilulama te najčešće pripadaju skupini niskodoziranih preparata. Multifazni pripravci su inačica jednofaznih pripravaka u kojoj je sadržaj hormona varijabilan i mijenja se oponašajući prirodan menstruacijski ciklus. Uglavnom su u uporabi trofazni kontraceptivi. Multifazni preparati su pokazali dobru učinkovitost uz primjenu manjih mjesečnih doza hormona. Usporedbom jednofaznih i trofaznih preparata dokazano je da imaju podjednaku učinkovitost, ali manje je krvarenja između ciklusa i manje amenoreja pri uzimanju trofaznih kontraceptiva. Kontracepcija samim gestagenima temelji se na kontinuiranom uzimanju malih količina gestagena (350  $\mu$ g noretindrona ili 20  $\mu$ g levonorgestrela) u obliku mini-pilula. Takva se pilula primjenjuje u osoba kod kojih je primjena estrogena kontraindicirana. Pilule koje sadrže samo progestin uzimaju se 28 dana i mogu izazvati nepredviđeno krvarenje. Da bi se sačuvao

kontraceptivni efekt nužno ih je kroz tih 28 dana uzimati u približno isto vrijeme. Te pilule ne blokiraju u potpunosti ovulaciju pa su moguće izvanmaternične trudnoće (13).

### **2.3. Mehanizam djelovanja**

Djelovanje oralnih hormonskih kontraceptiva se temelji na centralnom i perifernom učinku. Glavni mehanizam jest upravo onaj centralni, koji se očituje u prevenciji ovulacije, što je preduvjet za oplodnju. Inhibira se sekrecija gonadotropina na razini hipotalamusa i hipofize. Gonadotropin se snizuje ispod granice koja je dovoljna za stimulaciju ovulacije i to prvenstveno putem mehanizma negativne povratne sprege. Estrogenska komponenta inhibira sekreciju FSH na razini hipofize tijekom folikularne faze menstruacijskog ciklusa, što sprječava selekciju i rast dominantnog folikula. Folikulogeneza ne izostaje u potpunosti, već izostaje posljednja faza ekspanzijskog rasta kojom nastaje preovulacijski folikul. Time je suprimiran je porast razine estrogena u sredini ciklusa, odnosno mehanizam pozitivne povratne sprege koji predstavlja impuls za poticanje vršne vrijednosti LH. Gestagenska komponenta smanjuje frekvenciju izlučivanja GnRH iz hipotalamusa, smanjujući odgovor hipofize. Posljedično se smanjuje pulsatilno izlučivanje LH i inhibira pojava njegove vršne vrijednosti. Sumarno, sinergističkim djelovanjem estrogenske i gestagenske komponente dolazi do inhibicije folikulogeneze i izostaje vršak LH što kumulativno sprječava nastanak ovulacije.

Za periferni učinak su također zaslužne i estrogenska i gestagenska komponenta. On se očituje u atrofiji endometrija, gustoći cervikalne sluzi, motilitetu uterusa i funkciji jajnika. Estrogenska komponenta stabilizira endometrij, smanjuje nepravilna krvarenja i neželjena probojna krvarenja. Isto tako, estrogeni pojačavaju učinak gestagena povećanjem koncentracije unutarstaničnih progesteronskih receptora. To je omogućilo smanjivanje doze gestagena u piluli i posljedično smanjivanje učestalosti neželjenih učinaka. Gestagenska komponenta djeluje na endometrij smanjujući ga do razine atrofije, što ga čini nepogodnim za implantaciju. Reducirana je vaskularizacija i smanjeno stvaranje uterotonika i vazoaktivnih prostaglandina, što dovodi do oskudnijih i bezbolnijih prijelomnih krvarenja. Gestageni utječu i na cervikalnu sluz čineći je gušćom, oskudnijom i manje

rastezljivom što ometa transport i prodornost spermija. Smatra se da gestageni djeluju i na motilitet uterusa, ali i na sekreciju i peristaltiku unutar jajovoda te na taj način ometaju transport jajašaca i spermija (6,11,12).

#### **2.4. Izbor oralnih kontraceptiva**

Budući da učinci OHK ovise o njihovom sastavu, dozi i načinu upotrebe, prije početka uzimanja kontraceptiva potrebno se konzultirati s liječnikom. Na taj način se stope rizika i neželjenih učinaka svode na minimum. Izbor oralnih kontraceptiva temelji se na kliničkim znacima i anamnezi žene.

Kontraceptivi izbora kod zdravih žena su oralni kontraceptivi koji sadrže 35 $\mu$ g ili manje etinilestradiola i manje od 0,5 mg gestagena. Manje doze danas se sve više preporučuju zbog povezanosti doze hormona i neželjenih nuspojava (12). Ultraniskodozirani preparati (20  $\mu$ g) preporučuju se ženama s povišenim kardiovaskularnim rizicima koji nisu kontraindikacija za uzimanje OHK. Stoga su prikladni za žene s umjereno dobro kontroliranom hipertenzijom, pušačice i dijabetičarke koje nemaju vaskularne komplikacije. Osim toga, ultraniskodozirani preparati su prikladni i za žene koje imaju simptome viška estrogena u prirodnom menstrualnom ciklusu ili neželjene učinke povezane s estrogenskom komponentom za vrijeme uzimanja pilula od 30  $\mu$ g EE (14). Ultraniskodozirani preparati registrirani u Hrvatskoj su *Yaz*, *Logest* i *Novynette*. Žene s tjelesnom težinom većom od 72 kilograma mogu imati nekontraceptivni učinak uz niskodozirane preparate, stoga su za njih primjereniji kontraceptivi s dozom 35-50  $\mu$ g EE. Uglavnom se biraju jednofazni kombinirani preparati jer su lakši za uzimanje i kontrolu menstrualnog ciklusa.

Progestinska pilula primjenjuje u osoba kod kojih je primjena estrogena kontraindicirana. Prikladna je za žene s tromboembolijskom bolesti, srčanim bolestima, učestalim migrenama, žene starije životne dobi, dojilje i pušačice, kao i za žene s poremećajem u metabolizmu masti (14).

Režimi primjene se razlikuju prema trajanju davanja aktivnih hormona. U novijih preparata je skraćen interval u kojem se ne koriste aktivne tablete (engl. pill free interval) pa se sve više umjesto originalnog režima 21/7 primjenjuju režimi 24/4 i

26/2. Napravljen je i produljeni režim 84/7 te kontinuirani režim 365. Produljeni režimi su posebno učinkoviti za žene koje imaju endometriozu, obilne menstruacije te osobito izražen predmenstrualni sindrom ili menstrualne grčeve. Osim toga, utvrđeno je da žene imaju najviše subjektivnih simptoma nepodnošenja OHK upravo u pill free intervalu. Pokazalo se da u žena koje odustaju od oralnih kontraceptiva zbog nuspojava, iste nastaju tri puta češće u pill free intervalu nego u periodu korištenja aktivnih tableta, a dokazano je da simptomi nestaju u više od 70% takvih žena ukoliko se produlji vrijeme korištenja aktivnih tableta.(14)

**Tablica 1. Prikaz simptoma nepodnošenja uzimanja OHK tijekom ciklusa.**  
Prema Baldani DP i sur. Novosti u kombiniranoj hormonskoj kontracepciji (14).

NUSPOJAVE	21 aktivna tableta	Pill free interval
Bol u zdjelici	21%	70%
Glavobolja	53%	70%
Napetost dojki	19%	58%
Napuhnutost/oticanje	16%	38%
Korištenje analgetika	43%	69%

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. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je dala upute i klasifikaciju medicinskih stanja za uporabu oralnih kontraceptiva. Prema navedenim se smjericama bolesti i stanja ocjenjuju kategorijski od 1 do 4 ovisno o riziku nastanka VTE. Navedeni su u Tablici 2.



