

# Nekontracepcijske dobrobiti oralne hormonalne kontracepcije

---

**Pelin, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

*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/urn:nbn:hr:105:860474>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2021-12-06**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Pelin**

**Nekontracepcijske dobrobiti oralne  
hormonalne kontracepcije**

**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.

## **POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

OHK – oralna hormonska kontracepcija

RR – relativni rizik

VTE – venska tromboembolija

HPV – humani papiloma virus

RA – reumatoidni artritis

DKM – disfunkcijska krvarenja iz maternice

PCOS – Sindrom policističnih jajnika

SHBG – globulin koji veže spolne hormone

LH – luteinizirajući hormon

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK .....	
2. SUMMARY .....	
3. ORALNA HORMONSKA KONTRACEPCIJA .....	1
3.1. Razvoj oralne hormonske kontracepcije .....	1
3.2. Kontroverze i zablude o OHK .....	5
3.2.1. Venske tromboembolije – kontroverze o povišenom riziku uz gestagene nove generacije .....	5
3.2.2. Rak dojke .....	6
3.2.3. Rak vrata maternice (cerviksa) .....	6
3.2.4. Melanom i rak kože .....	7
3.2.5. Debljanje .....	7
3.2.6. Hiperandrogenizam .....	8
3.3. OHK u Hrvatskoj .....	8
4. NEKONTRACEPCIJSKA DOBROBIT ORALNE HORMONSKE KONTRACEPCIJE .....	11
4.1. Zaštitni učinci oralne hormonske kontracepcije .....	12
4.1.1. Ektopična (izvanmaternična) trudnoća .....	13
4.1.2. Funkcionalne ciste jajnika .....	13
4.1.3. Benigne bolesti dojke .....	15
4.1.4. Upalne bolesti u zdjelici .....	15
4.1.5. Rak endometrija .....	16
4.1.6. Rak jajnika .....	17
4.1.7. Rak debelog crijeva .....	19

4.1.8. Osteoporoza .....	19
4.1.9. Reumatoidni artritis.....	20
4.2. Terapijski učinci oralne hormonske kontracepcije .....	21
4.2.1. Problemi povezani s menstruacijskim ciklusom .....	21
4.2.2. Nenormalna krvarenja iz maternice .....	21
4.2.3. Dismenoreja.....	22
4.2.4. Psihosomatski problemi povezani s ciklusom .....	22
4.2.5. Endometrioza.....	23
4.2.6. Miomi .....	24
4.2.7. Hiperandrogenizam i Sindrom policističnih jajnika .....	24
5. ZAKLJUČAK.....	26
6. ZAHVALE .....	27
7. LITERATURA .....	28
8. ŽIVOTOPIS .....	31

# 1. SAŽETAK

Naslov rada: Nekontracepcijske dobrobiti oralne hormonske kontracepcije

Autor: Marija Pelin

Oralna hormonska kontracepcija više je od 50 godina u upotrebi i danas se smatra najpouzdanijom reverzibilnom kontracepcijskom metodom. Od početka primjene, uzimalo ju je oko 300 milijuna žena, a procjenjuje se da danas u svijetu oralnu hormonsku kontracepciju uzima između 70 i 80 milijuna žena.

Zbog dugog perioda korištenja i velikog broja žena koje su uzimale ove preparate, oralna hormonska kontracepcija smatra se vjerojatno najispitivanim preparatom u povijesti medicine.

OHK ima kontracepcijske i nekontracepcijske učinke. Upravo nekontracepcijski učinci djeluju protektivno na zdravlje žene te govore u prilog korištenja OHK. Mnoge studije potvrdile su da preparati OHK smanjuju rizik pojavnosti izvanmaternične trudnoće, funkcionalnih cista jajnika, benignih bolesti dojke, upalnih bolesti u zdjelici, osteoporoze te reumatoidnog artritisa. Također reduciraju rizik od pojave vrlo zloćudnih bolesti, kao što su rak jajnika i endometrija te rak debelog crijeva. Preparati OHK također se primjenjuju za regulaciju menstruacijskog ciklusa, a koriste se i za liječenje endometrioze, mioma te hiperandrogenizma i Sindroma policističnih jajnika, danas najčešće endokrinopatije u žena.

Iako često krivo percipirano u javnosti, prednosti korištenja OHK premašuju njene nedostatke te se danas preparati OHK smatraju čuvarom ženskog reproduktivnog zdravlja.

Ključne riječi: oralna hormonska kontracepcija, dobrobiti



## **2. SUMMARY**

Title: Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraception

Author: Marija Pelin

Oral hormonal contraception (OHC) has been in use for over 50 years and today it is considered the most reliable reversible contraceptive method. Since the start of its application approximately 300 million women have been using the method and today it is estimated that between 70 and 80 million women are using this method.

Oral hormonal contraception is considered the most tested compound in the history of medicine because of the long period of usage and the large number of women using it.

OHC has both contraceptive and non-contraceptive effects. The non-contraceptive effects are exactly what acts protectively on women's health and adds to the benefits of using OHC. Many studies have confirmed that OHC compounds decrease the risk of extrauterine pregnancies, functional ovary cysts, benign breast diseases, inflammatory pelvic diseases, osteoporosis and rheumatoid arthritis. They also reduce the occurrence risk of very malignant diseases such as ovarian and endometrial cancer and colon cancer. OHC compounds are also applied for menstrual cycle regulation and are also used to treat endometriosis, myomas and hypergonadism as well as polycystic ovarian syndrome, the most common endocrinopathy in women today.

Even though it is often misinterpreted in the public, the advantages of using OHC surpass their deficiencies, so today OHC compounds are considered as a guardian of female reproductive health.

Keywords: oral hormonal contraception, benefits

### **3. ORALNA HORMONSKA KONTRACENCIJA**

Oralna hormonska kontracepcija (OHK), naziv je za preparate sastavljene od sintetski proizvedenih hormona jajnika (estrogena i progesterona) koji se uzimaju na usta i koriste u svrhu sprječavanja začeća. Dok je nekad oralna hormonska kontracepcija korištena isključivo za sprječavanje začeća, danas je njena uporaba dobila puno šire značenje.

#### **3.1. Razvoj oralne hormonske kontracepcije**

Potkraj 19. stoljeća ustanovljeno je da u trudnoći izostaje razvoj folikula i ovulacija. Ta spoznaja dovela je do razmišljanja da bi umjetno proizvedeno stanje nalik trudnoći moglo uzrokovati privremeno mirovanje jajnika. Ludwig Haberlandt, profesor fiziologije na sveučilištu u Innsbrucku, prvi je oralno primijenjenim ekstraktima jajnika uspio suprimirati ovulaciju u laboratorijskih životinja, te je zajedno s bečkim ginekologom Otfriedom napravio ekstrakt nazvan Infecundin, spreman za supresiju ovulacije u ljudi (1).

Do 1938. godine istraživači su izolirali i odredili strukturu androgena, estrogena i progesterona. Iste godine sintetiziran je prvi oralno aktivni sintetski estrogen, etinil estradiol, kao i prvi oralno aktivni gestagen, etisteron za farmaceutsku kuću Schering AG. Iako su europske farmaceutske kuće uspješno proizvodile spomenute steroide, način njihovog dobivanja bio je skup - za proizvodnju 1 grama progesterona bilo je potrebno 2500 jajnika trudnih svinja.

Cijena proizvodnje steroidnih hormona smanjila se za gotovo 200 puta nakon što je 1942. godine otkrivena metoda sinteze progesterona iz diosgenina, ekstrakta meksičke biljke dioscorena. Metodu je otkrio Russel Marker, profesor organske

kemije u SAD-u, te je zajedno sa svojim suradnicima osnovao farmaceutsku kuću Syntex koja je slomila monopol europskih farmaceutskih kompanija u proizvodnji steroidnih hormona.

