

# Dobrobiti i rizici oralne hormonske kontracepcije

---

**Tuba, Gabrijela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:105:235006>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Gabrijela Tuba**

**Dobrobiti i rizici oralne hormonske kontracepcije**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ginekologiju i porodništvo KB Sveti duh pod vodstvom doc. dr. sc. Tatjane Pavelić Turudić, prim. dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## Popis kratica

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

ERE – estrogen response elements

FDA – Food and Drug Administration

FSH – folikulstimulirajući hormon

GnRH – gonadotropin-releasing hormon

IGF-1 – insulin like growth factor 1

IUD – intrauterine device

LH – luteinizirajući hormon

OHK – oralna hormonska kontracepcija

PMS – premenstrualni sindrom

SHGB – sex hormone-binding globulin

SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina)

## Sadržaj

Sažetak .....	6
Summary .....	7
1. Uvod .....	1
2. Povijest razvoja OHK .....	1
3. Menstrualni ciklus .....	3
3.1 Menstrualna faza .....	3
3.2 Proliferacijska / folikularna faza .....	3
3.3 Ovulacija .....	4
3.4 Sekrecijska / luteinska faza .....	4
4. Spolni hormoni .....	5
4.1 Estrogen .....	5
4.2 Progesteron .....	5
5. Vrste OHK .....	7
5.1 Kombinirana OHK .....	7
5.1.1 Kombinirana monofazna kontracepcija .....	8
5.1.2 Multifazna estrogensko-gestagenska kontracepcija .....	8
5.2 Oralna primjena gestagena .....	9
6. Mehanizam djelovanja OHK .....	9
6.1 Kombinirana OHK .....	9
6.2 Oralna kontracepcija gestagenima .....	10
7. Dobrobiti primjene OHK .....	11
7.1 Dismenoreja .....	11
7.2 Menoragija .....	11
7.3 Funkcionalne ciste jajnika .....	12
7.4 Zdjelična upalna bolest .....	12
7.5 Hiperandrogenizam .....	13

7.6	Premenstrualni sindrom .....	13
7.7	Miomi.....	14
7.8	Endometrioza .....	14
7.9	Rak debelog crijeva.....	15
7.10	Rak jajnika.....	15
7.11	Rak endometrija .....	16
7.12	Gubitak koštane mase.....	17
7.13	Benigni tumori dojke .....	18
7.14	Ostale bolesti .....	18
8.	Rizici primjene OHK.....	19
8.1	Venska tromboembolija.....	19
8.2	Arterijska tromboza .....	19
8.3	Hipertenzija .....	20
8.4	Rak dojke .....	20
8.5	Rak cerviksa.....	21
8.6	Adenom jetre.....	22
9.	Zaključak.....	23
	Zahvala .....	24
	Literatura .....	25
	Životopis.....	31

## **Sažetak**

Dobrobiti i rizici oralne hormonske kontracepcije

Gabrijela Tuba

Od otkrića oralne hormonske kontracepcije (OHK) prošlo je više od 60 godina te je to danas najčešća metoda kontracepcije koju koriste milijuni žena u svijetu. Oralni kontraceptivi izbor su mnogih žena zbog njihove jednostavne primjene te zbog reverzibilnosti njihovog učinka na sprječavanje trudnoće. Primarna uloga oralnih kontraceptiva jest sprječavanje ovulacije i trudnoće njihovim inhibitornim djelovanjem na hipotalamo-hipofizno-ovarijsku os. Inhibicija ovulacije je reverzibilna što ima važnu ulogu u planiranju obitelji.

Osim kao metoda kontracepcije, OHK se koristi i kao metoda liječenja različitih ginekoloških bolesti. Primjenom OHK postiže se kontrola menstrualnog ciklusa, uočena je smanjenje pojavnosti izvanmaterničnih trudnoća, zdjelične upalne bolesti, funkcionalnih cista jajnika te osteoporoze. Prema nekim istraživanjima OHK smanjuje incidenciju karcinoma jajnika, endometrija te karcinoma debelog crijeva.

Od nuspojava je primjećeno privremeno povećanje kardiovaskularnog rizika te neoplastični rizik koji se povlače nedugo nakon prestanka primjene OKH. Kardiovaskularni rizici očituju se povećanom pojavnosti trombotskih događaja. Povećanje neoplastičnog rizika nije u potpunosti istraženo, no u nekim istraživanjima uočena je povezanost njihove primjene s nastankom karcinoma dojke i vrata maternice.

Unatoč tome, smatra se da su dobrobiti primjene OHK brojnije od rizika te da nekontracepcijski učinci doprinose poboljšanju reproduktivnog zdravlja.

Ključne riječi: oralna hormonska kontracepcija, dobrobiti, rizici

## Summary

Benefits and risks of oral hormonal contraception

Gabrijela Tuba

More than sixty years have passed since the discovery of oral hormonal contraception (OHC) and it is the most common method of contraception used by millions of women in the world today. Oral contraceptives are the choice of many women because it is easy to use the method and because its effects on pregnancy prevention are reversible. The primary role of oral contraceptives is to prevent ovulation and pregnancy by their inhibitory effect on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. Inhibition of ovulation is reversible which has an important role in family planning.

Apart from being a method of contraception, oral hormonal contraception is being used as a method of treatment for various gynecological diseases. The use of OHC achieves control of the menstrual cycle, and a reduction in the incidence of ectopic pregnancies, pelvic inflammatory disease, functional ovarian cysts, and osteoporosis has been observed. According to some studies, OHK reduces the incidence of ovarian, endometrial, and colon cancers.

Among the side effects, the most important is a temporary increase in cardiovascular risk and neoplastic risk, which disappear shortly after stopping the use of OKH. Cardiovascular risks are manifested by an increased incidence of thrombotic events. The increase in neoplastic risk has not been fully investigated, but some studies have observed a connection between their use and the occurrence of breast and cervical cancer.

Despite this, the benefits of using OHK outweigh the risks and that the non-contraceptive effects contribute to improving reproductive health.

Key words: oral hormonal contraception, benefits, risks



## 1. Uvod

Oralna hormonska kontracepcija (OHK) važno je otkriće druge polovice 20.-og stoljeća. OHK je ženama omogućila da samostalno odlučuju kada žele ostvariti trudnoću te koliko djece žele imati. Istodobno je smanjen broj neželjenih trudnoća te komplikacija povezanih s ilegalnim prekidima tih trudnoća. Ubrzo nakon što je OHK postala dostupna, zapaženo je da u nekih pacijentica dolazi do povećanja kardiovaskularnog rizika te povećane incidencije trombotskih događaja. Brojnim istraživanjima dokazana je povezanost tih komplikacija s visokim dozama estrogena u tadašnjim pripravcima. Doze estrogena u suvremenim pripravcima znatno su smanjene te su uvedeni novi, sintetski gestageni čime su rizici za nastanak komplikacija svedeni na minimum.

Danas je OHK široko dostupna, sigurna i najčešća metoda kontracepcije koju koristi više od 100 milijuna žena u svijetu. Kao reverzibilne metoda kontracepcije, OHK se dana koristi i kao terapija za mnoge bolesti. Zbog mnogobrojnih nehormonskih dobiti OHK pridonosi poboljšanju reproduktivnog zdravlja žena (1).