**Tablica 2. Upute i klasifikacija medicinskih stanja za uporabu oralnih hormonskih kontraceptiva. Prema WHO, 2010. (15).**

KATEGORIJA 1	nema ograničenja za korištenje OHK	anamneza gestacijskog dijabetesa, varikozne vene, blage glavobolje, anamneza zdjelične upalne bolesti, spolno prenosive bolesti, vaginitis, benigna bolest dojke, obiteljska anamneza karcinoma dojke endometrija ili jajnika, hepatitis, miomi, anamneza ektopične trudnoće, pretilost, bolesti štitnjače
KATEGORIJA 2	stanja u kojih prednosti od korištenja oralnih kontraceptiva nadmašuju teoretski ili dokazani rizik	pojava jakih glavobolja nakon uvođenja oralne hormonske kontracepcije, dijabetes bez vaskularnih komplikacija, krvni tlak od 140/100 do 159/109, karcinom cerviksa, obiteljska anamneza hiperlipidemije i infarkta miokarda
KATEGORIJA 3	RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE	period <3 tjedna nakon poroda, dojenje, pušenje <15 cigareta dnevno kod žena starijih od 35 godina, preboljeli karcinom dojke bez povrata bolesti zadnjih 5 godina, korištenje drugih lijekova koji mogu pojačati ili smanjiti djelovanje oralne hormonske kontracepcije, postojanje žučnih kamenaca, BMI>35 kg/m <sup>2</sup> , nerazjašnjeno krvarenje iz genitalnih organa
KATEGORIJA 4	APSOLUTNE KONTRAINDIKACIJE	tromboembolijske i cerebrovaskularne bolesti, infarkt miokarda, kongenitalna hiperlipidemija, nedijagnosticirana krvarenja, oštećenja jetrenih funkcija, o estrogenima ovisne neoplazme, trudnoća

## 2.5. Oralna hormonska kontracepcija u Hrvatskoj

Po stopi korištenja kontracepcije, pa tako i oralne hormonske kontracepcije, Hrvatska zaostaje za mnogim zapadnim zemljama, ali i zemljama u tranziciji. U zapadnim zemljama 60% žena koristi pouzdanu kontracepciju. U SAD-u se od 1990. bilježi porast korištenja OHK te trenutno 28% Amerikanki koristi OHK. U Europskoj Uniji je to najpopularniji oblik kontracepcije, a bilježi se porast korištenja oralnih kontraceptiva i drugih oblika kontracepcije u većini europskih država. U Sloveniji 16% žena koristi OHK (16).

U Republici Hrvatskoj manje od 40% žena koristi neku od metoda kontracepcije. Oralne kontraceptive koristi svega 8% žena reproduktivne dobi te samo 11% tinejdžerica, što je dvostruko manje od Slovenije i četiri do šest puta manje od uporabe na zapadu. Podatci pokazuju da je potrošnja OHK u Republici Hrvatskoj u stalnom padu. Istodobno je stopa induciranih abortusa porasla za 15% (16). Slaba stopa korištenja OHK i njen daljni pad pripisuje se lošoj informiranosti i nemaru. Premalo je aktivnosti koje promiču pozitivne vrijednosti primjene OHK, a previše onih koje naglašavaju negativnosti kao i pogrešnih informacija iz okoline, medija, ali nažalost i od samih liječnika. Kako bi došlo do promjena, potrebno je prikazivati više afirmativnih programa u medijima, ali i poraditi na edukaciji koja mora biti stručna i trajna te početi dovoljno rano. Iskustva iz zapadnih zemalja pokazala su da je seksualni odgoj u školama koristan i učinkovit za pravilno poimanje spolnosti, kontracepcije i reproduktivnog zdravlja (16).

Na tržištu u Republici Hrvatskoj dostupni su preparati prikazani u Tablici 3. (5,17). U žena koje imaju  $BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$ , izražene simptome PMS-a, sa znakovima hiperandrogenizma te sklonošću edemima i debljanju, preporučuju se *Diane 35*, *Jasmin* i *Yaz*. Za menoragiju i endometriozu preporučena je *Qlaira*. OHK s drospirenonom (*Jasmin*, *Yaz*) preporučuje se u pacijentica s prehipertenzijom i edemima.

**Tablica 3. Preparati oralnih hormonskih kontraceptiva registriranih u Hrvatskoj. Prema Bazi lijekova, HALMED (5).**

NAZIV	DJELATNA TVAR	
	GESTAGEN	ESTROGEN
Cilest	0,25 mg norgestimat	0,035 mg etinilestradiol
Belara	2 mg klormadinon	0,03 mg etinilestradiol
Jeanine	2 mg dianogestrel	0,03 mg etinilestradiol
Lindynette 30	0,075 mg gestoden	0,03 mg etinilestradiol
Diane 35	2 mg ciproteron-acetat	0,035 mg etinilestradiol
Bellune 35	2 mg ciproteron-acetat	0,035 mg etinilestradiol
Yasmin	3 mg drospirenon	0,03 mg etinilestradiol
Rosanne	3 mg drospirenon	0,03 mg etinilestradiol
Lindynette 20	0,075 mg gestoden	0,02 mg etinilestradiol
Logest	0,075 mg gestoden	0,02 mg etinilestradiol
Novynette	0,15 mg dezogestrel	0,02 mg etinilestradiol
Yaz	3 mg drospirenon	0,02 mg etinilestradiol
Rosanelle	3 mg drospirenon	0,02 mg etinilestradiol
Trinovum	(0,5; 0,75; 1,0 mg) noretisteron	0,035 mg etinilestradiol
Triquilar	(0,05; 0,075; 0,125 mg) levonorgestrel	(0,03;0,04; 0,03 mg) etinilestradiol
Cerazette	75 mcg dezogestrel	/

### 3. KONTRACEPCIJSKE DOBROBITI PRIMJENE ORALNE HORMONSKE KONTRACEPCIJE

Oralni kontraceptivi osiguravaju učinkovitu zaštitu od trudnoće te svojim kontracepcijskim djelovanjem zauzimaju centralnu ulogu u kontroli plodnosti i planiranju obitelji. Visoka učinkovitost, jednostavnost primjene, reverzibilno djelovanje i financijska prihvatljivost čine ih rješenjem prvog izbora za niz rizičnih čimbenika koji ugrožavaju zdravlje žena i djece diljem svijeta. Osim toga, pružaju i neke nekontracepcijske dobiti. Dosadašnja istraživanja su pokazala brojne pozitivne učinke (3,17,18,19) koji djeluju terapijski i protektivno.

### **3.1. Kontracepcijska učinkovitost**

OHK se smatra najpouzdanijom reverzibilnom kontracepcijskom metodom. Kumulativno višestruko hormonsko djelovanje uz pravilno uzimanje lijeka pokazuje visoku učinkovitost i štiti od trudnoće s pouzdanošću većom od 99%. Jedina metoda koja je uspješnija je sterilizacija. Zajednički mehanizmi djelovanja estrogenske i gestagenske komponente dovode OHK 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 (18). Glavni razlozi pogrešaka su pogrešna primjena, neredovito uzimanje ili neopravdani prekid primjene OHK, pretilost (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) te loša apsorpcija zbog poremećaja u probavi ili lijekova. Iako je idealna učinkovitost OHK više od 99%, istraživanja su pokazala da stvarna, uporabna učinkovitost zbog različitih pogrešaka iznosi 91-99 % (20). To bi značilo da će na sto korisnica OHK svake godine njih jedna do osam ipak začeti.

### **3.2. Važnost OHK u kontroli plodnosti, planiranju obitelji te zdravlju žena i djece**

Promicanje planiranja obitelji i osigurana dostupnost odabranog kontracepcijskog sredstva je ključno za zdravlje i samostalnost žena, kao i za samo zdravlje i razvoj društva.

Unatoč dostupnosti brojnih i učinkovitih metoda kontracepcije, velik broj neželjenih trudnoća i dalje predstavlja problem na svjetskoj razini. U 2011. godini je gotovo polovica svih trudnoća u SAD-u bila neplanirana (21). Smatra se da je u svijetu od 205 milijuna trudnoća godišnje više od jedne trećine neplanirano, dok više od polovice istih rezultira namjernim pobačajem. Takve trudnoće imaju dalekosežne posljedice. Problem neplaniranih trudnoća je kompleksan. Izostanak prenatalne skrbi može ozbiljno ugroziti zdravlje majke i fetusa. Najozbiljniji problem neplaniranih trudnoća je već spomenuta povećana incidencija namjernih pobačaja koji nose visoke rizike za zdravlje i život žene te znatno doprinose povećanom maternalnom mortalitetu. Jedno je istraživanje (22) pokazalo da je u periodu od 2010. do 2014. diljem svijeta učinjeno 35 abortusa na 1,000 žena u dobi od 15 do 44 godine. Uočen je i ukupan porast stope abortusa zbog rasta populacije u posljednjih dvadeset godina, ali i značajno smanjenje

stope u razvijenom svijetu. To se pripisuje boljem obrazovanju i većoj dostupnosti zdravstvene njege. U Hrvatskoj je prije trideset godina broj abortusa bio podjednak broju porođaja. Do 2008. godine je taj broj umanjen četiri puta, zahvaljujući edukaciji mladih i porastu korištenja kontracepcije. Ipak, zadnjih godina se bilježi pad korištenja kontracepcijskih pilula i porast učestalosti abortusa. Oko 24% svih trudnoća se prekida, a trećina otpada na vrlo mlade žene (16).