Godine 1951. ustanovljeno je da pomicanje 19-C atoma iz progesterona dobivenog iz diosgenina potencira njegovu progesteronsku aktivnost te je tako dobiven noretindron. Godinu kasnije, sintetiziran je oralno aktivan izomer noretindrona, noretinodrel, koji je postao prvim gestagenom korištenim u kontracepcijskoj piluli.

Istovremeno s otkrivanjem noretindrona, započela su istraživanja primjene hormona u svrhu inhibicije ovulacije. Prvobitna ideja bila je primjena visokih doza progesterona u kontracepcijske svrhe, čime bi se imitiralo stanje „pseudotrudnoće“. Godine 1954. započela su prva istraživanja kontracepcijskog potencijala triju vrsta oralnih gestagena primijenjenih u dozi od 5 do 50 mg od 5. do 25. dana ciklusa. Ustanovljeno je da noretindron i noretinodrel u dozi od 5 mg te noretandrolon u svim dozama suprimiraju ovulaciju, ali uzrokuju probojna krvarenja, dok uz primjenu viših doza gestagena od 10 mg probojna krvarenja izostaju. Za prve velike kliničke pokuse kontracepcijske pilule korišten je noretinodrel koji, za razliku od noretindrona, nije pokazivao androgenu aktivnost. Kasnije je ustanovljeno da je noretinodrel kontaminiran malim udjelom estrogena mestranola. Pročišćivanje noretinodrela od mestranola dovelo je do nastanka probojnih krvarenja pa je zbog toga u svrhu sprječavanja nastanka probojnih krvarenja odlučeno zadržati 2,2% mestranola u noretinodrelu. Time je stvoren koncept gestagensko-estrogenske kombinacijske pilule. Kombinacija noretinodrela i mestranola dobila je naziv Enovid(1).

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) je 10. lipnja 1957. odobrila Enovid za korištenje u svrhu regulacije menstrualnog ciklusa i liječenja neplodnosti, iako je

razvijan kako bi se koristio u kontracepcijske svrhe. (3) Tek je 9. svibnja 1960. FDA odobrila primjenu Enovida kao kontracepcijskog sredstva. Mogao se koristiti samo u visokoj dozi od 10 mg. Iako je korištenje Enovida odobreno 1960. godine, tek 1965. godine se primjenjuje u svim državama Sjedinjenih Američkih Država. Do 1972. godine smjele su ga koristiti samo udane žene.

Prvi oralni hormonski kontraceptiv upotrijebljen izvan granica SAD-a bio je Anovlar u siječnju 1961. godine u Australiji. Anovlar je također prvi oralni hormonski kontraceptiv uveden u Europu, u lipnju 1961. godine. Početnih godina upotrebe oralne hormonske kontracepcije gotovo se i nije govorilo o nuspojavama, već samo o visokoj kontracepcijskoj učinkovitosti. Taj san o potpunoj sigurnosti i neškodljivosti OHK prekinut je već 1961. godine kada je Jordan izvijestio o uznemiravajućem slučaju plućne embolije u žene koja je uzimala Enovid. Idućih godina bilo je sve više izvještaja o štetnom utjecaju OHK na kardiovaskularni sustav, na povećanu učestalost venskih tromboembolija, moždanih udara i infarkta miokarda. Za češću pojavu takvih bolesti okrivljena je visoka razina steroida u oralnim hormonskim kontraceptivima, poglavito estrogena.

Upravo zbog spomenute opasnosti od visoke razine estrogena, kao i učinaka nekih gestagena, tijekom razvoja oralne hormonske kontracepcije smanjena je doza estrogena i uvedene su nove vrste gestagena. Samo je „prva generacija“ oralnih hormonskih kontraceptiva sadržavala 50 µg ili više etinil estradiola i nortestosterona te njegove derivate. Zbog visoke doze estrogena, ti su preparati označeni kao visokodozirani.

Već je „druga generacija“ oralnih hormonskih kontraceptiva sadržavala nižu razinu estrogena, najčešće 30-35 µg. Usporedno s drugom generacijom OHK, na tržište dolaze i derivati 17-acetoksiprogesterona.

Krajem 80-ih godina prošlog stoljeća u upotrebu je uvedena „treća generacija“ oralnih kontraceptiva koje sadrže 20-30 µg etinil estradiola te „treću generaciju“ kontracepcijskih gestagena. Razlog razvoja „treće generacije“ gestagena bila je želja da se smanji androgenicitet i neželjeni androgeni učinci prijašnjih gestagena.

Sredinom 1990-ih neke studije izvijestile su o dvostruko većem riziku venske tromboembolije u korisnicima OHK „treće generacije“ s obzirom na one „druge generacije“. Negativne reakcije na pilule „treće generacije“ bile su sveprisutne u javnosti, što je rezultiralo zabranom prepisivanja spomenutih pilula kao prvog kontracepcijskog izbora u nekim zemljama. Reanalizom inkriminantnih studija i novim istraživanjem zaključeno je da postoji vrlo blago povišenje rizika od nastanka venske tromboembolije u korisnicima preparata sa sadržajem desogestrela i gestodena u odnosu na korisnice kontraceptiva drugačijeg sastava.

Noviji gestageni poput drospirenona, kao i kontinuirana primjena hormona smatraju se novostima na području oralne hormonske kontracepcije, a preparati koji sadrže drospirenon često se nazivaju i pilulama četvrte generacije.

Svi današnji preparati za OHK u svom sastavu imaju sintetske steroide, estrogene i gestagene. Najpotentniji prirodni estrogen, koji se sintetizira u jajnicima, je estradiol. Međutim, ukoliko se primijeni oralnim putem, brzo se metabolički razgradi i deaktivira u crijevima i jetri. Zbog toga je prijelomni događaj u razvoju OHK okriće da se dodavanjem etinilne skupine na 17. poziciju estradiol čini oralno aktivnim. Danas se u sklopu OHK koriste etinil estradiol i mestranol. Oba tipa sintetskih estrogena imaju isto biološko djelovanje u ljudskom organizmu, a tip estrogena više ne igra ulogu pri izboru oralnih kontraceptiva, već samo njegova doza. Većina preparata koji se danas koriste sadrže dozu sintetskih estrogena od 20 do 35 µg.

Budući da su posljednjih desetak godina tip i doza estrogena uglavnom uniformni u svim oralnim kontraceptivima, izbor kontraceptiva određen je sastavom gestagenske komponente. Sintetski gestageni koji se upotrebljavaju u sastavu pripravaka za oralnu kontracepciju izvedeni su iz testosterona, progesterona ili spironolaktona. Iako se gestageni često klasificiraju u generacije prema vremenu izlaska na tržište, Svjetska zdravstvena organizacija ne priznaje takvu klasifikaciju. Progestine bi trebalo klasificirati prema strukturi i bazičnoj farmakologiji (1).

Sintetski progesteroni vežu se za progesteronski receptor, ali imaju afinitet vezanja i za druge steroidne receptore. Njihov učinak ovisi o interakciji sa steroidnim receptorima pa je prisutna gestagenska, androgena, antimineralokortikoidna, glukokortikoidna i antiandrogena aktivnost.

### **3.2. Kontroverze i zablude o OHK**

Unazad 50 godina, koliko se koriste preparati OHK, zabilježene su brojne nuspojave i neželjene posljedice. Iako se danas javljaju znatno rjeđe, još uvijek postoje mnoge zablude o učincima OHK, kako među pacijenticama, tako i među samim liječnicima.

#### **3.2.1. Venske tromboembolije – kontroverze o povišenom riziku uz gestagene nove generacije**

Odavno je poznato da OHK povisuje rizik za vensku trombozu te da je to učinak estrogena. Stupanj rizika ovisi o dozi estrogena, ali je utvrđeno da i gestageni mijenjaju čimbenike zgrušavanja.