## 2. Povijest razvoja OHK

Začetnikom hormonske kontracepcije smatra se Ludwig Haberlandt, austrijski fiziolog. On je 1921. godine provodio eksperimente na zečevima te uvidio da ukoliko se do tada plodnim životinjama transplantiraju jajnici iz trudnih životinja, plodne će privremeno postati neplodne. John Rock bio je američki ginekolog koji se bavio liječenjem neplodnosti. Godine 1951. u eksperimentu, u kojem je primjenom visokih doza estrogena (diethylstilboestrol) i progesterona, u neplodnih žena pokušavao postići promjene koje se događaju u trudnoći, uočio je da, osim promjena na maternici i jajovodima, dolazi i do inhibicije ovulacije. Na temelju tih spoznaja, biolog Pincus i John Rock nastavili su sa istraživanjem novih spojeva s ciljem razvoja oralne hormonske kontracepcije. Budući da se progesteron loše apsorbira nakon oralne primjene, proizvedeni su spojevi koji se dobro apsorbiraju i imaju bolju raspoloživost u tijelu. Prvi progestin s velikom aktivnošću nakon oralne primjene bio je noretindrone. Nadalje, otkriveni su novi spojevi i nastavljena su istraživanja s noretinodrelom koji ima progestagensko djelovanje te je prilikom njihove primjene ovulacija bila suprimirana i

nije dolazilo do prijelomnih krvarenja. Kasnije je slučajno otkriveno da je za to bila odgovorna kontaminacija mestranolom, sintetičkim estrogenom, čime je otkrivena prva kombinirana kontracepcijska terapija. Korištenjem pročišćenog noretinodrela češće je dolazilo do prijelomnih krvarenja.

Deset godina nakon otkrića utjecaja hormona na sprječavanje ovulacije, u SAD-u je FDA odobrila prvi oralni hormonski kontraceptiv zvan *Enovid* koji je sadržavao 10 mg noretinodrela i 150 µg mestranola. U Europi se na tržištu pojavila nova kombinacija nazvana *Anovlar*, koja se sastojala od 4 mg noretisterona i 50 µg etinilestradiola. Etinilestradiol imao je bolju apsorpciju i veću aktivnost te je postupno zamijenio mestranol. Nakon toga započela su istraživanja s raznim derivatima progesterona i estrogena, no provodila su se i istraživanja samo s estrogenskim pripravcima zato što se uvidjelo da estrogen i sam može suprimirati ovulaciju. Nedugo nakon početka primjene OHK, uočen je porast broja tromboembolijskih događaja u korisnica što je i potvrđeno u epidemiološkim istraživanjima. To otkriće dovelo je do postupnog snižavanja doze estrogena od početnih >50 µg sve do 20 — 30 µg što je dovelo do manje neželjenih događaja vezanih uz primjenu OHK.

Doze gestagenske komponente također su smanjene, no to je bilo moguće nakon otkrića levonorgestrela koji pripada drugoj generaciji progestina. Zbog nižih doza hormona, za učinkovitu supresiju razvija folikula, OHK se primjenjivala dvadeset i četiri dana.

Treća generacija progestina, gestoden i dezogestrel, imaju manji androgeni i metabolički učinak od prethodnih generacija, no prema nekim istraživanjima postoji dvostruko veći rizik razvoja tromboembolijskih događaja povezanih s trećom generacijom progestagena u odnosu na drugu generaciju. Novijim istraživanjima zaključeno je da je rizik povišen, no samo neznatno.

Od novijih progestina u uporabi su dienogest, drospirenon i nomegestrol. Dienogest ima jaka antiandrogena svojstva. Drospirenon ima antimineralokortikoidna i umjerena antiandrogena svojstva te se smatra dobrim izborom za pacijentice koje se žale na retenciju tekućine i porast tjelesne mase pri primjeni klasične OKH (1).

### **3. Menstrualni ciklus**

Menstrualni je ciklus složeni ciklički proces tijekom kojeg u jajniku dolazi do sazrijevanja jajne stanice i njezinog otpuštanja. U maternici dolazi do pripreme endometrija za implantaciju ukoliko dođe do oplodnje jajne stanice, no ako se oplodnja ne dogodi, dolazi do ljuštenja endometrija te se ciklus ponavlja. Menstrualni ciklus može se podijeliti na nekoliko faza koje slijede jedna drugu (2).

#### **3.1 Menstrualna faza**

Menstrualna faza označava početak menstrualnog ciklusa. Prosječno traje od tri do pet dana. Ukoliko u prethodnom ciklusu nije došlo do trudnoće, dolazi do odbacivanja funkcionalnog sloja endometrija zbog brzog pada razine hormona žutog tijela koji podržavaju razvoj endometrija. Padom razine progesterona prestaje njegovo inhibitorno djelovanje na sintezu prostaglandina i drugih upalnih medijatora što dovodi do vazokonstrikcije spiralnih arterija endometrija koja traje oko dvadeset i četiri sata. Zbog vazokonstrikcije dolazi do hipoksije endometrija, njegove devitalizacije, oštećuju se krvne žile te se krv i funkcionalni sloj endometrija odbacuju u obliku menstruacije. Razina spolnih hormona se smanjuje, stoga prestaje negativna povratna sprega na hipotalamus i hipofizu pa ponovno započinje lučenje GnRH i promjene u folikulima i na endometriju (2,3).

#### **3.2 Proliferacijska / folikularna faza**

Prvi dan menstruacije, prestankom negativne povratne sprege, u hipotalamusu počinje pulsatilno lučenje GnRH koji potiče lučenje FSH i LH iz adenohipofize. FSH u jajniku potiče rast i sazrijevanje nekoliko folikula. Izdvaja se dominantni folikul koji ima najveći broj receptora za FSH. Sredinom folikularne faze dolazi do porasta proizvodnje inhibina u granulozna stanicama koji blokira učinak FSH. To dovodi do atrezije folikula koje nemaju dovoljan broj receptora za FSH te se stvaraju androgeni koji u tim folikulima blokiraju aromatazu. Jedino dominantni folikul ima dovoljan broj FSH receptora te u njima aromataza pretvara androgene u estradiol. Dominantni folikul od sedmog dana ciklusa brzo raste, umnažaju se granulozna stanice, aktivnost je aromataze visoka i dolazi do naglog porasta razine estradiola. Vršna razina

estradiola postiže se od 24 do 36 sati prije ovulacije. Razina estradiola mora ostati na visokoj razini 48 — 60 sati da bi došlo do pozitivne povratne sprege na hipotalamus, to jest GnRH, LH i FSH. LH skok počinje u vrijeme kada je postignuta vršna vrijednost estradiola. Za otprilike 36 do 40 sati od početka LH skoka doći će do ovulacije. U granulosa stanicama pod utjecajem LH dolazi do luteinizacije i početka proizvodnje progesterona. Na razini endometrija estrogeni potiču mitoze stromalnih i žljezdanih stanica endometrija te dolazi do neoangiogeneze. Prije ovulacije endometrij je debeo od 8 do 12 mm. Osim toga, žlijezde su zgusnute, a kroz stromu prodiru spiralne arterije(2).

### **3.3 Ovulacija**

Preovulacijski folikul izbočen je na površini jajnika i čini stigmum folliculi. Otpuštanje jajne stanice iz stigme potaknuto je djelovanjem plazmina, prostaglandina, interleukina, povećanim osmotskim tlakom u folikulu i progesteronom koji aktivira enzime i prostaglandine. Kroz razgrađenu stigmum otpušta se zrela jajna stanica (2).

### **3.4 Sekrecijska / luteinska faza**

Nakon ovulacije dolazi do porasta proizvodnje progesterona u žutom tijelu, a estrogen je u blagom padu, stoga se smanjuje broj mitoze žljezdanih i stromalnih stanica. Tri do četiri dana od ovulacije u epitelnim stanicama žlijezda dolazi do pojave glikogenskih vakuola. Počinje sekrecija glikoproteina i peptida u lumen maternice, stroma postaje edematozna, a promjene su najizraženije sedmog dana ovulacije kada se očekuje implantacija ukoliko dođe do oplodnje. Ukoliko ne dođe do implantacije, žuto tijelo prestaje proizvoditi progesterone i estrogene nakon dvanaest do četrnaest dana, prestaje negativna povratna sprema tih hormona na hipotalamus te počinje novi ciklus (2).