Edukacija i primjena kontracepcije, prije svega hormonske, najbolja su mjera prevencije i zaštite. Planiranje obitelji prevenira rizike povezane s trudnoćom u žena. Smanjuje broj neželjenih trudnoća, posebice tinejdžerskih, smanjuje stopu abortusa te maternalni i dojenački mortalitet. Također, planiranje obitelji donekle usporava ukupni rast populacije koji je u zamahu, a koji ima negativan utjecaj na ekonomiju, okoliš i razvoj (23).

#### **4. NEKONTRACEPCIJSKE DOBROBITI PRIMJENE ORALNE HORMONSKE KONTRACEPCIJE**

Nekontracepcijske dobrobiti OHK su oni učinci koji nisu posljedica same kontracepcije već doprinose očuvanju reproduktivnog zdravlja žene djelovanjem na spolni sustav i organe. Imaju protektivno i terapijsko djelovanje. Zaštitni je onaj učinak koji sprječava ili smanjuje pojavu nekih stanja. Smatra se da OHK smanjuje incidenciju raka ovarija, endometrija i debelog crijeva, kao i incidenciju izvanmaterničnih trudnoća, funkcionalnih cista jajnika, zdjelične upalne bolesti, benignih bolesti dojke te osteoporoze. Terapijski učinci OHK očituju se u regulaciji menstrualnog ciklusa te povoljnim učincima na endometrioze, miome, hiperandrogenizam i PCOS. Smatra se da oko 20% korisnica koristi HK primarno kao terapijsku opciju, a ne mjeru kontracepcije (18).

##### **4.1. Protektivni učinci OHK**

Utjecaj OHK na redukciju rizika od mnogih bolesti u žena potvrđen je mnogim istraživanjima (3,18,19). Uz protektivne učinke na reproduktivno zdravlje, preparati

OHK blagotvorno djeluju na cjelokupno zdravstveno stanje korisnica. Upravo se zbog ovih učinaka smatraju „čuvarem“ (reproduktivnog) zdravlja žene.

Veliku pažnju izaziva utjecaj OHK na rak, posebice povećan rizik za pojavu raka dojke i cerviksa. Međutim, izgleda da je puno veći utjecaj oralne kontracepcije na redukciju rizika za rak, a to se potvrdile i nedavne studije koje su pokazale da OHK znatno smanjuje mortalitet od karcinoma ovarija, endometrija te kolorektalnog karcinoma (24).

#### 4.1.1. Funkcionalne ciste jajnika

U žena reproduktivne dobi su funkcionalne ciste jajnika česta pojava. Pod pojmom funkcionalnih cista jajnika podrazumijevamo folikularne ciste i luteinske ciste. Folikularna cista jest fiziološka cista koja nastaje uslijed izostanka pucanja folikula u vrijeme ovulacije, dok je luteinska cista funkcionalna cista žutog tijela nastala nakon oslobađanja jajašaca iz folikula tijekom ovulacije. Funkcionalne ciste su čest razlog hospitalizacije, posebice u trećem i četvrtom desetljeću života.

Studije s dugotrajnom upotrebom visokodoziranih preparata OHK su pokazale značajnu redukciju funkcionalnih cista u korisnica (3). Inhibicijom ovulacije kombinirana OHK reducira rizik za luteinske ciste 78%, a folikularne ciste za 49%. Izračunato je da se time 10 puta umanjuje rizik za hospitalizacijom. Epidemiološkim istraživanjima je utvrđena povezanost između pada incidencije funkcionalnih cista jajnika i doze steroida u kombiniranim oralnim kontraceptivima (3). S obzirom da se pokazalo da je zaštitni učinak na nastajanje cista ovisan o hormonskoj dozi, čini se da noviji kombinirani oralni kontraceptivi imaju 20 do 30% slabiju protektivnost ili se ona posve gubi. Uz oralne kontraceptive s 30 µg EE utvrđen je protektivni učinak od 32%, dok je efekt na liječenje cista zanemariv. Samo progesteronski preparati OHK ne djeluju zaštitno, već blago povišuju rizik od nastanka cista jajnika.

#### 4.1.2. Zdjelična upalna bolest

Zdjelična upalna bolest (PID) je upala gornjeg dijela ženskog spolnog sustava, najčešće uzrokovana ascendentnim širenjem mikroorganizama iz donjeg dijela spolnog sustava. Upale jajovoda, jajnika i maternice mogu biti uzrok ozbiljnog oštećenja zdravlja, posebice ako se ponavljaju. PID je najčešći uzrok kronične zdjelične boli, izvanmaternične trudnoće i neplodnosti. Ponavljane zdjelične upale su najveća

prijetnja oštećenju jajovoda. Već tri epizode salpingitisa stvaraju 54% rizika za tubarnu neplodnost.

Preparati KOH sprječavaju pupilarni efekt cerviksa i održavaju viskoznost cervikalne sluzi koja otežava ascenziju mikroorganizama u gornji dio spolnog sustava. Atrofični endometrij te kraće i oskudnije menstruacije također daju doprinos zaštiti (18). KOH smanjuje retrogradnu kontraktibilnost uterusa i retrogradne menstruacije. Mogućnost vektorskog prijenosa bakterija je također umanjena zbog smanjenog transporta spermija prema jajovodu.

OHK smanjuje rizik od upala zdjelice za 50%, što se smatra jednim od najvažnijih protektivnih učinaka. Protektivnost postoji samo u vrijeme korištenja pilula i ne postoji rezidualni učinak. Ako do upala ipak dođe, one su u pravilu blaže. Utvrđeno je da i niskodozirani hormonski kontraceptivi imaju zaštitni učinak za zdjelične upale.

#### 4.1.3. Izvanmaternična trudnoća

Izvanmaternična (ektopična) trudnoća se definira kao trudnoća izvan šupljine maternice, s najčešćim sijelom u jajovodu. Životno je ugrožavajuće stanje te zahtijeva rano dijagnosticiranje i adekvatno zbrinjavanje. Smatra se ozbiljnim kliničkim problemom koji može rezultirati maternalnim morbiditetom i mortalitetom. Predstavlja treći po učestalosti uzrok letaliteta povezanog s trudnoćom. Učestalost izvanmaternične trudnoće iznosi između 1,5 i 2% svih trudnoća, s tendencijom rasta posljednjih trideset godina. U istom razdoblju se deseterostruko smanjila smrtnost, ponajviše zbog mogućnosti rane dijagnostike. Zahvaljujući ranoj dijagnozi pomoću  $\beta$ -hCG-a i transvaginalnog ultrazvuka, moguće je rano i pravodobno laparoskopsko liječenje preko 90% ektopičnih trudnoća u nerupturiranom stanju. U Republici Hrvatskoj učestalost ektopične trudnoće je 1,5 - 1,6 % (25,26).

Više je rizičnih čimbenika povezanih s izvanmaterničnom trudnoćom, ali najčešće se veže uz stariju životnu dob majke, zdjeličnu upalnu bolest te prethodne kirurške zahvate, ektopične trudnoće i inducirane pobačaje.

Važan je protektivan učinak OHK od 90%. Niskodozirana OHK ima isti protektivni učinak kao i visokodozirana (18). Međutim, samo gestagenska OHK predstavlja rizični čimbenik za nastanak izvanmaternične trudnoće zbog utjecaja na disfunkciju tubarnog epitela. Stoga se preporučuje kombinirana hormonska kontracepcija, koja znatno umanjuje rizik od nastanka ektopične trudnoće (26).