Današnja OHK niske doze stvara relativan rizik (RR) za vensku tromboemboliju (VTE) od 2,5 do 3,6. Ovisna je o dozi estrogena i vrsti gestagena. To

trostruko povišenje RR prikazano kao apsolutni rizik stvara sasvim drugačiji dojam. Apsolutni rizik za VTE uz pilule nove generacije iznosi 12 – 16 na 100 tisuća žena godišnje, ili 0,01% godišnje (4, 5). To znači da 99,9% korisnica neće imati VTE. Rizik je još manji ako OHK niske doze koriste žene koje nemaju osobne ni obiteljske rizike za tu bolest. Valja napomenuti da normalna trudnoća stvara rizik za vensku trombozu od RR 12, što je 4 – 5 puta više od OHK (6).

### **3.2.2. Rak dojke**

Rak dojke je najčešća zloćudna bolest u žena, što povisuje značenje tumačenja u odnosu OHK prema toj bolesti. Pri rođenju žena ima 8 – 10% šansi da oboli od raka dojke.

Zbirni prikaz više metaanaliza ukazuje na blago povišenje RR za rak dojke, koji nije statistički bitan. Rizik se izgubi nakon 10 godina od prestanka uzimanja pilula, a vrlo je nizak nakon 5 godina. Najviši RR koji je neka novija metaanaliza utvrdila bio je 1,24.

Sasvim je sigurno da je učinak OHK slab, ali se ne može definitivno ustvrditi da pilule imaju učinak na rak dojke, niti da ga nemaju. Preduga je latencija bolesti i previše je poznatih i nepoznatih rizičnih čimbenika koji se mogu preklapati, a današnja znanost ih ne može odvojiti (1).

### **3.2.3. Rak vrata maternice (cerviksa)**

Rak vrata maternice izravno je povezan sa spolnim ponašanjem žena i upalom humanim papiloma virusom (HPV). Pojavnost raka cerviksa je godišnje u 15/100 tisuća žena te je u 90% slučajeva povezan s HPV upalom, dok 10% zastupa adenokarcinom.

Dugotrajno uzimanje OHK postupno povisuje RR za rak cerviksa, ali samo uz pozitivan HPV visokog rizika. Najveća nova metaanaliza (7) pokazala je da 5, odnosno 10 godina uzimanja pilula povisuje rizik (RR 1,6 – 2,2) za preinvazivni i invazivni rak cerviksa. Povišenje rizika postoji samo uz pozitivne HPV analize, a on postupno opada prestankom korištenja OHK te nakon 10 godina stanke RR iznosi 1,1 – 1,4.

Estrogeni u OHK povisuju svoje receptore u cerviksu, mijenjaju biokemijska svojstva cervikalne sluzi i djeluju kao kofaktor karcinogeneze. Pušenje dodatno utječe na metabolizam estrogena u hidroksiestrogene, a pilule vjerojatno utječu i na aktivaciju transkripcije HPV-DNK (8, 9).

Blago povišeni rizik za rak cerviksa uz dugotrajno uzimanje pilula još uvijek stvara kontroverze. Svjetska zdravstvena organizacija nije promijenila svoj stav o oralnoj hormonskoj kontracepciji.

#### **3.2.4. Melanom i rak kože**

Rezultati Walnut Creek studije postavili su sumnju o povezanosti OHK i melanoma (5, 6). Sva kasnije istraživanja pouzdano su utvrdila da pilule ne povisuju rizik za nastanak melanoma. Iako koža ima estrogene i progesteronske receptore, nikada pouzdano nije dokazano da OHK povisuje rizik za razvoj zloćudne bolesti kože (6, 10).

#### **3.2.5. Debljanje**

Strah od mogućeg debljanja uz oralnu hormonsku kontracepciju glavni je razlog što žene ne prihvaćaju OHK, ili od nje brzo odustaju. Oko 80% žena je ozbiljno zabrinuto zbog mogućeg dobitka na težini, a 30% ih zbog toga ne prihvaća i prekida OHK.



Sva velika novija istraživanja utvrdila su inertan odnos OHK prema debljanju te se žene ne debljaju više od očekivanog. OHK s drospirenonom blago umanjuje tjelesnu težinu ili ona ostaje nepromijenjena.

### **3.2.6. Hiperandrogenizam**

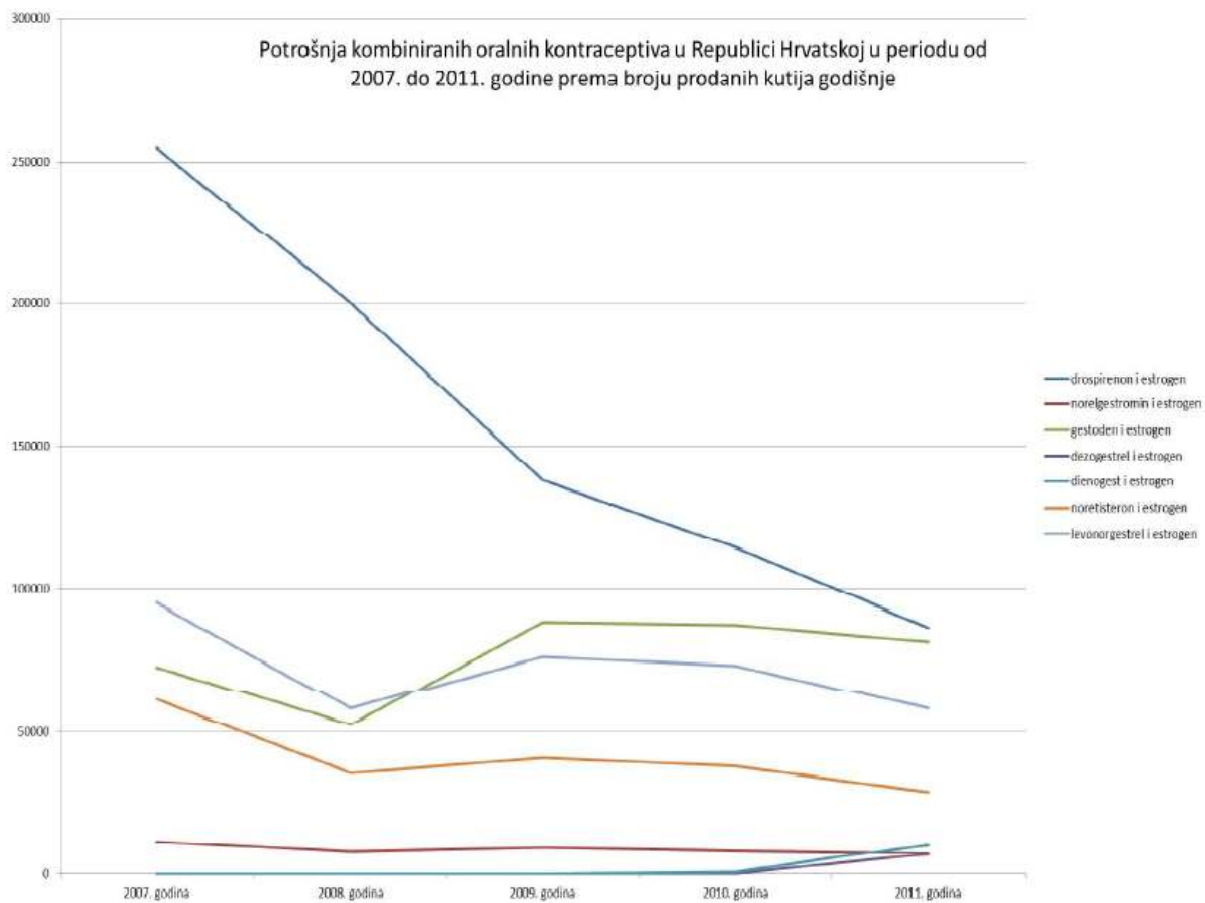
Znakovi hiperandrogenizma su seboreja, masna koža, akne, hirsutizam i hiperandrogena alopecija. Posljedica su povišene produkcije ili povišene aktivnosti androgena. Visokodozirana OHK u svom je sastavu imala snažne gestagene. Starija kontracepcija pojačavala je inzulinsku rezistenciju, a gestagenska komponenta je imala androgene učinke. Međutim, kontroverznost je nestala napretkom OHK i upotrebom niskodoziranih kombiniranih pilula s antiandrogenim gestagenima. Tako se danas neandrogeni OHK koriste u liječenju seboreje, akna i hirsutizma s 50 – 80% učinkovitosti, a poboljšavaju i neke metaboličke parametre.