## 4. Spolni hormoni

### 4.1 Estrogen

Estrogeni su spolni hormoni koji se sintetiziraju u granulosa stanicama jajnika nakon stimulacije FSH-om. U jajnicima nastaju estradiol i estron koji se u krvotoku nalaze kao slobodni hormoni ili su vezani za SHGB ili albumin. Njihovi receptori nalaze se u staničnoj jezgri te nakon difuzije hormona kroz staničnu membranu i vezanja za receptore, dolazi do transkripcija DNA te se ostvaruje učinak hormona na tkiva koja sadrže njihove receptore, što su gotovo sva tkiva u organizmu. Razine estrogena u krvi kontrolira negativna povratna sprega estrogena na hipotalamus i hipofizu. Estrogeni utječu na razvoj žljezdanog i stromalnog tkiva dojki te potiču razvoj mliječnih kanalića tijekom puberteta i trudnoće. Tijekom folikularne faze menstrualnog ciklusa estrogeni u maternici dovode do proliferacije funkcionalnog sloja endometrija te do njegovog zadebljanja. Pod utjecajem estrogena dolazi do proliferacije sluznice vagine i vulve. Tijekom puberteta estrogen ima ulogu u zatvaranju epifizealnih pukotina dugih kostiju te na taj način utječe na konačnu visinu osobe. Od drugih učinaka na kosti, važna je osobina inaktiviranje osteoklaste te sprječavanje gubitka koštane mase, to jest razvoja osteoporoze. Također, estrogen štiti kardiovaskularni sustav povećavajući razine HDL-kolesterola, a smanjujući razine LDL-kolesterola (4).

### 4.2 Progesteron

Progesteron je spolni hormon koji nastaje u granulosa stanicama, to jest u luteiniziranim stanicama žutog tijela. Proizvodnja progesterona povećava se nakon ovulacije, a najviša se vrijednost postigne sredinom lutealne faze, nakon čega dolazi do postupnog smanjenja proizvodnje progesterona. Ukoliko ne dođe do oplodnje i implantacije, žuto tijelo propada i prekida se proizvodnja progesterona, što dovodi do menstruacije. Osim toga, progesteron ima ulogu i prije ovulacije. Naime, sinergistički s estrogenom potiče LH skok. Nakon toga se povećava proizvodnja progesterona i zaustavlja skok gonadotropina. U endometriju nakon ovulacije visoke razine progesterona suprimiraju estrogenske receptore i stvaranje estrogena što dovodi do zaustavljanja mitoze endometrija i njegove sekrecijske pretvorbe koja omogućuje implantaciju. Osim na spolni sustav, progesteron djeluje različito i na sva ostala tkiva.

U usporedbi s estrogenima, progesteron ima minimalno djelovanje na koštanu gustoću. Istražuje se uloga progesterona i njegovih metabolita u poticanju aktivacije glijalnih stanica i proizvodnje mijenja te usporavanja napredovanja Alzheimerove bolesti. Progesteron utječe na metabolizam ugljikohidrata, tj. potiče izlučivanje inzulina nakon unosa ugljikohidrata i povećava bazalne vrijednosti inzulina (5).

## 5. Vrste OHK

### 5.1 Kombinirana OHK

U upotrebi su brojni kombinirani hormonski pripravci koji se razlikuju prema vrsti hormona te njihovim dozama. U većini pripravaka estrogensku komponentu čini etinil estradiol u dozama 10 - 30 µg ili estradiol valerat te se oni kombiniraju s nekom gestagenskom komponentom (6). Trenutno je dostupan veliki broj progestagena koji se mogu kombinirati s estrogenskom komponentom. Progestageni kao što su levonorgestrel, desogestrel, etonogestrel i norelgestromin imaju androgenu aktivnost, dok ciproteron acetat, drospirenon, dekstronorgestrel i nomegestrol djeluju antiandrogeno. Doze estrogenske komponente značajno su niže u odnosu na one koje su korištene u početku primjene OHK, kako bi se nuspojave vezane uz trombotičke incidente svele na najmanju moguću mjeru te da bi primjena bila što sigurnija.

Primjena OHK može se započeti prvog dana menstruacije ili prvi tjedan nakon početka menstruacije. Ukoliko se uzimanje OHK započinje prvi tjedan nakon početka menstruacije preporučuje se upotreba neke nehormonske kontracepcije tijekom sedam dana, dok kod počinjanja kombinirane OHK na dan menstruacije nije potrebna takva mjera.(7) Osim takvih načina uvođenja OHK, moguće je i početi s uzimanjem OHK bilo kojeg dana u ciklusu pri čemu je također preporučeno primjenjivati neku drugu vrstu kontracepcije tijekom sedam dana (8) .

Tri su moguća režima primjene OHK. Jedna od mogućnosti je cikličko primjenjivanje pilula tijekom 21 dana, gdje se svaki dan uzima po jedna aktivna pilula, nakon čega slijedi sedam dana bez pilula što dovodi do prijelomnog krvarenja. U dvadesetosmodnevnom načinu doziranja, korisnice svaki dan uzimaju jednu tabletu, no tijekom određenog broja dana tablete koje se uzimaju inertne su, što znači da ne sadrže hormone. Kombinacije za 28-dnevni režim jesu 21 aktivnih + 7 inaktivnih pilula, 24 aktivne + 4 inaktivne pilule, 26 aktivne + 2 inaktivne ili 28 aktivnih (7). Što je razdoblje bez hormona kraće, manja je vjerojatnost početka folikulogeneze. Također, kraće razdoblje bez hormona dovodi do manje simptoma vezanih uz njihov nedostatak kao što su promjene raspoloženja, glavobolje i bol u zdjelici (8). Inertne pilule omogućuju lakšu primjenu, gdje korisnice ne moraju voditi brigu koliko je dana prošlo bez pilule. Može se koristiti i režim s ciklusima od devedeset i jednog dana, gdje se

tijekom osamdeset i četiri dana uzima aktivna, a idućih sedam inertna pilula. Takvim produljenim načinom primjene OHK izbjegavaju se mjesečna krvarenja, što može biti korisno kod bavljenja sportom, dugotrajnih putovanja i drugih razloga (7). Takav način produljenog uzimanja kombinirane OHK povezan je s nešto češćim nepredvidivim krvarenjima ili *spottingom*, što je najčešće tijekom prvih mjeseci upotrebe i nije znak smanjene učinkovitosti terapije.

Kontracepcijska učinkovitost kombinirane OHK pri pravilnoj upotrebi je 99,7%, no u stvarnosti broj neželjenih trudnoća je veći od očekivanog. Procjenjuje se da se neželjene trudnoće događaju u oko 7%, a najčešći razlog je preskakanje pilule (8).

### **5.1.1 Kombinirana monofazna kontracepcija**

Kombinirana monofazna kontracepcija metoda je pri kojoj se upotrebljavaju tablete hormonski uvijek istog sastava (2). Iako prema brojnim istraživanjima nema značajnije prednosti u odnosu na multifaznu OHK, najčešće propisivan oblik oralne kontracepcije jest monofazna OHK. Razlika je najuočljivija tijekom prvih nekoliko ciklusa uzimanja OHK, kada je uz monofaznu terapiju prisutna nešto češća pojava *spottinga* (9,10) .

### **5.1.2 Multifazna estrogensko-gestagenska kontracepcija**

Multifazna estrogensko-gestagenska kontracepcija metoda je kontracepcije u kojoj doze hormona nisu jednake u svakoj tableti, nego se doze estrogenske i gestagenske komponente mijenjaju oponašajući promjene razina hormona u prirodnom ciklusu. Najčešći su trofazni preparati u kojima se doza hormona promijeni tri puta (2). Primjenjuju se pripravci u kojima se mijenjaju doze obje komponente ili pripravci u kojima je doza estrogenske komponente konstantna, a doza gestagenske komponente mijenja se tri do četiri puta tijekom ciklusa. U preparate u kojima se mijenjanju doze obje komponente, unosi se manja ukupna doza hormona (11). Bifazične formulacije ne primjenjuju se zato što su povezane sa češćim probojnim krvarenjima (8).