#### 4.1.4. Benigne bolesti dojke

Benigne, odnosno nekancerozne, promjene dojke su vrlo česte i ima ih velik broj žena. Pojavljuju se od puberteta pa do kraja života. Rizik za ove bolesti povezuje se s cikličkim promjenama endogenih steroidnih hormona ili njihovom neravnotežom. Studije su potvrdile da OHK za 30 do 40% umanjuje rizik za fibrocistične promjene dojke i 60% za razvoj fibroadenoma te promjena s blagom atipijom. Utvrđeno je da je smanjenje rizika za nastanak benignih bolesti dojke u korelaciji s povećanom duljinom korištenja OHK, a u najmanjem su riziku bile trenutne korisnice. Rizik se značajno smanjuje nakon jedne do dvije godine kontinuiranog korištenja monofazne terapije, a ta zaštita traje i do godinu dana nakon prekida uzimanja OHK. (18,19).

Optimalno djeluju kombinacije s 30 – 35 µg EE. Pilule ne utječu protektivno na promjene s visokim stupnjem atipije, niti na rak dojke (18).

#### 4.1.5. Osteoporoza

Osteoporoza je poremećaj koštanog tkiva u kojem dolazi do gubitka organskog i mineralnog dijela kosti te one postaju krhke i lomljive. Žene predstavljaju 80% oboljelih od osteoporoze, a promjene se tipično javljaju u menopauzi te su povezane s hormonalnim promjenama. Osteoporoza može uzrokovati frakture, a najopasniji su prijelomi kralježaka i femura.

Više studija na ženama u premenopauzi i postmenopauzi potvrdilo je pozitivne učinke OHK na očuvanje kostiju i odgodu pojave osteoporoze. Utvrđeno je da dugotrajna primjena OHK odgađa osteoporozu i pad koštane mineralne gustoće te umanjuje rizik od prijeloma. Stupanj zaštite povećava se s duljinom korištenja oralnih kontraceptiva. Pokazalo se da korištenje bilo koje vrste OHK nakon 40.-e godine značajno smanjuje rizik od fraktura kuka u menopauzi (19). Ako su žene u mlađoj životnoj dobi dulje vrijeme koristile OHK, rizik od svih fraktura u postmenopauzi smanjen je za 25 do 30% (19). Neke studije pokazuju da estrogeni i gestageni u kombiniranoj piluli pozitivno utječu na koštanu pregradnju, a niskodozirana pilula u perimenopauzi povišuje koštanu gustoću. Međutim, mišljenja su oko utjecaja OHK na kosti i pojavu osteoporoze podijeljena, jer neke studije nisu našle poveznicu, a neke su utvrdile i negativan utjecaj oralnih kontraceptiva na kosti (27,28).



#### 4.1.6. Rak endometrija

Rak endometrija najčešći je malignom ženskih spolnih organa u industrijski razvijenim zemljama, dok se u Hrvatskoj još uvijek po učestalosti nalazi iza raka vrata maternice. Predstavlja 6 – 7% svih karcinoma u žena, a vjerojatnost od oboljenja tijekom života postoji u 1,5% ženske populacije. Incidencija je u porastu.

Mnoštvo studija ispitalo je utjecaj primjene OHK na pojavu raka endometrija. Smanjenje incidencije varira od 40 do 50%, ovisno o duljini korištenja OHK. Protektivan učinak povisuje se s trajanjem korištenja kontracepcije. U odnosu na žene koje nikada nisu uzimale oralne kontraceptive, u korisnica OHK je incidencija reducirana za 50%. Rizik je umanjen za 20% nakon najmanje 12 mjeseci korištenja OHK, 40% nakon dvije godine korištenja i 60% nakon četiri i više godina korištenja. (19). Kao što je slučaj i s utjecajem OHK na rak jajnika, pokazalo se da protektivni učinci oralnih kontraceptiva na rak endometrija traju i nakon prestanka uzimanja. Procjenjuje se da taj učinak traje 15 do 20 godina (3,19). Sve vrste monofazne OHK imaju protektivni učinak na rak endometrija, bez obzira na dozu estrogena. Protektivnost umanjuju rizični čimbenici kao što su debljina i nuliparitet.

#### 4.1.7. Rak jajnika

Protektivni učinak OHK na rak jajnika je od iznimne važnosti budući da je to nazloćudnija maligna bolest ženskog spolnog sustava, kasno se dijagnosticira i ima lošu prognozu. Smanjenje rizika povećava se s dužom upotrebom OHK, a pad rizika se bilježi već nakon tri do šest mjeseci korištenja. U usporedbi sa ženama koje nikada nisu koristile OHK, u korisnica koje su uzimale OHK četiri godine ili manje rizik za rak jajnika je umanjen za 30%. Nakon pet do jedanaest godina korištenja kombiniranih oralnih kontraceptiva rizik pada za 50%, a nakon više od dvanaest godina rizik je reduciran za 80%. (19). Procjenjuje se da se rizik umanjuje za dodatnih 20% otprilike svakih pet godina upotrebe (3).

Nakon prekida korištenja OHK, protektivni učinak na rak jajnika traje petnaest do dvadeset godina, a prema nekim studijama i do trideset godina (3,19). Smatra se važnim da je korist primjene OHK zamijećena i kod žena koje imaju povišen rizik od obolijevanja od raka jajnika – nositeljice BRCA-1 i BRCA-2 mutacije, nulipara te žena

s pozitivnom obiteljskom anamnezom raka jajnika (3,24). OHK ima isti zaštitni učinak bez obzira na vrstu kombinacije i dozu steroidnih hormona.

#### 4.1.8. Rak debelog crijeva

Rak debelog crijeva ili kolorektalni karcinom je jedna od najčešćih malignih bolesti u svim razvijenim zemljama sa zabrinjavajućim trendom porasta učestalosti. Smatra se da će u razvijenim zemljama od raka debelog crijeva tijekom života oboljeti približno 4,6% muškaraca i 3,2% žena. U Aziji i Africi ovaj oblik raka je značajno rjeđi, a u epidemiološkim istraživanjima uočena je veća pojavnost u visokociviliziranih naroda čija prehrana sadrži visok udio životinjskih masnoća, a malo biljnih vlakana (29).

U Republici Hrvatskoj se rak debelog crijeva nalazi na drugom mjestu po učestalosti među karcinomima u oba spola. Od ukupnog broja dijagnosticiranih slučajeva raka u Hrvatskoj na kolorektalni karcinom otpada 15-16% slučajeva u muškaraca i 13-14% slučajeva u žena (29,30).

Sve je više dokaza u literaturi da OHK može imati zaštitnu ulogu za rak debelog crijeva u kasnijem životu (3,19,31,32). Nekoliko istraživanja utvrdilo je redukciju rizika za 40 do 50% pri korištenju visokodoziranih preparata OHK. Jedna meta-analiza iz 2013. godine (33) utvrdila je da duža primjena OHK ima značajniji učinak na redukciju rizika za kolorektalni karcinom. Za novije niskodozirane preparate nema dovoljno istraživanja, ali poznato je da i hormonsko nadomjesno liječenje smanjuje rizik od kolorektalnog karcinoma (31).

#### 4.1.9. Ostali protektivni učinci

Neka su istraživanja pokazala da OHK prevenira ili odgađa pojavu reumatoidnog artritisa i multiple skleroze. U nekoliko je studija utvrđeno da oralni kontraceptivi mogu smanjiti rizik za reumatoidni artritis za oko 30%, dok drugi nalazi upućuju na to da OHK samo usporava napredak bolesti (34). U jednom istraživanju je uočeno da se prvi simptomi multiple skleroze javljaju u kasnijoj životnoj dobi u žena koje su koristile OHK, u usporedbi sa ženama koje ih nikada nisu koristile. Također je utvrđeno da se vremenska odgoda javljanja simptoma proporcionalno povećava s dužinom korištenja OHK (34).

## 4.2. Terapijski učinci OHK

Terapijski učinci oralnih kontraceptiva koriste se za indikacije kao što su kontrola menstruacijskog ciklusa, hipotalamička amenoreja, menoragija, disfunkcijska krvarenja iz maternice (DKM), dismenoreja, predmenstrualni sindrom, hiperandrogenizam, sindrom policističnih jajnika, endometrioza te miomi. Smatra se da oko 20% korisnica koristi OHK primarno kao terapijsku opciju, ali korištenje oralne kontracepcije kao lijeka često je usporedno s kontracepcijskim potrebama (18). Pored visoke terapijske vrijednosti, oralni kontraceptivi pružaju povoljan omjer troškova i koristi. Osim toga, bolje se toleriraju od drugih lijekova indiciranih u istim poremećajima, što ih čini pogodnima za dugotrajnu upotrebu.