### **3.3. OHK u Hrvatskoj**

Po stopi korištenja OHK Hrvatska je na dnu europske, pa i svjetske ljestvice. Daleko ispred nje su ne samo napredne europske države, nego i zemlje u tranziciji poput Slovenije i Češke. Ispred su i Maroko i Venezuela, a iza Hrvatske su Bugarska, Rusija i Turska (1). OHK registrirani u Hrvatskoj prikazani su u tablici 1, dok nam slika 1 prikazuje stopu potrošnje OHK u Hrvatskoj.

Tablica 1. Preparati oralnih hormonskih kontraceptiva registriranih u Hrvatskoj

PREPARATI NAZIV	SASTAV	FARMACEUTSKI OBLIK
Yasmin	3,0 mg <b>drospirenon</b> + 0,030 mg <b>etinilestradiol</b>	21 obložena tableta
Logest	0,075 mg <b>gestoden</b> + 0,020 mg <b>etinilestradiol</b>	21 obložena tableta
Triquilar *trifazni	(0,05; 0,075; 0,125 mg) <b>levonor-gestrel</b> + (0,03; 0,04; 0,03 mg) <b>etinilestradiol</b>	21 obložena tableta (6 crvenosmeđih, 5 bijelih i 10 tamnožutih)
Cilest	0,25 mg <b>norgestimat</b> + 0,035 mg <b>etinilestradiol</b>	1 x 21 tableta 3 x 21 tableta
Trinovum *trifazni	(0,5; 0,75; 1,0 mg) <b>noretisteron</b> + 0,035 mg <b>etinilestradiol</b>	1 x 21 dražeja 3 x 21 dražeja (7bijelih, 7 ružičastih i 7 narančastih)
Diane 35 indikacija; 1. Idiopatski hirsutizam uz dismenoreju, 2. Akne koje ne reagiraju na antimikrobnu terapiju	2,0 mg <b>ciproteron-acetat</b> + 0,035 mg <b>etinilestradiol</b>	3 x 21 dražeja
Evra	6,0 mg <b>norelgostremin</b> + 0,6 mg <b>etinilestradiol</b>	Transdermalni naljepak
Yaz	3,0 mg <b>drospirenon</b> + 0,020 mg <b>etinilestradiol</b>	24+4 filmom obložene tablete (24 sadrže drospirenon i etinilestradiol; 4 placebo tablete)
<b>OHK s antiandrogenim gestagenima</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diane 35 – ciproteron acetat</li> <li>• Yasmin – drospirenon</li> <li>• Yaz – drospirenon</li> </ul>		
Jednofazni preparati → sve pilule istog sastava		
Višefazni preparati → različite doze estrogena i/ili gestagena		
Visokodozirani OHK → 50 µg ili više EE		
Niskodozirani OHK → 35/30/20 µg EE		
Produljeni OHK → dulje od 21 aktivne pilule u OHK (Extended regim/long cycle) (24, 26 ili 80 dana)		



Slika 1. Potrošnja oralnih kontraceptiva u Hrvatskoj

#### **4. NEKONTRACEPCIJSKA DOBROBIT ORALNE HORMONSKE KONTRACEPCIJE**

Nekontracepcijska dobrobit OHK temelji se na nizu učinaka pilula na reproduksijski sustav žene. Primarna je inhibicija ovulacije i višegodišnja latentna funkcija jajnika bez konačnog sazrijevanja folikula. Sekundarni su učinci na cerviks, endometrij i miometrij. Nije zanemariv ni povoljan učinak nekih gestagena na funkciju bubrega i mozga. Možemo razlikovati usporednu dobrobit OHK kad se ona primarno koristi kao kontracepcija i korist OHK za liječenje nekih poremećaja ili njihovu prevenciju. Smatra se da danas 20% pacijentica koristi OHK kao lijek, a ne primarno kao kontraceptiv (4, 5). Iako je veći dio nekontracepcijske dobrobiti znanstveno utvrđen analizom oralne hormonske kontracepcije više doze, ta se učinkovitost uglavnom može prenijeti i na današnju niskodoziranu OHK jer najviše dobrobiti proizlazi iz inhibicije ovulacije i aktivnosti u endometriju.

Široki spektar dobrobiti OHK nedvojbeno ukazuje na to da pilule čuvaju reproduksijsko zdravlje (4,5,6,11). Dobrobiti OHK mogu se podijeliti na zaštitne i terapijske. Zaštitni učinak je onaj koji reducira pojavu nekih bolesti, kao što su funkcionalne ciste jajnika, ektopična trudnoća, zdjelične upale, benigne promjene dojki i rak jajnika i endometrija. Terapijski je učinak OHK na kontrolu ciklusa, endometriozu, miome, hiperandrogenizam i sindrom policističnih jajnika (1). Dobrobiti OHK i njihov utjecaj na smanjenje pojedinačnog rizika prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Dobrobiti oralne hormonske kontracepcije

Dobrobit	Umanjen rizik
<b>Izvanmaternična trudnoća</b>	90%
<b>Kontrola menstruacijskog ciklusa</b>	
- Menoragija	50%
- Anemija	50%
- Disfunkcijska krvarenja	70%
- Dismenoreja	70 – 80%
- Predmenstrualni sindrom	60 – 70%
<b>Funkcionalne ciste jajnika:</b>	
- Luteinske	75%
- Folikularne	50%
<b>Miom</b>	17%
<b>Zdjelične upale</b>	50%
<b>Endometrioza*</b>	20%
<b>Reumatoidni artritis*</b>	40%
<b>Osteoporoza</b>	25%
<b>Benigne bolesti dojke</b>	40%
<b>Maligne bolesti</b>	
- Rak jajnika	40 – 80%
- Rak endometrija	40 – 50%
- Rak debelog crijeva	40 – 50%
<b>Hiperandrogenizam</b>	
- Akne	70 – 90%
- Hirzutizam	30 – 50%
<b>Prevenција ateroskleroze</b>	

\*sadašnje korisnice OHK uz nekonzistentnost literature

#### 4.1. Zaštitni učinci oralne hormonske kontracepcije

Mnogim istraživanjima utvrđena je povezanost korištenja OHK i reduciranja rizika od mnogih ženskih bolesti koje se danas učestalo javljaju. Uz protektivne učinke na reproduktivno zdravlje, preparati OHK blagotvorno djeluju na cjelokupno zdravstveno stanje žena koje ih koriste.

#### **4.1.1. Ektopična (izvanmaternična) trudnoća**

Izvanmaternična trudnoća je trudnoća koja se implantira izvan šupljine maternice. Radi se o stanju opasnom po život, koje je treći uzrok po učestalosti smrtnosti povezanih s trudnoćom. Učestalost izvanmaternične trudnoće je između 0,25% i 1,4% svih trudnoća, a od 1970. godine učestalost joj se učetverostručila. U istome se razdoblju smrtnost deseterostruko smanjila, prvenstveno zbog mogućnosti rane dijagnostike (12).