## 5.2 Oralna primjena gestagena

Oralna primjena samih gestagena metoda je u kojoj se neprekidno primjenjuju male doze progestagena (2). Kontracepcijske pilule koje sadrže samo gestagene često se nazivaju i „mini pilule“. Dostupni su pripravci koji sadrže 0,35 mg noretindrona ili 0,075 mg norgestrela. Takvi pripravci uzimaju se tijekom prvih pet dana menstruacijskog ciklusa te ih je potrebno uzimati u približno isto vrijeme svaki dan kako bi se postigao najbolji učinak. Pri primjeni ovakve OHK, žene koje se strogo pridržavaju uputa o primjeni, postotak neželjenih trudnoća iznosi 0,5 %, dok je ukupni postotak nešto viši i iznosi 3 — 5 %. Razlog takvom većem ukupnom postotku neželjenih trudnoća pri primjeni samih gestagena, u odnosu na kombiniranu OHK, potreba je strogog pridržavanja uputa o primjeni ovakve kontracepcije u istom trosatnom intervalu svakog dana. Oralna primjena samih gestagena namijenjena je dojiljama, ženama starijim od trideset i pet godina koje istovremeno uz primjenu OHK puše, a mogu biti bolji izbor u onih s dijabetesom, hipertenzijom te pacijentica pod rizikom od nastanka tromboembolije. Nakon oralne primjene, gestageni prolaze opsežan metabolizam u jetri te njihovu učinkovitost mogu smanjiti lijekovi koji povećavaju aktivnost jetrenih enzima (12).

## 6. Mehanizam djelovanja OHK

Hormonska kontracepcija omogućuje učinkovito i reverzibilno sprječavanje trudnoće utjecanjem na ovulaciju, oplodnju i/ili implantaciju (13).

### 6.1 Kombinirana OHK

Estrogeni i progesteroni koji se koriste u OHK djeluju centralno, inhibitorno na hipotalamus i hipofizu. Supresijom otpuštanja GnRH i gonadotropnih hormona onemogućuje se ovulacija. Egzogeno primijenjeni hormoni djeluju negativnom povratnom spregom na hipotalamus te zbog toga nema proizvodnje FSH niti njegovog učinka na folikule, odnosno ne dolazi do njihova sazrijevanja. Budući da je pulsatilno lučenje GnRH inhibirano, ne dolazi do lučenja LH niti njegovog preovulacijskog skoka, stoga ne dolazi ni do ovulacije (2,14). Osim centralnog učinka, egzogeno uneseni

hormoni djeluju i na ostale spolne organe, kao i na većinu tkiva u tijelu. U endometriju izostaju proliferacijske i sekrecijske promjene što ga čini nepovoljnim za implantaciju (2). Promjene kvalitete i količine cervikalne sluzi otežavaju migraciju spermija u maternište. Promijenjen je motilitet jajovoda (13).

## **6.2 Oralna kontracepcija gestagenima**

Kontracepcija koja se sastoji samo od progestagenske komponente djeluje na cervikalnu sluz i endometrij, dok je utjecaj na inhibiranje ovulacije manji te je kontracepcijska djelotvornost ovakve metode nešto manja od kombinirane OHK. Progestageni djeluju na cervikalnu sluz tako da ona postaje gušća i teže prohodna ili neprohodna za spermije (2,13).

## **7. Dobrobiti primjene OHK**

### **7.1 Dismenoreja**

Dismenoreja označava bolne menstruacije koje mogu biti praćene grčevima, glavoboljom, mučninom i povraćanjem što može utjecati na smanjenje kvalitete života pacijentice (2). Relativno je česta te prema nekim istraživanjima pogađa od 50 do 90

% žena generativne dobi. Razlikuju se primarna i sekundarna dismenoreja. Primarna dismenoreja može se dijagnosticirati kada se isključe svi organski uzroci dismenoreje, to jest uzroci sekundarne dismenoreje poput endometrioze, polipa maternice, mioma, adenomioze i drugih.

Primarna dismenoreja obično se javlja 6 do 12 mjeseci nakon menarhe, kada se uspostave ovulacijski ciklusi. Bolovi se javljaju nekoliko sati prije početka menstruacije i obično traju 8 do 72 sata te su povezani s padom razine progesterona čime se prekida njegov inhibitorni učinak na proizvodnju prostaglandina. Smatra se da primarna dismenoreja nastaje kao posljedica lučenja prevelike količine prostaglandina što uzrokuje abnormalne kontrakcije maternice i porast intrauterinog tlaka, zatim nastaje vazokonstrukcija malih krvnih žila maternice s razvojem ishemije endometrija i povećane osjetljivosti nociceptora.

U liječenju se najčešće primjenjuju nesteroidne protuupalne lijekove, a ukoliko je žena spolno aktivna i želi kontracepciju, prvi je izbor OHK. Primjenom OHK ograničena je proizvodnja prostaglandina, što smanjuje bolove i pridružene simptome dismenoreje (15). Uspoređivanjem učinkovitosti OHK na smanjenje dismenoreje, uočeno je da su žene koje su uzimale kombiniranu OHK imale manje bolova od onih koje nisu bile na OHK. Prema nekim randomiziranim kliničkim pokusima, kombinirana OHK s niskim i srednje visokim dozama estrogena učinkovitija je od placeba u smanjenju simptoma dismenoreje. Nije uočena značajna razlika u vrsti hormona u kombiniranoj OHK (16).

### **7.2 Menoragija**

Menoragija je jedan od poremećaja menstrualnog krvarenja. Definira se kao menstruacija koja traje dulje od sedam dana ili kao gubitak 80 ml ili više krvi po

menstruaciji. U terapiji se mogu koristiti inhibitori sintetaze prostaglandina, antifibrinolitici ili hormonska terapija. Kombinirana OHK na nekoliko načina može utjecati na količinu krvarenja. Omogućeno je redovito ljuštenje endometrija, a on je pritom tanji. Također, dolazi i do inhibicije ovulacije što onemogućuje trudnoću te postoji manji rizik za razvoj anemije. Randomizirani klinički pokusi pokazali su učinkovitost kombinirane OHK na smanjenje obilnosti menstruacija u 12 do 77 % ispitanica u usporedbi s 3 % kod ispitanica koje su primale placebo. OHK je bila manje učinkovita od levonorgestrel IUD-a (2,17).

### **7.3 Funkcionalne ciste jajnika**

Funkcionalne ciste jajnika, teka-luteinske ciste, endometriotičke ciste, policistični jajnici i paraovarijske ciste ne smatraju se pravim tumorima, nego se često nazivaju tumorima slične promjene. Klinički se očituju kao povećanje jajnika, a najčešće se dijagnosticiraju u reproduktivnom razdoblju (2). Uzimanje kombinirane OHK štiti od razvoja ovih promjena nalik tumorima te je najizraženije za razvoj luteinskih cista, naime rizik se smanjuje do 78 %. Rizik za razvoj folikularnih cista smanjuje se nešto manje te iznosi oko 49 %. Smatra se da se primjenom kombinirane OHK može smanjiti značajan broj operacija zbog funkcionalnih cista jajnika. Uzimanje samo gestagenske oralne kontracepcije povezano je s povećanom incidencijom funkcionalnih cista jajnika u odnosu na primjenu kombinirane OHK (18).