### 4.2.1. Regulacija menstruacijskog ciklusa

Upotreba kontrolirane cikličke doze hormona omogućuje dobru kontrolu menstruacijskog ciklusa te je kombinirana OHK već dugo prvi i najjednostavniji izbor u liječenju niza poteškoća povezanih s menstruacijskim ciklusom. Uzimanjem OHK smanjuje se obilnost krvarenja za oko 60-70%, ciklus postaje redovit i predvidiv, smanjuje se učestalost grčeva i predmenstrualnih tegoba. Utvrđeno je da su novi niskodozirani preparati jednako učinkoviti kao i visokodozirani u smanjenu obilnih krvarenja (3) te da imaju pozitivan učinak na radnu produktivnost i kvalitetu života žena (35).

### 4.2.2. Psihosomatski problemi vezani uz ciklus

Između 30 i 65% žena ima poteškoće prije i tijekom menstruacijskog ciklusa, koje nisu u potpunosti razjašnjene, a povezuju se s hormonskim disbalansom. Simptomi su najizraženiji prije menstruacije, mogu biti različitog intenziteta i učestalosti te znatno umanjuju kvalitetu života žena. Najčešće se javljaju retencija vode, napuhnutost, porast težine, porast apetita, mastodinija, promjena raspoloženja, slaba koncentracija i nesanic (18). OHK ublažava simptome u 60 – 80% žena, a učinak ovisi o dozi hormona i kvaliteti gestagena. Gestageni treće i četvrte generacije imaju povoljnije učinke na ove simptome. Drospirenon ima antimineralokortikoidnu aktivnost i osobito umanjuje nakupljanje vode, napuhnutost, porast težine.

#### 4.2.3. Dismenoreja

30 – 40% žena ima intenzivne i redovite primarne dismenoreje. Češće su u mlađoj dobi i negativno utječu na kvalitetu života. Dismenoreja je glavni simptom i u pacijentica s endometriozom.

OHK je pokazala dobar učinak na liječenje dismenoreja te smanjuje ili potpuno otklanja bolne menstruacije u 95% žena (3,19). Pretpostavljeni mehanizam djelovanja je smanjenje oslobađanja prostaglandina tijekom menstruacije jer djelovanje steroidnih hormona iz pilule sinergističkim djelovanjem stvara preduvjete koji nisu povoljni za sintezu prostaglandina. Monofazna kombinirana OHK je lijek prvog izbora u liječenju dismenoreje, a preporučuju se preparati sa snažnijom gestagenskom komponentom (34). Kod osobito jakih dismenoreja preporučuje se produljeni režim korištenja pilula.

#### 4.2.4. Disfunkcijska krvarenja iz maternice

Disfunkcijsko krvarenje iz maternice (DKM) je nepravilno ili neuredno krvarenje, koje se razlikuje od nepravilnog organskog krvarenja uzrokovanog lokalnim ili općim bolestima. Razlikujemo ovulacijska i anovulacijska disfunkcijska krvarenja. Mogu se javiti bilo u kojoj dobi, ali najčešća su u adolescenciji i premenopauzi. DKM zahtijeva pravodobno i adekvatno liječenje jer dugoročno može dovesti do sideropenične anemije, a u akutnim situacijama do opasnog krvarenja i hipovolemije s hemoragičnim šokom i smrtnom posljedicom. Ukoliko se radi o anovulacijskom krvarenju, prvo se primjenjuju gestagenski preparati, a ukoliko je endometrij hipoplastičan nakon dugotrajnog krvarenja, prvo je potrebno primijeniti estrogene. Nakon prestanka krvarenja nastavlja se terapija kombiniranim oralnim kontraceptivima dva do četiri tjedna. (36).

#### 4.2.5. Endometrioza

Endometrioza je čest ginekološki poremećaj koji se uglavnom javlja u reproduktivnoj dobi. Medikamentozno liječenje je temelj dugoročnog liječenja endometrioze, s povremenim kirurškim intervencijama (37). Prema dosadašnjem istraživanju, primjena OHK ima slične rezultate kao i primjena danazola ili analoga GnRH, ali prednost je što je jeftinija, ima manje nuspojave i može se primjenjivati duži vremenski period (34).

OHK utječe na ektopičan endometriju smanjujući upalu, izaziva decidualizaciju i atrofiju te usporava napredovanje endometrioze. Primjenjuje se dugotrajno i u 70% pacijentica smanjuje bol u zdjelici, dismenoreju i poboljšava kvalitetu života. Istraživanja su pokazala i da OHK smanjuje rizik od ponovnog javljanja endometrioma nakon kirurškog liječenja (38). Bolje učinke imaju preparati OHK s niskom dozom estrogena i snažnim, trajnim gestagenskim učinkom. Ublažavanje simptoma povezano je samo s aktualnim korištenjem OHK. U liječenju endometrioze koriste se i kombinacije inhibitora aromataze i OHK.

#### 4.2.6. Miomi

Miomi su najčešći benigni tumori u zdjelici i pojavljuju se u 30 – 40% žena.

Rizik za miome reduciran je u stalnih korisnica OHK i nakon prekida korištenja, a smanjenje rizika se povećava pri dugotrajnom korištenju OHK i do 30%. Više istraživanja je pokazalo da OHK smanjuje obilnost menstruacijskih krvarenja, što opravdava takvo medikamentozno liječenje menoragija uz miome. Dugotrajno korištenje OHK može privremeno usporiti rast i napredovanje mioma te smanjiti njegovu veličinu za 70% (18,34).

#### 4.2.7. Hiperandrogenizam

Učinak kombinirane OHK u liječenju hiperandrogenizma temelji se na suprimiranju androgena iz jajnika i podizanju razine globulina koji veže spolne hormone (SHBG), što smanjuje koncentraciju slobodnih androgena (3,19). Koriste se kontraceptivi s većom dozom estrogena i progesteroni s antiandrogenim učinkom. To su drospirenon, dienogest i klormadionacetat, a najjači učinak ima ciproteronacetat. (34). Poteškoće s kožom ima oko 30% mladih žena, a do poboljšanja dolazi u 60-85% pacijentica nakon 4 do 6 mjeseci kontinuirane primjene OHK. Smanjuje se pojava akni, seboreja te se smanjuje mašćenje kose. Učinak na hirsutizam je sporiji i manje djelotvoran te je potrebno 6 do 12 mjeseci primjene OHK da bi se vidio zadovoljavajući učinak (39).

#### 4.2.8. Sindrom policističnih jajnika

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je najčešća endokrinopatija u žena i

najvažniji uzrok hiperandrogenizma. Javlja se u 15 do 20% žena reproduktivne dobi i uzrokuje anovulaciju, seboreju, akne i hirsutizam. Budući da je PCOS često udružen s inzulinskom rezistencijom, starije su se vrste OHK slabo koristile u liječenju zbog utjecaja na rezistenciju inzulina. Niskodozirana OHK gotovo nema učinka na metabolizam ugljikohidrata i prva je linija liječenja u sindromu policističnih jajnika. Najbolji učinak ima kombinirana OHK s antiandrogenom gestagenskom komponentom. Pilule reguliraju menstrualni ciklus, smanjuju znakove hiperandrogenizma, a utvrđeno je i da smanjuju broj folikula i veličinu jajnika u žena s PCOS-om (34). (39,40).

**Tablica 4. Promjene volumena ovarija i broja folikula prije i nakon primjene 0,35 mg EE i 2 mg ciproteronacetata.** Prema Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives (34).

VRIJEME	Desni jajnik, $\text{cm}^3$	Broj folikula	Lijevo jajnik, $\text{cm}^3$	Broj folikula
Prije primjene	17,3	6,8	18,5	6,3
Tijekom primjene	8,3	1,2	7,6	1,1
Nakon primjene	13,2	5,1	10,7	4,1

## 5. RIZICI PRIMJENE ORALNE HORMONSKE KONTRACPCIJE

Zahvaljujući nizu godina korištenja oralnih kontraceptiva i brojnim istraživanjima, danas su dobro znani i opisani rizici i neželjeni učinci korištenja. Česte nuspojave kao što su mučnina, glavobolja, napetost dojki, promjena tjelesne težine, krvarenje unutar ciklusa, umor te promjena raspoloženja su obično samolimitirajući i većinom prestaju unutar 3 mjeseca korištenja OHK. Za kliničku praksu su najvažniji kardiovaskularni i neoplastični rizici. Manifestacije u krvožilnom sustavu se očituju kroz moguću povećanu incidenciju arterijskih i venskih tromboza. Neka istraživanja su našla poveznicu između dugotrajnog korištenja OHK i obolijevanja od raka dojke i raka

cerviksa. Oralni kontraceptivi nose i rizik od oštećenja i raka jetre i veću mogućnost moždanog udara kod primjene u žena koje imaju migrenu s aurom (3,19).