Izvanmaternična trudnoća povezana je sa zdjeličnim upalama i znatno utječe na reprodukcijsko zdravlje. Uz ektopičnu trudnoću vezano je 10% maternog mortaliteta i ona je glavni uzrok smrti u prvom tromjesečju trudnoće. Trećina žena je nakon tubarne trudnoće neplodna, a ponovnu izvanmaterničnu trudnoću ima 10 do 30% pacijentica. Pojavnost se u Hrvatskoj povećavala od 1:101 trudnoću 1981. godine, preko 1:72 trudnoće 1989. godine pa do učestalosti od 1:44 trudnoće 2001. godine (12, 6).

Važan je protektivan učinak OHK od 90%. Sve ostale kontracepcijske metode povisuju rizik ili ne utječu na njega. Niskodozirana OHK ima isti protektivni učinak kao i ona više doze (11,5,1).

#### **4.1.2. Funkcionalne ciste jajnika**

Dinamična folikulogeneza u žena reprodukcijске dobi često stvara funkcionalne ciste jajnika. One danas nisu rijedak razlog za hospitalizaciju i kiruršku intervenciju. Pod pojmom funkcionalnih cista jajnika podrazumijevamo folikularne ciste te luteinske ciste. Folikularna cista je fiziološka cista koja nastaje uslijed izostanka pucanja folikula u vrijeme ovulacije. S druge strane, luteinska cista je

funkcionalna cista žutog tijela koja nastaje tek nakon oslobađanja jajašca iz folikula tijekom ovulacije (13).

U žena koje se pripremaju za OHK, prosječne dobi 26 godina, nađene su ultrazvukom u 30 – 40% male folikularne ciste, promjera 1 – 3 cm, dok je 4% žena imalo ciste veće od 3 cm. Vrlo male ciste najčešće se i ne mogu razlučiti od folikula. Učestalost hospitalizacija zbog cista jajnika najviša je u trećem i četvrtom desetljeću života. Inhibicijom ovulacije kombinirana OHK reducira rizik za luteinske ciste 78%, a folikularne ciste za 49% (6). Izračunato je da se time 10 puta umanjuje rizik za hospitalizacijom. Izgleda da je zaštitni učinak na nastajanje cista ovisan o dozi hormona u OHK te niža doza ima 20 do 30% slabiju protektivnost ili se ona posve gubi. U Cochranovoj metaanalizi randomiziranih studija nije utvrđena protektivnost OHK. Funkcionalne ciste i spontano nestanu za 8 do 10 tjedana, dok su perzistentne ciste vjerojatno endometriomi ili paraovarijske ciste (14). Uz OHK s 30 µg estradiola utvrđen je protektivni učinak od 32%, dok je efekt na liječenje cista zanemariv (10,15).

Nije utvrđeno da OHK pouzdano ubrzava rezoluciju postojećih cista jajnika, ali smanjuje rizik za recidiv. Pilule ubrzavaju nestanak sekundarno nastalih cista kod indukcije ovulacije. Neke studije pokazuju redukciju rizika za benigne tumore jajnika, uglavnom endometrioidne (1).

Samo progesteronski preparati hormonske kontracepcije, pa i uterini uložak s levonorgestrelom ne djeluju zaštitno, već blago povisuju rizik od nastanka cista jajnika.

#### **4.1.3. Benigne bolesti dojke**

Benigne bolesti dojke pojavljuju se od puberteta pa do kraja života. Cikličke promjene endogenih steroidnih hormona ili njihova neravnoteža povisuju rizik za dobroćudne bolesti dojke. Kontinuirana monofazna OHK smanjuje nebalansirani učinak steroida na tkivo dojke. Brojne su studije potvrdile da OHK za 40% umanjuje rizik za fibrocističnu bolest dojke i fibroadenome te promjene s blagom atipijom (5, 16). Takva zaštita ostvaruje se nakon dvije godine korištenja OHK i u sadašnjih korisnica. Optimalno djeluju kombinacije s 30 – 35 µg estradiola. Pilule ne utječu protektivno na promjene s visokim stupnjem atipije niti na rak dojke (1).

#### **4.1.4. Upalne bolesti u zdjelici**

Upale jajovoda, jajnika i maternice čest su uzrok oštećenja zdravlja, posebno reproduktivnog. Ponavljane zdjelične upale su najveća prijetnja oštećenju jajovoda. Tri epizode salpingitisa stvaraju 54% rizika za tubarnu neplodnost. Kombinirane pilule sprječavaju pupilarni efekt cerviksa i održavaju viskoznost cervikalne sluzi. Gusta sluz otežava ascenziju mikroorganizama u gornji dio spolnog sustava. Tanji endometrij i oskudnije, kraće menstruacije također daju doprinos zaštiti (1).

Pilule smanjuju retrogradnu kontraktibilnost uterusa i retrogradne menstruacije. Smanjuje se i transport spermija prema jajovodu, što umanjuje mogućnost vektorskog prijenosa bakterija. Oralna hormonska kontracepcija smanjuje rizik od zdjeličnih upala za 50%, što se smatra jednim od najvažnijih protektivnih učinaka. Protektivnost postoji samo u vrijeme korištenja pilula i ne postoji rezidualni učinak. Pilule na žalost ne pružaju zaštitu od virusnih spolno prenosivih bolesti. Klamidijski cervicitis je češći uz OHK, ali ne zbog učinka kontracepcije, već je vjerojatno odraz spolne aktivnosti korisnica. Neke prospektivne studije nisu utvrdile povezanost OHK i klamidijskog ili gonokoknog cervicitisa (6, 16).



Najmanje 12 mjeseci korištenja OHK smanjuje rizik od hospitalizacije zbog zdjeličnih upala za 50 do 60%. Kada i dođe do upala, one su u pravilu blaže. Nije utvrđena povezanost pilula s nastankom ektopija cerviksa, niti postoji rizik za tubarnu neplodnost. Postoje studije koje su našle protektivni učinak OHK na bakterijske vaginoze i trihomonijazu (6).

Zaštitni učinak za zdjelične upale postoji i kod niskodozirane hormonske kontracepcije.

#### **4.1.5. Rak endometrija**

Rak endometrija predstavlja 6 – 7% svih karcinoma u žena. Najčešći je karcinom spolnih organa, a vjerojatnost da će oboljeti tijekom života postoji u 1,5% ženske populacije. Incidencija raka endometrija je u porastu, što se objašnjava produženjem ljudskog vijeka, povećanom nazočnošću predisponirajućih čimbenika (npr. gojaznosti), ali i boljom dostupnošću i poboljšanjem dijagnostičkih postupaka. (12)

Korištenje kombinirane OHK kroz najmanje 12 mjeseci reducira rizik za rak endometrija za 50 – 60%. To su pokazale sve kontrolirane i kohortne studije, kao i velike metaanalize (5,17).

Rak endometrija ovisan je o estrogenima, međutim trajni učinak progesteronske komponente u OHK umanjuje mitoze i proliferativne promjene.

Snažan protektivni učinak na rak endometrija nastaje nakon tri godine, a povisuje se trajanjem korištenja kontracepcije. Nakon prekida dugotrajne OHK zaštita za endometriju održana je i više od 20 godina (5, 6). Deset godina nakon prekida OHK RR za rak endometrija je 0,5, a 0,8 nakon dvadesetogodišnje stanke od pilula.

Zaštita postoji za sve glavne vrste raka endometrija, adenokarcinom, adenoakantom i adenoskvamozni rak.

Sve vrste monofazne OHK imaju protektivni učinak na rak endometrija, bez obzira na dozu estrogena. Odlučujuća je uloga trajne primjene učinkovitih gestagena. Protektivnost umanjuju rizični čimbenici kao što su debljina i nuliparitet.

#### **4.1.6. Rak jajnika**

Rak jajnika je nazloćudnija maligna bolest ženskog spolnog sustava, zbog čega je protektivni učinak OHK na tu bolest posebno važan. Kasna dijagnoza i slaba prognoza raka jajnika povisuju vrijednost dobiti oralne hormonske kontracepcije. Pad rizika za tu bolest bilježi se već nakon šest mjeseci korištenja OHK, dok se nakon 3 godine može dokazati i statistički važna korist. Umanjen rizik ovisi o trajanju korištenja OHK, a prosječno iznosi 40 do 50%.