### **7.4 Zdjelična upalna bolest**

Zdjelična upalna bolest upala je gornjeg dijela spolnog sustava pri čemu mogu biti zahvaćeni jedan ili više organa gornjeg spolnog sustava. Najčešće nastaje ascenzijom mikroorganizama iz donjeg dijela spolnog sustava. Najučestalija je u spolno aktivnih žena mlađih od dvadeset i pet godina. Primjena OHK češće dovodi do klamidijskih infekcija donjeg dijela spolnog sustava, dok su epidemiološka istraživanja pokazala protektivan učinak OHK na rizik razvoja salpingitisa, navodi se da se smanjuje čak za 50 — 80 %. Protektivni učinak može se objasniti utjecajem gestagena na cervikalnu sluz koja postaje gušća i viskozija što onda otežava prodor bakterija u gornje dijelove spolnog sustava. Neka istraživanja pokazala su da u slučaju infekcije *Chlamydia*

*trachomatis* OHK ublažava kliničku sliku upalne bolesti zdjelice utjecajem na imunosni odgovor (2,19).

## **7.5 Hiperandrogenizam**

Simptomi povećanog lučenja androgena uključuju akne, hirsutizam, alopeciju i seboreju. Primjena OHK dovodi do blokiranja izlučivanja androgena iz jajnika, a povećava se proizvodnja globulina koji veže spolne hormone (SHGB) čime se smanjuje razina slobodnih androgena te njihov učinak na lojne žlijezde i dlačne folikule. U liječenju se preporučuju gestageni s anti-androgenim djelovanjem, u kombinaciji s višim dozama estrogena. Gestageni s anti-androgenim djelovanjem su dienogest, drospirenon, klormadinon te ciproteron acetat koji ima najjače antiandrogeno djelovanje (20). U nekoliko velikih studija kombinacija etinil estradiola i jednog od gestagena s anti-androgenim učinkom dovela je do smanjenja broja upalnih promjena kože i seboreje za 50 — 75%, ovisno o primijenjenom gestagenu. Broj lezija smanjio se u prosjeku nakon šest mjeseci korištenja OHK (21). Za pozitivan učinak OHK u liječenju hirsutizma potrebno je liječenje dulje od 12 mjeseci (22).

Osim otklanjanja simptoma hiperandrogenizma, u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika uočeno je da OHK dovodi do smanjenja veličine jajnika te smanjenja broja folikula, a učinak je bio vidljiv i nakon prekida terapije (20).

## **7.6 Premenstrualni sindrom**

Smatra se da veliki udio žena reproduktivne dobi tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa iskusi psihološke i/ili fizičke simptome PMS-a, poput razdražljivosti, anksioznosti, depresivnosti, nadutosti, zadržavanja tekućine, glavobolje i osjetljivosti dojki. Od toga 2 — 5 % žena doživljava teške simptome (2,23). Za postavljanje dijagnoze premenstrualnog sindroma potrebno je da se simptomi javljaju tijekom više ciklusa te da su prisutni jedan do dva tjedna prije menstruacije, a prestaju do četvrtog dana ciklusa. Glavni je cilj u liječenju PMS-a smanjenje simptoma koji ometaju svakodnevno funkcioniranje osobe. U liječenju se mogu koristiti mjere promjene životnog stila, vježbe opuštanja, kognitivno bihevioralna terapija te lijekovi, analgetici, diuretici, anksiolitici, antidepresivi i/ili kombinirana OHK (24). U većine žena simptomi

premenstracijskog sindroma primjenom se monofazne OHK smanjuju, osim depresivnih simptoma za koje nije dokazana učinkovitost. Ukoliko su depresivni simptomi jako izraženi i ometaju svakodnevno funkcioniranje preporučena je primjena antidepresiva, najčešće SSRI. Prilikom primjene kombinirane OHK nije pronađena značajna razlika učinkovitosti različitih gestagenskih komponenti (25).

## **7.7 Miomi**

Najčešći tumori maternice jesu miomi, benigni tumori koji su prisutni u četvrtine žena generativne dobi te su česti razlog nepravilnih krvarenja i bolova u zdjelici. Dugotrajna primjena kombinirane OHK povezana je s manjom incidencijom ponovnog razvoja mioma nakon njihovog kirurškog uklanjanja. Višegodišnja primjena kombinirane OHK povezana je sa značajnim smanjenjem veličine mioma u nekih pacijentica (20).

## **7.8 Endometrioza**

Endometrioza je bolest u kojoj postoji ektopični endometrij koji je histološki sličan normalnom endometriju. Endometriotične lezije svojim rastom mogu dovesti do stvaranja priraslica i ometanja normalnih fizioloških procesa. Simptomi uključuju sekundarnu dismenoreju, duboku zdjeličnu bol i smanjenu plodnost. Bolovi su difuzni i neodređenog karaktera. Prevalencija je u populaciji žena reproduktivne dobi između 5 i 10 %, a žena koje se liječe zbog neplodnosti ima i sedam puta više (2).

Endometrioza se može liječiti kirurški gdje je cilj ukloniti ektopični endometrij i/ili medikamentozno. Neki od lijekova koji se mogu koristiti u liječenju endometrioze jesu gestageni, kombinirana monofazna estrogensko-progesteronska kontracepcija, agonisti i antagonisti GnRH, danazol i inhibitori aromataze. Prema nekim istraživanjima utjecaja kombinirane OHK te utjecaja primjene samih gestagena na simptome endometrioze, postoji pozitivan učinak na smanjenje zdjeličnih bolova, dispareunije te poboljšanje kvalitete života pacijentica. Budući da je ektopični endometrij hormonski ovisan, korištenje kontracepcije samo s gestagenskom komponentom dovodi do sekretorne preobrazbe endometrija, smanjuje se broj mitozna, dok se broj apoptoza takvog endometrija ubrzava i na koncu dolazi do resorpcije. Nuspojave tog liječenja mogu biti retencija tekućine, osjetljivost dojki, nepravilna krvarenja, porast tjelesne

mase i depresija. Monofazna kombinirana OHK djeluje na endometrij na isti način, no razvija se manje nuspojava. Tijekom primjene kombinirane hormonske terapije, inhibirana je ovulacija i sposobnost začeća što OHK ne čini najboljim izborom za liječenje endometrioze u žena koje žele trudnoću. Kombinacija etinilestradiola s različitim progestagenima, u usporedbi s placebom, pokazala se učinkovitijom te je kod većine žena postignuto smanjenje bolova neovisno o kombinaciji hormona. Prema nekim istraživanjima, relativni rizik za razvoj endometrioze manji je u žena koje trenutno uzimaju OHK i iznosi 0,63, dok je za bivše korisnice rizik dvostruko veći (26). Smatra se da neke kombinacije OHK mogu smanjiti rizik povrata bolesti nakon kirurškog liječenja, dok za primjenu samih progestagena nije dokazan takav postoperativan učinak (27).

## **7.9 Rak debelog crijeva**

Rak debelog i završnog crijeva u žena bio je drugo najčešće sjelo raka u Hrvatskoj 2020. godine (28). Provedena su brojna istraživanja o učinku OHK na pojavu raka kolona i rektuma. Prema većini istraživanja relativni rizik za razvoj raka kolona u korisnica OHK bio je manji od jedan, to jest kretao se oko 0,8, što znači da korisnice OHK imaju 20 % manji rizik za razvoj tog raka u usporedbi sa ženama koje nikad nisu koristile OHK. Time je dokazan zaštitni učinak oralnih hormonskih pripravaka. Duljina upotrebe OHK nije bila povezana s većim protektivnim učinkom, no postoje naznake da nedavna primjena ima jači učinak (29).

Nekoliko je teorija koje objašnjavaju zaštitno djelovanje OHK. Prema jednoj, hormoni mijenjaju sintezu i izlučivanje žuči što smanjuje koncentraciju žučnih kiselina u crijevu. U *in vitro* istraživanjima uočen je inhibitorni učinak estrogena na rast tumorskih stanica, tj. istražuje se tumor supresorska uloga gena estrogenskih receptora. Također, istražuje se i utjecaj estrogena na smanjeno izlučivanje IGF-1, koji djeluje kao mitogen i potiče rast tumorskih stanica (30).