Ovi učinci su danas poprilično rijetki, zahvaljujući promjeni u sastavu i dozi steroidnih hormona u novijim preparatima OHK. Unatoč tome, treba se držati mjera predostrožnosti te je pri propisivanju oralnih kontraceptiva iznimno važno detaljno uzimanje anamneze i konzultacija s liječnikom kako bi se rizici i neželjeni učinci sveli na minimum. U nekim stanjima je primjena OHK kontraindicirana, navedeni su u Tablici 2.

### **5.1. Kardiovaskularni učinci**

Tromboembolijske i cerebrovaskularne bolesti, infarkt miokarda (MI) i kongenitalna hiperlipidemija su apsolutne kontraindikacije za primjenu OHK. Također svaku bolest koja se može zakomplicirati trombozom, treba smatrati kontraindikacijom za korištenje oralne kontracepcije. Manifestacije primjene OHK u krvožilnom sustavu se očituju kroz moguću povećanu incidenciju bilo arterijskih bilo venskih tromboza, a bitno je naglasiti da postoje rizični čimbenici neovisni i ovisni o korištenju OHK. Oni čimbenici koji uz OHK doprinose nastanku tromboza su pozitivna obiteljska anamneza, pretilost, pušenje (posebice poslije 35. godine života), dulje mirovanje i korištenje droga. Venske tromboembolije su tri do četiri puta češće od arterijskih tromboza, ali arterijske tromboze se vežu uz veću stopu mortaliteta i ozbiljnije posljedice za preživjele. Mehanizam nastanka venske i arterijske tromboze uvjetovan je estrogenom, stoga se preferira uporaba niskodoziranih oralnih preparata OHK. Estrogen utječe na promjene u normalnoj koagulaciji krvi kao što su povećana agregacija trombocita, povećanja čimbenika zgrušavanja osobito VII i X i smanjenje aktivnosti antitrombina III. Nejasan je učinak progestina, posebice u niskodoziranim pripravcima gdje je incidencija tromboembolije također povišena, što ih čini nedovoljno sigurnima. Rizik je najveći u prvoj godini uzimanja. Pušačice također imaju povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti pri uzimanju OHK. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) stav je da žene starije od 35 godina ukoliko puše ne bi trebale uzimati kombiniranu OHK, već gestagenske pilule. Čini se da je najveći doprinos riziku pojave moždanog udara i infarkta miokarda upravo pušenje.

### 5.1.1. Venska tromboembolija

Venska tromboembolija (VTE) je ozbiljna komplikacija korištenja OHK. Za poveznicu između visokih doza estrogena i nastanka VTE zna se već od 1960.-ih godina, ali s vremenom se doza EE u piluli smanjila, a štetni utjecaju smanjili. Utjecaj gestagenske komponente na VTE počeo se istraživati 1990.-ih kad se javila sumnja da su gestageni treće generacije povezani s većim rizikom nastanka VTE. Više studija je utvrdilo da preparati s gestagenima kao što su drospirenon, gestoden i dezogestrel povećavaju rizik od nastanka VTE. *Case-control* studija iz 2011. uspoređivala je rizik od VTE kod primjene OHK s drospirenonom i OHK s levonorgestrelom te su utvrdili da drospirenon dvostruko povećava rizik od nastanka VTE, odnosno da je levonorgestrel sigurniji za primjenu (41). Međutim, neka istraživanja nisu našla razlike utjecaja različitih gestagena. Rezultati studija dosta variraju te nema čvrstih dokaza o utjecaju različitih vrsta gestagena na rizik nastanka VTE. (3,19,41) Rizik od venske tromboembolije je vrlo malen u uspoređi s dobrobitima primjene OHK (3,41,42,43).

**Tablica 5. Rizik razvoja VTE u godini dana s obzirom na vrstu gestagena.** Prema: European Medicines Agency, 2013. Benefits of combined hormonal contraceptives continue to outweigh risks – CHMP endorses PRAC recommendation (44).

Bez upotrebe kombinirane OHK	2 na 10,000 žena
Kombinirana OHK s levonorgestrelom, norgestimatom i noretisteronom	5-7 na 10,000 žena
Kombinirana OHK s etonogestrelom i norelgestrominom	6-12 na 10,000 žena
Kombinirana OHK s drospirenonom, gestodenom i dezogestrelom	9-12 na 10,000 žena
Kombinirana OHK s klormadinonom, dienogestom i nomegestrolom	Nije poznato

### 5.1.2. Arterijska tromboza

Arterijska tromboza (AT) je rijetka, ali vrlo opasna komplikacija povezana s korištenjem OHK. Može uzrokovati ozbiljna stanja poput infarkta miokarda (MI), moždanog udara i periferne arterijske bolesti. Nastanak AT povezan je s učincima estrogena, a rizik se



smanjio sa smanjenjem doze EE u preparatima. Istraživanje iz 2012. godine je utvrdilo da je u korisnica OHK s dozom od 30 do 40 µg EE rizik za AT 1,3-2,3 puta veći nego u žena koje nisu koristile OHK. U korisnica s dozom od 20 µg EE rizik AT je samo 0,9-1,7 puta veći, s malim razlikama u vrsti gestagena. Procijenili su da će među 10,000 žena koje uzimaju preparate s dezogestrelom i 20 µg EE tijekom godinu dana, dvije žene dobiti arterijsku trombozu, a čak šest žena vensku trombozu (45). Sumarno, studije su utvrdile da rizik od arterijske tromboze pri korištenju OHK postoji, ali da je primjena OHK dovoljno sigurna te su njene dobrobiti brojnije od rizika.

### 5.1.3. Infarkt miokarda

Istraživanja su pokazala da niskodozirani preparati OHK ne povećavaju rizik od nastanka MI u zdravih žena i nepušačica, bez obzira na godine (3). Utvrđeno je da je poveznica između trenutne upotrebe OHK i MI slaba, s relativnim rizikom (RR) 0,9-2,5. Nema dokaza da prijašnja upotreba OHK povećava ili smanjuje rizik od MI. Pušenje je neovisni čimbenik rizika za nastanak MI, a kombinacija djelovanja OHK i pušenja sinergistički djeluje na povećanje rizika za MI. (19).

### 5.1.4. Moždani udar

Povećan rizik od moždanog udara povezivao se s visokom dozom EE u preparatima OHK, ali je reduciran s uvođenjem niskodoziranih preparata. Svjetska zdravstvena organizacija je utvrdila da nema značajnog povećanja rizika od moždanog udara u korisnica mlađih od 45 godina. Nema čvrstih dokaza da primjena OHK povećava rizik nastanka ni hemoragijskog ni ishemijskog moždanog udara. Žene bilo koje dobi koje boluju od migrene s aurom, ne bi trebale koristiti kombinirane oralne kontraceptive već smjernice preporučuju korištenje gestagenskih preparata (47,48). Migrena s aurom, pušenje i hipertenzija su neovisni čimbenici za moždani udar, a žene s ovim rizičnim čimbenicima u kombinaciji s kombiniranom OHK ipak imaju diskretno povećan rizik za nastanak moždanog udara. Dokazi ukazuju na to da je primjena današnjih niskodoziranih preparata sigurna kontraceptivna metoda u zdravih žena (19).

## 5.2. Neoplastični učinci

Neoplastični učinci OHK su iscrpno istraženi. Iako su oralni hormonski kontraceptivi pokazali zaštitni učinak za rak kolona, endometrija i jajnika, neka istraživanja su povezala njihovu primjenu s povećanim rizikom za razvoj raka dojke i raka cerviksa.

**Tablica 6. Utjecaj OHK na rizik za rak.** Prema Havrilesky L i sur. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer (24).