Zanimljivo je da su baš sva dosadašnja istraživanja jedinstvena u dokazivanju te dobiti OHK. Potvrda je i nedavna analiza 45 epidemioloških istraživanja na 110 tisuća ispitanica, od kojih su 23 tisuće bolovale od raka jajnika, prosječne dobi 59,4 godine (18). Uočljiva protektivnost započinje nakon 1 godine korištenja OHK, a svaka daljnja godina korištenja pilula umanjuje rizik za 10 do 12%. Neke studije navode i 80% dobiti OHK nakon 15 godina korištenja (5, 6). Čak i kćeri čije su majke koristile OHK imaju nižu incidenciju raka jajnika (10).

Nakon prekida OHK protektivni učinak za rak jajnika traje 15 do 20 godina. Kolaborativna skupina je pokazala da je rezidualni protektivni učinak još i dulji, više od 30 godina, ali da se s vremenom ublažava. Ovisno o razmaku od prekida OHK, dobit za rak jajnika se umanjuje za 10 do 20%. Ako se OHK uzima 5 godina,

nakon 10 godina stanke relativan rizik za rak jajnika je manji za 29%, nakon 10- 19 godina redukcija rizika je 19%, a nakon 20 – 29 godina stanke rizik je manji za 15%.

Redukcija rizika slična je za epitelne i neepitelne tumore jajnika, dok OHK najslabije štiti od mucinoznih tumora, od kojih pruža zaštitu 4 – 7%. Smatra se važnim da je korist OHK zamijećena i kod žena koje su u povišenom riziku od obolijevanja od raka jajnika – nositeljice BRCA-1 i BRCA-2 mutacije, nulpire te žene s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Korištenje OHK kroz 10 godina u potpunosti poništava hereditarni rizik od epitelnog raka jajnika. U 207 žena s BRCA-1 ili BRCA-2 mutacijama nađena je važna zaštita od raka jajnika od 50%. Protekcija je najviša nakon 6 godina korištenja pilula (5, 17).

Postoje nova istraživanja koja ističu isti protektivni učinak i s niskodoziranom oralnom hormonskom kontracepcijom. Kolaborativna skupina je u svojoj metaanalizi usporedila pacijentice koje su koristile visoku i nižu dozu OHK. Nađen je isti zaštitni učinak bez obzira na vrstu kombinacije i dozu steroidnih hormona (10, 17, 18).

Velika važnost dobrobiti OHK za umanjeni rizik za rak jajnika može se izraziti tako da je u 50 godina prevenirano oko 200 tisuća slučajeva raka jajnika i 100 tisuća smrti od istog. Očekuje se i u idućim desetljećima godišnja prevencija od najmanje 30 tisuća slučajeva na godinu.

U zemljama u kojima se godinama u visokom postotku koristi pilula velike epidemiološke analize pokazale su manju incidenciju raka jajnika i smanjenu smrtnost od te bolesti.

Danas još uvijek nije protumačen zaštitni efekt OHK na rak jajnika. Biološka tumačenja variraju od inhibicije ovulacije do zaustavljanja rasta folikula i transformiranih stanica.

#### **4.1.7. Rak debelog crijeva**

Rak debelog crijeva maligna je bolest koja podjednako zahvaća oba spola. Iako uzrok nastanka nije točno poznat, epidemiološkim istraživanjima uočena je viša pojavnost u visokociviliziranih naroda u čijoj je prehrani visok udio životinjskih masnoća, a malo biljnih vlakana. U Republici Hrvatskoj, rak debelog crijeva nalazi se na drugom mjestu po učestalosti među karcinomima u oba spola (19).

Sve je više dokaza u literaturi da OHK može imati zaštitnu ulogu za rak debelog crijeva u kasnijem životu. Nekoliko istraživanja s kontracepcijom više doze utvrdilo je redukciju rizika za 40 do 50%. U jednoj metaanalizi svjetske literature utvrđen je ukupan pozitivan učinak od 20% koji je statistički bitan (6, 17, 20).

Upitno je ima li samo dugotrajna OHK pozitivan učinak, međutim vjeruje se da i uzimanje pilule u trajanju od 3 do 5 godina ima istu korist. Za današnje preparate niske doze nema dovoljno istraživanja, ali poznato je da i hormonsko nadomjesno liječenje smanjuje rizik. Nije poznato kako OHK i hormonsko nadomjesno liječenje mijenjaju uvjete u mukozi crijeva i suprimiraju tumor, ili utječu na produkciju žuči i tako ostvaruju protektivnost.

#### **4.1.8. Osteoporoza**

Osteoporoza je poremećaj gubitka koštane mase, a tipičan je za žene u menopauzi te može uzrokovati frakture. Do bolesti dolazi kada osteoklasti napadaju i razgrađuju kost, a osteoblasti nisu u mogućnosti potpuno obnoviti kost, kao što je u normalnim okolnostima slučaj (21).

Koštana mineralna gustoća u žene je najviša prije tridesete godine života. Objavljene su studije koje pokazuju da dugotrajna OHK odgađa osteoporozu i pad koštane mineralne gustoće te umanjuje rizik od prijeloma. Stupanj zaštite

proporcionalan je duljini korištenja oralne kontracepcije. Cochrane analiza je pokazala da kombinirana hormonska kontracepcija statistički bitno povisuje koštanu mineralnu gustoću za 2 – 3% (10, 22). Prevencija osteoporoze je najbolja kada se OHK koristi u mladosti i u svim stanjima dugotrajnog hipoestrinizma. Retrospektivna istraživanja pokazuju redukciju fraktura u postmenopauzi za 25 do 30%, ako su žene ranije dulje vrijeme koristile OHK. Niskodozirana oralna hormonska kontracepcija u perimenopauzi znatno povisuje koštanu gustoću, posebno onih s poremećenom funkcijom jajnika i oligomenorejom (23). Estrogeni i gestageni u kombiniranoj piluli pozitivno utječu na koštanu pregradnju. Međutim, ti nalazi nisu uniformni pa ima studija koje nisu dokazale osteoprotektivnost hormonske kontracepcije. Valja istaknuti da je i taj učinak ovisan o dozi hormona i o vrsti gestagena.

#### **4.1.9. Reumatoidni artritis**

Reumatoidni artritis (RA) je kronična sustavna autoimuna upalna bolest nepoznatog uzroka, koju karakterizira trajna upala zglobova, odnosno sinovijalne membrane. Bolest može zahvatiti i ostale organe, kao što su koža, pluća, srce i oči. Prema epidemiološkim podacima, bolest zahvaća oko 1% populacije, s time da zahvaća žene 4 – 5 puta češće nego muškarce.

Ranije studije ukazivale su na to da oralna kontracepcija umanjuje rizik 40 – 50% za obolijevanje od RA. Kasnije analize su prilično proturječne. Danska studija i metaanaliza 12 studija pokazuju redukciju relativnog rizika za RA za 50 – 60% (6). Postoje i nalazi da OHK samo usporava tu bolest. Nema tumačenja kakav je mehanizam zaštite.

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

Terapijski učinak OHK također je važan te se procjenjuje da se u 20% korisnica pilule prepisuju kao lijek. Korištenje kontracepcije kao lijek često je usporedno s kontracepcijskim potrebama. Najčešće indikacije zbog kojih se prepisuju su kontrola menstruacijskog ciklusa, hipotalamička amenoreja, menoragija, disfunkcijska krvarenja iz maternice (DKM), dismenoreja, predmenstrualni sindrom, hiperandrogenizam i sindrom policističnih jajnika (uključujući seboreju, akne, hirzutizam), endometrioza te miomi (1).