## **7.10 Rak jajnika**

Tumori jajnika izuzetno su heterogena skupina novotvorina. Najčešće su novotvorine pokrovnog epitela jajnika, spolnih stanica i specijalizirane strome jajnika (2). Brojnim

kohortnim i *case-control* studijama dokazan je protektivni učinak kombinirane OHK. Najjači dokazi protektivnog učinka OHK postoje za novotvorine epitelnog porijekla, dok su za tumore stromalnog porijekla rezultati granični, a za tumore porijekla spolnih stanica nije dokazan takav učinak (31). Takav učinak primjene OHK na smanjenje rizika razvoja raka jajnika objašnjava se smanjenjem broja ovulacija, a samim time dolazi do manje trauma epitela jajnika te su razine gonadotropnih hormona tijekom uzimanja egzogenih hormona niske (2).

Učinkovitost kombinirane OHK na smanjenje rizika razvoja raka uočava se već nakon tri do šest mjeseci primjene, a godišnje se taj rizik smanjuje za 6 %. Značajnije smanjenje rizika uočava se nakon više od deset godina neprekidne primjene. Što se dulje OHK primjenjuje, rizik razvoja raka jajnika sve se više smanjuje te se smatra da svakih pet godina korištenja OHK smanjuje rizik za 20 %. Zaštitni učinak uočava se do petnaest godina od prestanka uzimanja OHK, a prema nekim istraživanjima i dulje. Nije uočena razlika učinkovitosti različitih kombinacija hormona u OHK, niti razlika ovisna o dozi hormona. Dokazana je učinkovitost kombinirane OHK u smanjenju rizika razvoja raka i u žena s nasljednom predispozicijom za rak jajnika, kao što su pacijentice s mutacijom BRCA1 i BRCA2 gena. Žene s genetskom predispozicijom koje su primjenjivale kombiniranu OHK dulje od šest godina, imale su 40 % manji rizik od razvoja raka u odnosu na žene s istom predispozicijom koje nisu uzimale kombiniranu OHK (20). Nije dokazana razlika učinkovitosti smanjenja rizika ukoliko je OHK primijenjena u različitim razdobljima života (32).

### **7.11 Rak endometrija**

Adenokarcinom endometrija najčešći je zloćudni ginekološki tumor u žena. Najčešće se razvija nakon četrdesete godine. Mogu se razlikovati dva tipa adenokarcinoma endometrija: ovisan o estrogenima i neovisan o estrogenima. Estrogen neovisni češći su u starijih pacijentica te ne ovise o izlaganju estrogenima. Estrogen ovisni nastaju iz područja hiperplazije endometrija i nastanku prethodi razdoblje produljene neoponirane izloženosti egzogenim ili endogenim estrogenima (2). *Case-control* i kohortne studije pokazuju protektivno djelovanje primjene OHK na razvoj hiperplazije endometrija i posljedični razvoj raka. Rizik razvoja raka endometrija bio je oko 50 % manji u korisnicima kombinirane OHK u usporedbi sa ženama koje nikada nisu uzimale



OHK. Duljina primjene OHK povezana je s povećanim protektivnim djelovanjem. Zaštitni učinak na endometrij prema istraživanjima traje i do dvadeset godina od prekida uzimanja OHK (20,33). Smatra se da OHK smanjuje rizik razvoja raka smanjujući broj ovulacija te s njom povezan porast razine endogenih hormona što se smatra mogućim okidačem karcinogeneze. Također, kombinirana OHK, u stanjima u kojima postoji neoponirano djelovanje estrogena, koči njegovo proliferativno djelovanje na endometrij. Primjenom kombinirane OHK onemogućena je proizvodnja i djelovanje endogenih estrogena (34,35).

### **7.12 Gubitak koštane mase**

Koštana gustoća u žena najveća je između 20 i 25 godina, zatim stagnira 10-ak godina te se nakon toga počinje polagano smanjivati. Nastupom menopauze smanjuju se razine estrogena te izostaje inhibitorni učinak na osteoklaste i inhibiciju resorpcije kosti zbog čega dolazi do ubrzanog gubitka koštane mase. Nastanak osteoporoze ovisi o konačnoj postignutoj koštanoj gustoći na kraju razvoja (19,36).

Osteoporoza u postmenopauzalnih žena česti je problem te one koriste hormonsko nadomjesno liječenje, no dokazano je da se nastanak osteoporoze može odgoditi primjenom OHK i tijekom premenopauzalog razdoblja (19). Neka istraživanja utjecaja doze etinilestradiola u kombiniranoj OHK na mineralizaciju kostiju u žena starijih od 30 godina pokazala su značajno manji porast koštane gustoće pri primjeni manje od 20 µg etinilestradiola (36), dok u drugim istraživanjima nije uočena razlika u koštanoj mineralizaciji ovisnoj o dozi etinilestradiola (37).

Nasuprot tome, primjena kombinirane OHK u adolescentica, posebno u prve tri godine nakon menarhe, povezana je sa smanjenom mineralizacijom kostiju. Koštana gustoća adolescentica koje su uzimale niskodoznu kombiniranu OHK bila je manja u odnosu na adolescentice koje nisu uzimale OHK (36). Primjena kombinirane OHK u perimenopauzalnih žena povezana je s manjim gubitkom koštane mase u odnosu na perimenopauzalne žene koje ne koriste nikakvu OHK. Žene koje su nekada koristile kombiniranu OHK gube koštanu masu kao i one koje nikada nisu uzimale OHK (38). Smatra se da OHK ima najveći utjecaj u razdobljima kada je estrogen snižen te da je pozitivan učinak na koštanu masu veći pri duljoj upotrebi (19).

U nekoliko manjih istraživanja na ženama u postpartalnom razdoblju koje su uzimale samo gestagensku kontracepciju, uočen je značajnije manji pad koštane gustoće u odnosu na žene koje nisu uzimale nikakav oblik hormonske kontracepcije (36,39).

### **7.13 Benigni tumori dojke**

Najčešće benigne tvorbe u dojci jesu fibroadenomi i fibrocistične promjene. Najčešće se otkriju kao opipljiva tvorba u dojci ili prilikom ultrazvučnog pregleda. U istraživanjima je dokazano da primjena OHK značajno smanjuje rizik razvoja tih promjena. Rizik se smanjuje dugotrajnijom kontinuiranom primjenom OHK te je smanjen i do godinu dana od prestanka primjene. Studije su pokazale smanjenje rizika razvoja fibroadenoma za do 60 %, a fibrocistične bolesti dojke do 30 %. Uočen je i utjecaj OHK na smanjenje rizika razvoja duktalne hiperplazije (20).

### **7.14 Ostale bolesti**

Dokazano je smanjenje rizika razvoja reumatoidnog artritisa tijekom korištenja OHK, a značajno smanjenje nakon više od pet godina korištenja. Čini se da je zaštitni učinak prisutan samo tijekom i nedugo nakon prestanka OHK.

U korisnica OHK, pojava prvih simptoma multiple skleroze odgođena je za nekoliko godina. Odgoda pojave simptoma proporcionalna je duljini korištenja OHK (20).

## **8. Rizici primjene OHK**

### **8.1 Venska tromboembolija**

Venska tromboembolija rijetka je, ali ozbiljna komplikacija primjene kombinirane OHK.