UTJECAJ	REFERENCE	TIP	MATERIJAL	GLAVNI ZAKLJUČCI	RR
RAK KOLONA	Gierisch i sur.(2013)	sustavni pregled / meta-analiza	2,969,189 osoba-godina	-redukcija rizika u bivših i aktualnih korisnica -varijacije među studijama -nije utvrđena povezanost između duljine korištenja i učinka	0,86
RAK JAJNIKA	Vessey i Painter (2006)	prospektivna kohorta	17,032 žena, 540,000 osoba-godina	-zaštitni učinak traje 15 do 20 godina	0,5
	Hannaford i sur. (2007)	prospektivna kohorta	46,000 žena, 744,000 osoba-godina	-reduciran rizik u bivših i aktualnih korisnica	0,54
	Beral i sur. (2008)	meta-analiza	23,257 slučajeva, 87,303 kontrola	-reduciran rizik u bivših i aktualnih korisnica	0,73
	Havrilesky i sur. (2013)	sustavni pregled / meta-analiza	657,055 žena, 3,981,072 osoba-godina	-zaštitni učinak traje do 30 godina	0,73

RAK ENDOMETRIJA	Gierisch i sur.(2013)	sustavni pregled / meta-analiza	308,198 žena	-redukcija rizika ubivših i aktualnih korisnica -zaštitni učinak traje 20 godina	0,57
RAK CERVIKSA	Appleby i sur. (2007)	sustavni pregled / meta-analiza	16,573 slučajeva, 35,509 kontrola	-povećan rizik u aktualnih korisnica -povećan rizik nestaje 10 godina od prekida upotrebe	≥5 god. 1.9
	Longatto-Filho i sur. (2011)	prospektivna kohorta	12.114 žena	-prisutnost infekcije Hr-HPV-om povezana s rizikom	<10god 2,82 >10god 4,03
	Gierisch i sur.(2013)	sustavni pregled	1561 slučajeva, 1916 kontrola	-povećan rizik samo u Hr-HPV-pozitivnih žena	/
RAK DOJKE	Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996)	sustavni pregled / meta-analiza	53,297 slučajeva, 100,239 kontrola	-povećan rizik je najveći među mladim korisnicama	1,24
	Gierisch i sur.(2013)	sustavni pregled / meta-analiza	317,341 žena	-mali porast rizika za vrijeme aktualne upotrebe -povećan rizik se manjuje prestankom upotrebe i nestaje za 10 godina	1,08

### 5.2.1.Rak dojke

Povezanost između primjene OHK i raka dojke (BC) je i dalje dosta kontroverzna. Neka su istraživanja utvrdila da se rizik od BC povećava čak za 24% u korisnica OHK naspram žena koje nikada nisu uzimale oralnu kontracepciju (49,50). S druge strane, reanalize epidemioloških istraživanja pokazala su malu ili nikakvu povezanost između korištenja OHK i BC. Većina istraživanja upućuje na vrlo malen rizik od nastanka BC

koji nestaje 5 do 10 godina nakon prekida primjene OHK (3,19,33,50,51,52). Današnje spoznaje o utjecaju OHK na rak dojke se još velikim dijelom temelje na saznanjima velike meta-analize iz 1996. godine, koja je pratila 53,297 slučajeva i 100,239 kontrola (3,19,52). Utvrđeno je da primjena OHK neznatno povećava rizik za BC (RR=1,24) koji nestaje nakon deset godina od prestanka korištenja te da žene starije od 50 godina imaju jednak rizik za obolijevanje od BC, bez obzira da li su koristile OHK ili ne (52). U međuvremenu su objavljene mnoge studije na ovu temu. Nešto novija meta-analiza iz 2013. (33) utvrdila je malen, ali značajan rizik od nastanka BC koji se veže za nedavnu ili aktualnu primjenu OHK, ali nije nađena poveznica između rizika i duljine primjene. Također se pokazalo da taj rizik nestaje nakon deset godina od prestanka upotrebe.(3,33) Jedno je veliko istraživanje (53) na 116,606 žena ukazalo na to da samo jedan oblik OHK povećava rizik od nastanka BC u odnosu na žene koje nisu koristile OHK, a to je trofazna terapija levonorgestrelom. Međutim, daljnja istraživanja su to opovrgla (50).

Studije nemaju čvrstih dokaza da postoji poveznice između korištenja OHK i pojave raka dojke ni u žena s obiteljskom anamnezom ove bolesti (3,50). U nositeljica mutacija BRCA1/2 nejasni su učinci OHK na razvoj BC jer su rezultati varijabilni (51). Međutim, jedna austrijska studija je utvrdila da se BC u nositeljica mutacija BRCA1/2 razvija u ranijoj životnoj dobi ukoliko puše ili koriste OHK (54). Sveukupni učinak OHK na nositeljice mutacije mogao bi biti i pozitivan budući da je potvrđeno da OHK ima zaštitni učinak za rak jajnika u nositeljica ovih mutacija (24,51).

Studije koje su istraživale utjecaj isključivo gestagenskih preparata OHK na BC, ukazuju na to da nema povećanog rizika za razvoj bolesti (55).

Krajnji zaključak većine studija je da je rizik za razvoj raka dojke u zdravih žena bez drugih rizičnih čimbenika dovoljno malen da bi se OHK mogla sigurno koristiti.

### 5.2.2. Rak cerviksa

Pokazalo se da korištenje OHK više od pet godina značajno povisuje rizik od nastanka raka cerviksa (3,51). Taj se rizik smanjuje prestankom korištenja kontraceptiva i nestaje nakon deset godina, kao i kod raka dojke. Novija istraživanja ukazuju na to da upotreba OHK ne djeluje kao samostalan čimbenik rizika, već u kombinaciji s infekcijom visokorizičnim tipom humanog papiloma virusa (Hr-HPV) uzrokuje nastanak prekanceroza i karcinoma cerviksa (33,56,57).

### 5.2.3. Neoplastični utjecaj na jetru

U nekim istraživanjima nađena je poveznica između aktualne primjene OHK i povećane incidencije benignih tumora jetre te nešto uvećanog rizika za nastanak raka jetre (19,51). Kasnija istraživanja, kao i velika studija Svjetske zdravstvene organizacije, imala su negativne rezultate utjecaja OHK na neoplastične promjene u jetri. Meta-analiza kohortnih i *case-control* studija iz 2015. godine nije našla statistički značajnu poveznicu između primjene OHK i rizika za rak jetre (58).

## 6. ZAKLJUČAK

Evidentno je da je otkriće OHK bilo revolucionarno za žene, ali i društvo u cjelini. Osim izvrsnog kontraceptivnog učinka ima povoljnu i učinkovitu terapijsku ulogu u mnogim medicinskim indikacijama te brojne protektivne učinke. Sveukupno studije nisu utvrdile povećan mortalitet od raznih vrsta raka među korisnicama OHK, već brojna istraživanja ukazuju na važne dugoročne dobrobiti. Poštujući svjetske smjernice o primjeni OHK u posebno rizičnim skupinama izdvaja se manji broj žena u kojih je primjena kontraindicirana. Za sve ostale, ne samo da je OHK sigurna kao kontracepcijsko sredstvo, već pozitivni učinci znatno nadmašuju potencijalne rizike i nuspojave, a izgleda da možda utječu i na produljenje životnog vijeka.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Marini Šprem Goldštajn na pomoći i razumijevanju pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala dragim kolegama i prijateljima koji su mi postali druga obitelj u Zagrebu i uljepšali studentske dane.

Najveću zahvalu dugujem svojim najmilijima, posebno roditeljima. Hvala na bezuvjetnoj ljubavi, potpori i pruženim prilikama.