### **4.2.1. Problemi povezani s menstruacijskim ciklusom**

Kombinirana OHK je tradicionalno, više desetljeća prvi i najjednostavniji izbor u liječenju niza poteškoća koje su povezane s menstruacijskim ciklusom.

### **4.2.2. Nenormalna krvarenja iz maternice**

Nenormalna krvarenja iz maternice najčešći su problem u ginekologiji. Na njih otpada oko 20% ginekoloških pregleda i 10% hospitalizacija. Mogu biti disfunkcijska i organska krvarenja. Preobilne menstruacije, menoragije, najčešći su i za zdravlje najozbiljniji oblik neurednih krvarenja. Učestalost im je 20 do 30% u reproduktivnoj dobi žena, a posljedice su anemija i pad kvalitete života. Uzroci menoragija ovisno o dobi su ovulacijski i anovulacijski DKM, koagulopatije, adenomioza i miomi (24).

Kombinirana OHK utječe na sinkrona zbivanja u stromi i epitelu funkcionalnog endometrija. Ona balansira produkciju prostaglandina, matriksmetaloproteinaza, čimbenika rasta i hemostaze. Umanjuje proliferacijske promjene i pojačava sekrecijsku transformaciju endometrija. Temelje se na trajnom i snažnom učinku gestagena (4, 24).

OHK povoljno utječe na redukciju normalnih i nenormalnih krvarenja iz maternice na više načina: skraćuje trajanje menstruacije za 1,5 dana, reducira obilnost krvarenja u 90% žena, reducira volumen menstruacije za 50 – 60%, poboljšava anemiju za 50%, zaustavlja akutna krvarenja u 75% slučajeva te poboljšava DKM za 80 – 90%.

Oralna hormonska kontracepcija čest je izbor dugotrajnog liječenja nenormalnih krvarenja iz maternice. Koristi se kao primarna terapija nekih organskih uzroka krvarenja, kao što su adenomioza, miom, koagulopatije. Koristi se također kao primarna terapija krvarenja uzrokovanih sistemskim bolestima te jatrogenim krvarenjima (16, 25).

Neuredna intermenstrucijska krvarenja uz OHK česta su u prva tri mjeseca korištenja. Utvrđeno je da je održana aktivnost jajnika povezana s učestalošću krvarenja, koja su i vrlo čest uzrok odustajanja od pilula (25).

#### **4.2.3. Dismenoreja**

Oralna hormonska kontracepcija posebno je djelotvorna u liječenju dismenoreja. Intenzivne i redovite primarne dismenoreje ima 30 – 40% žena. Češće su u mlađoj dobi. Intenzivne dismenoreje znatno umanjuju kvalitetu života. Inhibicijom ovulacije i progesteronskim učinkom na balans prostaglandina, OHK smanjuje ili potpuno otklanja bolne menstruacije u 95% žena.

#### **4.2.4. Psihosomatski problemi povezani s ciklusom**

Između 30 i 65% žena ima ozbiljnije probleme u sredini i pred kraj menstruacijskog ciklusa, koji nisu u potpunosti razjašnjeni. Neravnoteža progesterona i estrogena, mineralokortikoidna aktivnost i funkcioniranje renin-angiotenzin-aldosteron sustava, produkcija neurosteroida, funkcija serotoninergičkog

sustava i mnogo nepoznatog dovodi do čitavog spektra mogućih simptoma i poremećaja. Oni su najizraženiji prije menstruacije, a mogu imati različit intenzitet i učestalost. Najčešći su simptomi retencija vode, napuhnutost, porast težine, porast apetita, mastodinija, promjena raspoloženja, slaba koncentracija i nesanice (1). Te smetnje snažno utječu na fizički i socijalni aspekt života žene i znatno umanjuju kvalitetu života. Oralna hormonska kontracepcija ublažava te simptome u 60 – 80% žena. Učinak ovisi o dozi hormona i kvaliteti gestagena. Valja istaknuti da gestageni treće i četvrte generacije imaju povoljnije učinke na predmenstrualne simptome. Posebna je u tome antimineralokortikoidna aktivnost drospirenona. Takva kombinacija smanjuje nakupljanje vode, napuhnutost, porast težine i pozitivno utječe na funkciju mozga u 80% žena. Spomenuti učinci dokazani su razlozi za zadovoljstvo u 87,2% korisnica i 91,4% njihovih liječnika (4,5).

#### **4.2.5. Endometrioza**

Uznapredovala endometrioza i endometriomi primarno se i zadovoljavajuće operiraju konzervativno. Uz takav tretman nerijetko zaostaje zdjelična bol i pojavljuju se recidivi, što zahtijeva ponovnu kiruršku intervenciju. Kada se uskoro ne planira trudnoća, tada je dobra alternativa medikamentozno liječenje. Prema dosadašnjem istraživanju, OHK ima slične rezultate kao i danazol ili analozi GnRH. Hormonska terapija utječe na ektopičan endometrij tako da izaziva decidualizaciju, atrofiju i umanjuje upalu. Oralna hormonska kontracepcija daje se dugotrajno i u 70% pacijentica smanjuje bol u zdjelici, dismenoreju i poboljšava kvalitetu života u pacijentica s endometriozom. Samo je 10% žena koje uopće ne odgovaraju na takav medikamentozni pristup (11, 14).

Valja istaknuti da je bolje odabrati OHK s niskom dozom estrogena i snažnim, trajnim gestagenskim učinkom. Ublažavanje simptoma povezano je samo s



aktualnim korištenjem OHK. Nakon prekida OHK za nekoliko mjeseci se vraćaju simptomi jer niti jedna vrsta pilula ne liječi definitivno endometriozu i nije citoreduktivna. U liječenju endometrioze koriste se i kombinacije inhibitora aromataze i OHK.

#### **4.2.6. Miomi**

Miomi su najčešći benigni tumor u zdjelici i pojavljuju se u 30 – 40% žena. Ovisno o lokaciji, povezani su s disfunkcijom endometrija, pa su uzrok menoragija i reproduktivskih poremećaja. Miomi imaju estrogenske i progesteronske receptore. Oralna hormonska kontracepcija nije kontraindicirana u žena s miomima. Rizik za miome je smanjen za 30% kada žena dugotrajno uzima OHK. 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 mioma. Neka kontrolirana istraživanja nisu uspjela dokazati učinkovitost OHK u redukciji rizika za nastanak mioma (1).

#### **4.2.7. Hiperandrogenizam i Sindrom policističnih jajnika**

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je najčešća endokrinopatija u žena i najvažniji uzrok hiperandrogenizma. Karakteriziran je povišenim androgenima i njihovom pojačanom aktivnošću. Zbog česte udruženosti s inzulinskom rezistencijom niska je produkcija globulina koji prenose spolne hormone (SHBG) i proteina koji prenose inzulinu sličan čimbenik rasta (IGFBP). Te su promjene razlog za anovulacije, metaboličke rizike te znakove hiperandrogenizma – seboreju, akne i hirzutizam. Učestalost PCOS je 15 do 20% žena reproduktivske dobi. Češći je u adolescenciji nego u perimenopauzi. Starije vrste OHK više doze utjecale su na inzulinsku rezistenciju te su se malo koristile u tretmanu PCOS-a. Nasuprot tomu, niskodozirana OHK ima minimalan ili nikakav efekt na metabolizam ugljikohidrata.

Zato je danas OHK u prvoj liniji liječenja PCOS-a kada trudnoća nije poželjna. Najbolji je učinak kombinirana oralna hormonska kontracepcija s antiandrogenom gestagenskom komponentom (4, 6, 16). Antiandrogeni gestageni poredani po snazi su: ciproteron acetat, dienogest, drospirenon, klormadin acetat.