Već od samih početaka primjene OHK poznato je da doza estrogena značajno utječe na vjerojatnost nastanka venske tromboze, što se i dokazalo u različitim istraživanjima (40,41). Dokazano je da primijenjena doza estrogena proporcionalno utječe na razvoj venske tromboze. Najveći rizik primijećen je uz primjenu pripravaka koji sadrže >50 etinil estradiola, stoga su doze postepeno smanjene na današnjih 20 — 30 µg. Iako se u početku smatralo da gestageni nemaju prokoagulantni učinak, pokazalo se da gestageni treće i četvrte generacije u određenoj mjeri modificiraju prokoagulantni učinak etinil estradiola. U istraživanjima (42–44) u kojima se uspoređivao utjecaj gestagenske komponente na učestalost pojave tromboza, uočeno je da desogestrel, drospirenon ili gestoden, gestageni treće generacije, u kombinaciji s etinil estradiolom dvostruko povećavaju rizik za razvoj venske tromboze u usporedbi s kombinacijom levonorgestrela s etinil estradiolom.

Rizik razvoja ove komplikacije najveći je tijekom prve godine uzimanja kombinirane OHK u odnosu na žene koje ne koriste terapiju, a nakon prve godine korištenja taj se rizik značajno smanjuje (42,45). Smatra se da su dobrobiti primjene kombinirane OHK veće od rizika razvoja trombotskih događaja.

### **8.2 Arterijska tromboza**

Arterijska tromboza najčešće se očituje kao moždani ili srčani udar. Arterijske tromboze nisu česte u zdravih žena reproduktivne dobi, a u korisnica OHK mogu se javiti kao rijetka, no ozbiljna komplikacija. Za nastanak te komplikacije odgovoran je estrogen, a rizik se povećava povećanjem doze estrogena. Relativni rizik iznosi 1.6 ako su korišteni pripravci koji sadrže 20 µg estrogena, a ukoliko je doza 30 — 49 µg relativni rizik iznosi 2 (46). Vrsta gestagena nije značajno utjecala na promjenu rizika razvoja infarkta miokarda ili moždanog udara. Nije pronađena poveznica između duljine primjene kombinirane OHK i povećanja rizika (47,48).

Na porast rizika razvoja infarkta miokarda značajno utječu i drugi čimbenici poput pušenja, hipertenzije te migrene s aurom koji u kombinaciji s kombiniranom OHK djeluju sinergistički (49). Migrena s aurom apsolutna je kontraindikacija za primjenu kombinirane OHK bez obzira na dob pacijentice te se u tih pacijentica može primjenjivati samo gestagenska kontracepcija (50).

Nakon prestanka uzimanja OHK, rizik se izjednačava s onim koji imaju žene koje nikada nisu koristile kombiniranu OHK. Primjenom pripravaka s nižim dozama etinil estradiola rizik je blago povećan, no zbog brojnih dobrobiti smatra se da je primjena kombinirane OHK sigurna metoda kontracepcije.

### **8.3 Hipertenzija**

Rezultati metaanaliza pokazuju postojanje povezanosti primjene OHK i razvoja hipertenzije. Uočeno je povećanje rizika nastanka hipertenzije dugotrajnom primjenom OHK te se smatra da primjena dulja od dvije godine dovodi do porasta rizika razvoja hipertenzije. Prema nekim istraživanjima taj se rizik povećava za 13 % svakih pet godina korištenja OHK. Povezanost se objašnjava sposobnošću hormona da povise razinu angiotenzina koji dovodi do jačeg stezanja krvnih žila i te razina aminopeptidaze P koja razgrađuje bradikinin te inhibira njegovo vazodilatatorno djelovanje (50). Porast tlaka najčešće je 3 do 5 mmHg što u zdravih žena ne predstavlja veliki zdravstveni rizik.

Rizik razvoja hipertenzije, koji je tijekom korištenja kombinirane OHK blago povećan, već se nekoliko mjeseci nakon prekida terapije smanjuje te dolazi do normalizacije srednjeg sistoličkog i dijastoličkog tlaka (51).

### **8.4 Rak dojke**

Rak dojke najčešći je zloćudni tumor u žena. Rizični su čimbenici za nastanak raka dojke pozitivna obiteljska anamneza zbog nasljeđivanja BRCA1 i BRCA2 gena, rana menarha, kasna menopauza, rana ili kasna prva trudnoća/porod, izlaganje egzogenim ili endogenim spolnim hormonima, stil života i prehrana (2). Iako postoje brojna istraživanja utjecaja OHK na razvoj raka dojke, rezultati su podijeljeni. Prema nekim

istraživanjima, primjena OHK ne predstavlja rizični čimbenik za razvoj raka dojke, dok druga pokazuju da je OHK rizični faktor nastanku raka dojke. Glavnim rizičnim čimbenikom koji potiče nastanak raka prilikom primjene OHK smatra se estrogen (52).

U nekim istraživanjima uočeno je da duljina trajanja OHK te dob kada se OHK prvo počinje primjenjivati mogu potaknuti karcinogenezu. Primjena dulja od četiri godine i početak uzimanje prije 20. godine povezani su s povećanim rizikom (53). Rizik je u žena trenutnih korisnica OHK bio 1,2 puta veći u odnosu na one koje nisu koristile OHK, a povećavao se duljim trajanjem oralne kontracepcije. Smatra se da rizik nakon prekida uzimanja OHK i dalje ostaje povećan, najviše tijekom prvih dvanaest mjeseci, a nakon deset godina takav se povećani rizik više ne bilježi (54).

U istraživanjima utjecaja OHK na razvoj raka dojke u BRCA1 ili BRCA2 pozitivnih žena postoje slabi dokazi da je rizik povećan te da ovisi o duljini uzimanja OHK. Druga istraživanja nisu pokazala utjecaj OHK na porast rizika u nositeljica mutacije, a u jednom je zaključeno da primjena te vrste kontracepcije u nositeljica BRCA1 mutacije značajno smanjuje rizik (50,52).

Postoji ograničeni broj istraživanja (55) u kojima se promatrao učinak samo progesteronske oralne kontracepcije na rizik nastanka raka te nije dokazana značajna povezanost primjene takvog oblika kontracepcije i razvoja raka.

Zaključak većine studija je da je primjena OHK u zdravih žena, koje nemaju drugih rizičnih čimbenika, sigurna.

## **8.5 Rak cerviksa**

Istraživanja su pokazala da je primjena OHK jedan od kofaktora koji povećava vjerojatnost nastanka raka cerviksa, a isto tako je pokazano da je rizik veći što se OHK dulje primjenjuje. Usporedbom rizika u trenutnih korisnica kombinirane OHK i onih koje nikada nisu uzimale OHK, rizik je u trenutnih korisnica bio 20 % veći. Nedavna uporaba također predstavlja povećani rizik za razvoj raka cerviksa. Rizik razvoja raka smanjuje se ukoliko se prestane s uzimanjem oralne kontracepcije, no izjednačava se s rizikom nekorisnica tek nakon deset godina. Duljina upotrebe kombinirane OHK povezana je s povećanjem vjerojatnosti razvoja raka, sa značajnijim porastom rizika nakon pet godina korištenja. Za razvoj raka nije dovoljna samo primjena OHK,

bitna je i HPV infekcija koja dovodi do metaplazije i displazije epitela, a hormoni koji se koriste u OHK djeluju kao dodatan čimbenik koji potiče proliferaciju, uz razne druge rizične faktore poput čestog mijenjanja seksualnih partnera, pušenja i pretilosti (56).

## **8.6 Adenom jetre**

Adenomi jetre rijetki su, benigni i najčešće solitarni tumori jetre. Uglavnom se javljaju u žena generativne dobi što je vrlo često povezano s uzimanjem OHK u toj dobi. Incidencija je adenoma u populaciji žena koje uzimaju OHK tri do četiri puta veća nego u populaciji koja ne uzima OKH. Rizik razvoja adenoma povećava se korištenjem OHK duljim od 5 godina. Prestanak OHK može dovesti do spontane regresije adenoma, no ne i do potpunog nestanka lezije. U liječenju se preporuča prestanak uzimanja terapije te praćenje veličine tumora, a ukoliko je on veći od 5 cm, preporuča se kirurška resekcija. Sve bi se žene kojima se propisuje OHK trebale upozoriti na mogućnost razvoja adenoma te na simptome na koje treba paziti u slučaju komplikacija (57).

## **9. Zaključak**

Oralna hormonska kontracepcija najčešća je metoda kontracepcije, a njezine su prednosti reverzibilnost učinka inhibicije ovulacije i sprječavanja trudnoće što omogućuje planiranje obitelji i sprječavanje neželjenih trudnoća. Osim te primarne funkcije i djelovanja na spolni sustav, OHK djeluje i na ostala tkiva i organe u tijelu te može dovesti do neželjenih, ali i korisnih učinaka. OHK se primjenjuje u liječenju brojnih bolesti te su dokazane dugoročne koristi primjene te kontracepcije na zdravlje žena. Većina neželjenih učinaka primjene OHK nije trajna te se njihova primjena smatra sigurnom.

## **Zahvala**

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Tatjani Pavelić Turudić, prim. dr. med. na pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima, a posebno roditeljima, bratu i sestri na podršci i razumijevanju tijekom cijelog studija.



## Literatura

1. Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010 Dec;15(sup2):S12–8.
2. Šimunić V, sur. *Ginekologija*. Naklada ljevak, Zagreb, 2001.
3. Collins S, Arulkumaran S, Jackson S, Impey L, editors. *Oxford Handbook of Obstetrics and Gynaecology*. Third. Oxford University Press; 2013.
4. Delgado B, Lopez-Ojeda W. Estrogen.. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [ažurirano 20.12.2021.; pristupljeno 09.05.2022.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538260/>
5. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Nov;94:8–16.
6. Wiegratz I, Thaler CJ. Hormonal contraception--what kind, when, and for whom? *DtschArzteblatt Int*. 2011 Jul;108(28–29):495–505; quiz 506.
7. Raisuddin A, Aftab Alam M. Advanced Oral Contraceptive Regimens and Their Management. *Am J Pharm Benefits*. 2014;6(4):103–14.
8. Allen RH. Combined estrogen-progestin oral contraceptives: Patient selection, counseling, and use [Internet]. [pristupljeno: 19.6.2022] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-oral-contraceptives-patient-selection-counseling-and-use>
9. Van Vliet HA, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Fertility Regulation Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 [pristupljeno: 19.6.2022]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003553.pub3/full>
10. Hampton RM, Zhang HF, Barnowski C, Wan GJ. Bleeding patterns with monophasic and triphasic low-dose ethinyl estradiol combined oral contraceptives. *Contraception*. 2008 Jun;77(6):415–9.
11. Hale RW. Phasic approach to oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Oct;157(4 Pt 2):1052–8.
12. Freeman S, Shulman LP. Considerations for the use of progestin-only

contraceptives. *J Am Acad Nurse Pract.* 2010 Feb;22(2):81–91.

13. Niaraki MA, Moghissi KS, Borin K. The Effect of a Synthetic Progestogen, Ethynorgestrienone, on Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Function, Cervical Mucus, Vaginal Cytology, and Endometrial Morphology. *Fertil Steril.* 1981 Mar;35(3):284–8.

14. Sondheimer SJ. Oral Contraceptives: Mechanism of Action, Dosing, Safety, and Efficacy. *Cutis.* 2008;81:19–22.

15. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous Compared With Cyclic Oral Contraceptives for the Treatment of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2012 Jun;119(6):1143–50.

16. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 [pristupljeno:8.5.2022.]. Dostupno na:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002120.pub3/full>

17. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [pristupljeno:8.5.2022.]. Dostupno na:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000154.pub3/full>

18. Vessey M, Metcalfe A, Wells C, McPherson K, Westhoff C, Yeates D. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *Br Med J Clin Res Ed.* 1987 Jun13;294(6586):1518–20.

19. Burkman RT. Oral Contraceptives: Current Status. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(1):62–72.

20. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1):41–7.

21. George R, Clarke S. Hormonal Therapy for Acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27(3):188–96.

22. Amiri M, Kabir A, Nahidi F, Shekofteh M, Ramezani Tehrani F. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2018 Jan 2;23(1):64–77.

23. Kwan I, Onwude JL. Premenstrual syndrome. *BMJ Clin Evid.* 2015 Aug 25;2015:0806.
24. Dilbaz B, Aksan A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: review of the clinical literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2021 May 28;22(2):139–48.
25. de Wit AE, de Vries YA, de Boer MK, Scheper C, Fokkema A, Janssen CAH, et al. Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Dec;225(6):624–33.
26. Weisberg E, Fraser IS. Contraception and endometriosis: challenges, efficacy, and therapeutic importance. *Open Access J Contracept.* 2015;6:105–15.
27. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2019 Jan 2;24(1):61–70.
28. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak – Incidencija raka u Hrvatskoj 2019., bilten br. 44, Zagreb, 2021.
29. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009;15(5):489–98.
30. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2001 Mar 2;84(5):722–7.
31. La Vecchia C, Franceschi S. Oral contraceptives and ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev.* 1999;8(4):297–304.
32. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer.* 2002 Nov 20;102(3):262–5.
33. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. 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. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, Ek WE, Johansson Å. Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. *Cancer Res.* 2021 Feb 15;81(4):1153–62.
35. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol.* 2018 Apr 1;4(4):516.
36. Hadji P, Colli E, Regidor PA. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2019 Dec;30(12):2391–400.
37. Bachrach LK. Hormonal Contraception and Bone Health in Adolescents. *Front Endocrinol.* 2020;11:603.
38. Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Contraception.* 2006 May;73(5):445–69.
39. Caird LE, Reid-Thomas V, Hannan WJ, Gow S, Glasier AF. Oral progestogen-only contraception may protect against loss of bone mass in breast-feeding women. *Clin Endocrinol(Oxf).* 1994 Dec;41(6):739–45.
40. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynecol Obstet.* 2018 Jun;141(3):287–94.
41. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res.* 2020 Aug;192:40–51.
42. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009 Aug 13;339(aug13 2):b2921–b2921.
43. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009 Aug 13;339(aug13 2):b2890–b2890.
44. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis.

Cochrane Fertility Regulation Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 Mar 3 [pristupljeno: 5.7.2022]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010813.pub2/full>

45. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002 Mar;65(3):187–96.

46. Roach REJ, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [pristupljeno:9.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011054.pub2/full>

47. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med*. 2012 Jun 14;366(24):2257–66.

48. Lima ACS, Martins LCG, Lopes MV de O, Araújo TL de, Lima FET, Aquino P de S, et al. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. *Rev Bras Enferm*. 2017 Jun;70(3):647–55.

49. Farley TMM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal Contraception and Risk of Cardiovascular Disease. *Contraception*. 1998 Mar;57(3):211–30.

50. Serfaty D. Update on the contraceptive contraindications. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 May;48(5):297–307.

51. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):483–9.

52. Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, et al. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 27;18(9):4638.

53. Rookus M. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. *The Lancet*. 1994 Sep;344(8926):844–51.

54. White ND. Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *Am J Lifestyle*

Med. 2018Jun;12(3):224–6.

55. Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, et al. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jan;155(1):3–12.

56. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Hannaford PC. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age. *Int J Cancer.* 2021 Aug 15;149(4):769–77.

57. Fitz JG. Oral contraceptives and benign tumors of the liver. *West J Med.* 1984 Feb;140(2):260–7.

## **Životopis**

Rođena sam 12.6.1996. godine u Koprivnici. Pohađala sam Osnovnu školu Molve i opći smjer u Gimnaziji „Fran Galović“ u Koprivnici. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2015. godine.

Aktivno se služim engleskim jezikom.