## 8. LITERATURA

1. The Economist (1999) Oral contraceptives. The liberator. The Economist na: <http://www.economist.com/node/347484>; pristup 12.05.2016.
2. United Nations (2007) World contraceptive use na: <http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2007/contraceptive2007.htm>; pristup 10.05.2016.
3. Brynhildsen J. Combined oral contraceptives: Prescribing patterns, compliance and benefits versus risks. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2014 Oct; 5(5): str. 201–213.
4. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR Jr. Contraception technology: past, present and future. *Contraception*. 2013 Mar; 87(3): 319-330
5. HALMED, [http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi#popis\\_lijekova](http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi#popis_lijekova); pristup 12.05.2016.
6. Baldani DP, Vugrinec D. Farmakologija oralnih hormonskih kontraceptiva. U: Šimunić V i sur. *Dobrobit i rizici oralne hormonske kontracepcije*. Zagreb, Fotosoft; 2008.
7. Goldzieher JW. Estrogens in oral contraceptives: historical perspective. *Johns Hopkins Med J* 1982;150(5):165-9
8. Perone N. The history of steroidal contraceptive development: the progestins. *Perspect Biol Med* 1993;36(3):347-62
9. <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SelectedSelectionsFromFDLIUpdateSeriesonFDAHi/ucm092009.htm>; pristup 18.05.2016.
10. Randić Lj. Planiranje obitelji. U: Šimunić V. i sur. *Ginekologija*. Zagreb, Naklada Ljevak, 2001.
11. Chrousos GP. Spolni hormoni i njihovi inhibitori. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Medicinska naklada; 2011. 699-726.
12. Dickerson L, Shrader S, Diaz V. Contraception. U: DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L, editors. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 8 ed. Medical Publishing Division: McGraw-Hill; 2011, str. 1377-93.



13. Wiegratz I, Thaler CJ. Hormonal Contraception – What Kind, When, and for Whom? *Dtsch Arztebl Int*, 2011, str. 108, 495–506
14. Baldani DP i sur. Novosti u kombiniranoj hormonskoj kontracepciji. *Gynaecol Perinatol* 2011;20(4):192–200
15. WHO – Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. na: <http://www.who.int/>; pristup 15.05.2016.
16. Šimunić V. Sve manje Hrvatica se koristi hormonskim kontraceptivima. Portal Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju na: <http://www.hdgo.hr/Default.aspx?sifraStranica=714>; pristup 15.05.2016.
17. Kontracepcija na: [http://www.zzrom.org/userfiles/projekti/ordinacije\\_otvorenih\\_vrata/Kontracepcija\\_Kontr-priru%C4%8Dnik-sa%C5%BEetak.pdf](http://www.zzrom.org/userfiles/projekti/ordinacije_otvorenih_vrata/Kontracepcija_Kontr-priru%C4%8Dnik-sa%C5%BEetak.pdf); pristup 16.05.2016.
18. Šimunić V. Koristi oralne hormonske kontracepcije. U: Šimunić V i sur. *Dobrobit i rizici oralne hormonske kontracepcije*. Zagreb, Fotosoft; 2008.
19. Sonalkar S, Schreiber CA, Barnhart KT. Contraception. De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
20. Trussel J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83(5):397-404
21. Cleland K, Peipert JF, Westhoff C, Spear S, Trussell J. Family planning as a Cost-Saving Preventive Health Service. *N Engl J Med* 2011; 364:e37May 5, 2011DOI: 10.1056/NEJMp1104373
22. Sedgh G, Bearak J, Singh S, Bankole A i sur. Abortion incidence between 1990 and 2014: global, regional, and subregional levels and trends. *Lancet*. 2016 May 11. S0140-6736(16)30380-4
23. WHO- Family planning/Contraception, 2015. na: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs351/en/>; pristup 19.05.2016.
24. Havrilesky L., Gierisch J., Moorman P., Coeytaux R., Urrutia R., Lowery W., et al. . (2013) Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess* 212: 1–514
25. Čanić T. Laparoskopsko liječenje ektopične trudnoće. Portal Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju na: <http://www.hdgo.hr/Pages/Print.aspx?sifraStranica=143&kultura=hr>; pristup 19.05.2016.

26. Šimunić V. Izvanmaternična trudnoća. U: Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost; Medicinski potpomognuta oplodnja, IVF. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str. 657-70
27. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ i sur. 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
28. Biason TP, Goldberg TB, Kurokawa CS, Moretto MR i sur. Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1-year period. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:15. doi: 10.1186/s12902-015-0012-7.
29. Rak debelog crijeva. Hrvatska liga protiv raka na: <http://hlpr.hr/rak/vijest/rak-debelog-crijeva>; pristup 20.05.2016.
30. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak – Incidencija raka u Hrvatskoj 2013., bilten br. 38, Zagreb, 2015.
31. Brändstedt J, Wangefjord S, Nodin B, Eberhard J i sur. Associations of hormone replacement therapy and oral contraceptives with risk of colorectal cancer defined by clinicopathological factors, beta-catenin alterations, expression of cyclin D1, p53, and microsatellite-instability. *BMC Cancer.* 2014; 14: 371.
32. Luan NN, Wu L, Gong TT i sur. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by oral contraceptive use: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control.* 2015 Jan;26(1):65-78
33. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ i sur. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Nov;22(11):1931-43
34. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab.* 2013 Winter;11(1):41-7
35. Wasiake R, Filonenko A, Vanness DJ i sur. Impact of estradiol-valerate/dienogest on work productivity and activities of daily living in European and Australian women with heavy menstrual bleeding. *Int J Womens Health.* 2012; 4: 271–278.

36. Kasum M. Disfunkcijsko krvarenje iz maternice. Portal Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju na: <http://www.hdgo.hr/Pages/Print.aspx?kultura=hr&sifraStranica=457>; pristup 19.05.2016.
37. Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015 Mar;42(1):87-101.
38. Derouich S, Attia L, Slimani O i sur. Medical treatment of endometriosis. *Tunis Med.* 2015 Jul;93(7):407-12.
39. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH i sur. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Front Physiol.* 2016; 7: 124.
40. Yildiz BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3):794-802
41. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ.* 2011; 342: d2151
42. Raymond EG, Burke AE, Espey E. Combined hormonal contraceptives and venous thromboembolism: putting the risks into perspective. *Obstet Gynecol.* 2012 May;119(5):1039-44.
43. Han L, Jensen JT. Does the Progestogen Used in Combined Hormonal Contraception Affect Venous Thrombosis Risk? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015 Dec;42(4):683-98.
44. European Medicines Agency, 2013. Benefits of combined hormonal contraceptives continue to outweigh risks – CHMP endorses PRAC recommendation na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/11/news\\_detail\\_001969.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001969.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1); pristup 20.05.2016.
45. Lidegaard Q, Løkkegaard E, Jensen A i sur. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med* 2012; 366:2257-2266 June 14, 2012
46. Petitti DB. Hormonal Contraceptives and Arterial Thrombosis — Not Risk-free but Safe Enough *N Engl J Med* 2012; 366:2316-2318 June 14, 2012

47. MacGregor EA. Contraception and headache. *Headache*. 2013 Feb;53(2):247-76.
48. Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E i sur. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? *J Headache Pain*. 2013 Aug 1;14:66.
49. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014 Jul;23(3):409-22.
50. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K i sur. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*. 2015 Sep; 14(3): 196–202.
51. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C i sur. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):631-50.
52. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast Cancer and Hormonal Contraceptives: Collaborative Reanalysis of Individual Data on 53,297 Women with and 100,239 Women without Breast Cancer from 54 Epidemiologic Studies. *Lancet* 347:1713-1727, 1996.
53. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE i sur. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Oct;19(10):2496-502.
54. Rieder V, Salama M, Glöckner L. Effect of lifestyle and reproductive factors on the onset of breast cancer in female BRCA 1 and 2 mutation carriers. *Mol Genet Genomic Med*. 2016 Mar; 4(2): 172–177.
55. Samson M, Porter N, Orekoya O i sur. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jan;155(1):3-12
56. Roura E, Travier N, Waterboer T i sur. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147029.
57. Longatto-Filho A, Hammes LS, Sarian LO i sur. Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;71(2):93-103.
58. An N. Oral Contraceptives Use and Liver Cancer Risk: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(43):e1619.

## 9. ŽIVOTOPIS

Zovem se Eva Mandić. Rođena sam 06. listopada 1990. godine u Zadru.

Pohađala sam osnovnu školu „Petar Preradović“, a srednjoškolsko obrazovanje sam stekla u gimnaziji „Juraj Baraković“- opći smjer. Kao učenica sam bila članica dramske skupine te sudjelovala na brojnim natjecanjima iz područja matematike, kemije te stranih jezika. Pohađala sam plesnu školu klasičnog baleta u sklopu glazbene škole „Blagoje Bersa“. Nakon mature i uspješno položenog prijemnog ispita, 2009. godine sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sam bila članice Kirurške sekcije.

Aktivno se služim engleskim, španjolskim i talijanskim jezikom, uz poznavanje norveškog.