Poteškoće s kožom ima oko 30% mladih žena. Učinkovitost OHK vidi se za 4 do 6 mjeseci, kada se uočava poboljšanje u 60 – 85% pacijentica. Poboljšanje se očituje u smanjenoj pojavi akna, seboreje te smanjenom mašćenju kose. Učinak na hirzutizam je sporiji i manje djelotvoran. Za 12 mjeseci poboljšanje se vidi u 40 – 50% pacijentica. Povoljan učinak neandrogene OHK temelji se na peterostrukom povišenju SHBG-a i padu produkcije testosterona i androstendiona za 25 – 40%. Neki gestageni, kao što su ciproteron acetat i drospirenon, vežu se za androgene receptore i smanjuju aktivnost 5 $\alpha$  reduktaze u koži (26).

Pilule inhibiraju produkciju luteinizirajućeg hormona (LH), što također suprimira produkciju androgena. Oralna hormonska kontracepcija uspješno se koristi i u kombinacijama s metforminom i flutamidom. Pilule niske doze opravdane su u terapiji hiperandrogenizma i PCOS-a za mlade žene, liječenje seboreje, akni, hirzutizma, masne kože i kose te alopecije. Koriste se također za pripremu za indukciju ovulacije, anovulacijska disfunkcijska krvarenja, rizik za hiperplaziju endometrija te kod postojanja metaboličkog rizika.

Uz OHK se trajno poboljšavaju mnogi metabolički parametri te uz takvo liječenju nije zabilježen povišeni kardiovaskularni rizik.

Cochranova metaanaliza utvrdila je bolji učinak OHK od metformina na neuredna krvarenja i snizivanje cirkulirajućeg testosterona, a gotovo isti učinak na akne i hirzutizam (4, 27).

## 5. ZAKLJUČAK

Oralna hormonska kontracepcija upotrebljava se već preko 50 godina te je u tom razdoblju postala jedan od najistraživanijih medicinskih preparata u povijesti. Iako proizvedeni prvenstveno u kontracepcijske svrhe, preparati OHK pokazali su i brojne nekontracepcijske učinke. Mnogi od njih važni su u očuvanju reproduktivnog zdravlja žena. Osim protektivnih učinaka, nekontracepcijski učinci korisni su i u liječenju nekih ginekoloških i endokrinih poremećaja. Suprotno općem mišljenju, preparati OHK, osim što su najpouzdaniji kontraceptivi, zapravo su i korisni za zdravlje. Međutim, bez obzira na svu dobrobit koju pružaju, treba biti oprezan s njihovim prepisivanjem zbog mogućih, iako rijetkih, posljedica štetnih po zdravlje.

## 6. ZAHVALE

Na kraju ovog preglednog rada želim se zahvaliti svojoj mentorici, prof. dr. sc. Dinki Pavičić Baldani na pomoći i savjetima prilikom pripreme rada.

Željela bih se zahvaliti svim prijateljima i divnim ljudima koje sam upoznala tokom studija, bez kojih moj život u Zagrebu ne bi bio sretan i ispunjen.

Najveće hvala ipak dugujem svojoj obitelji, roditeljima i bratu, koji su mi pružali bezrezervnu podršku tijekom cijelog školovanja.

## 7. LITERATURA

1. Šimunović, V. i suradnici: Dobrobiti i rizici oralne hormonske kontracepcije, FotoSoft, Zagreb, 2008.
2. Pincus G, Rock J, Garcia CR, Rice – Wray E, Paniagua M, Rodriquez I (1958). „Fertility control with oral medication.“ Ann J Obstet Gynecol 75 (6): 1333-46.
3. <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SelectionsFromFDLIUpdateSeriesonFDAHistory/ucm092009.htm>; pristupano dana 10.06.2014.
4. Šimunić V i sur. Kontracepcija. FotoSoft, Zagreb, 2002.
5. Drife JO. The benefits and risks of oral contraceptives today, Parthenon, London, 1996.
6. Speroff L, Darney PD. A Clinical Guide for Contraception 4th edition, Lippincot, Philadelphia, 2005.
7. Smith J et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives, Lancet, 361:1159, 2003.
8. Kahlenborn C et al. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer. Mayo Cl Proc, 81/10:1290, 2006.
9. Nyante SJ et al. The association between oral contraceptives and lobular and ductal breast cancer in young women. Int J Canc, 122/4:936, 2008.

10. The Practice Committee of ASRM. Hormonal contraception: recent advances and controversies, *Fertil Steril*, 86/4:229, 2006.
11. Archer DF. Contraception for the 21st Century u: *Clinical Obstet and Gynaecol*, 44/1, 2001.
12. Šimunić V i sur. *Ginekologija*, Ljevak, Zagreb, 2001.
13. <http://www.poliklinika-harni.hr/Cista-na-jajniku.aspx>; pristupano dana 15.06.2014.
14. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A et al. A gonadotrophin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptives for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*, 68:426-429, 1997.
15. Grimes DA et al Oral contraceptives for functional ovaria cysts, *Cochrane database, Syst Rev*, 18/4, 2006.
16. Dayal M, Baruhart KT. Noncontraceptive benefits and therapeutic use of the oral contraceptive pill. *Sem Reprod Med*, 19:295, 2001.
17. Chilvers C. Oral contraceptives and cancer, *Lancet*, 344:1378, 1994.
18. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer: Ovarian cancer and oral contraceptives, *Lancet*, 371:303, 2008.
19. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak – Incidencija raka u Hrvatskoj 2011., bilten br. 36, Zagreb, 2013.
20. Fernandez E. Oral contraceptives and colorectal cancer. *Brit J cancer*, 84:722, 2001.

21. <http://hr.wikipedia.org/wiki/Osteoporoza>; pristupano dana 20.06.2014.
22. Lopez IM. Oral contraceptives and bone health. *Cochrane Database Rev.* 18/4, 2006.
23. Gambacciani M et al. Effects of oral contraceptives on bone mineral density, *Treat Endocrin*, 3:191, 2004.
24. Šimunić V. Menoragija, FotoSoft, Zagreb, 2006.
25. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R et al. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril*, 68:426-429, 1997.
26. Arowojolu AO et al. Combined oral and contraceptives for treatment of acne. *Cochrane Dat Rev*, 2007.
27. Yen SCC. Human reproduction, Elsevier, NY, 2004.

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 10. siječnja 1989. godine u Varaždinu. Od 2. godine živim u Krapini, gdje sam s odličnim uspjehom završila Osnovnu školu Augusta Cesarca te Srednju školu Krapina, smjer prirodoslovno – matematička gimnazija. Oduvijek sam pokazivala sklonost bavljenju izvanškolskim aktivnostima pa sam tijekom školovanja bila članica raznih dramskih skupina, novinarskih ekipa te mažoretkinja. Od 2005. godine članica sam Mladeži Gradskog društva Crvenog križa Krapina. 2007. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Unazad 5 godina aktivna sam članica Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska – CroMSIC, od čega 3 godine obavljam dužnost Predsjednice u Zagrebu. Aktivno sudjelujem u organizaciji međunarodnih razmjena studenata te u organizaciji javnozdravstvenih projekata Udruge. U svom međunarodnom radu sudjelovala sam na nekoliko Generalnih skupština krovne organizacije IFMSA koja okuplja studente medicine iz cijelog svijeta.

Sudjelovala sam na 9. CROSS-u (CROatian Student Summit) u ožujku 2013. godine, 10. CROSS-u u travnju 2014. te na 13. ZIMS-u (Zagreb International Medical Summit) u studenom 2013. godine. Bila sam demonstratorica iz predmeta Klinička propedeutika na Katedri za internu medicinu, na KBC-u Zagreb – Rebro u akademskoj godini 2012./2013. na odjelu Kardiologija 3.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom uz poznavanje talijanskog. Posjedujem i napredne računalne vještine te se služim Microsoftovim, Adobeovim i Googleovim aplikacijama. Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije.