

# Odabir kontracepcije kod kroničnih bolesti

---

Gulija, Jana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:674607>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Jana Gulija

Odabir kontracepcije kod kroničnih bolesti

Diplomski rad



U Zagrebu, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, pod mentorstvom doc.dr.sc. Maje Banović, dr.med. Predan je na ocjenu akademske godine 2022./2023.

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

**BMI** – indeks tjelesne mase (*eng. body mass index*)

**DVT** – duboka venska tromboza

**EE** – etinil estradiol

**EMA** – Europska agencija za lijekove (*eng. European Medicines Agency*)

**FSH** – folikulostimulirajući hormon

**GnRH** – hormon koji oslobađa gonadotropin

**HAV** – virus hepatitisa A

**HBV** – virus hepatitisa B

**HCV** – virus hepatitisa C

**IUD** – intrauterini uložak (*eng. intrauterine device*)

**KOHK** – kombinirana oralna hormonska kontracepcija

**LH** – luteinizirajući hormon

**OHK** – oralna hormonska kontracepcija

**PE** – plućna embolija

**PCOS** – sindrom policističnih jajnika

**RA** – reumatoidni artritis

**SLE** – sistemski lupus eritematosus

**VTE** – venska tromboembolija

**WHO** – Svjetska zdravstvena organizacija (*eng. World Health Organization*)

## Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod.....	1
2. Hormonska kontracepcija .....	1
2.1. Kombinirana hormonska kontracepcija .....	1
2.1.1 Oralna kombinirana hormonska kontracepcija .....	1
2.1.2. Transdermalni preparati .....	9
2.1.3. Vaginalni prsten .....	9
2.2 Isključivo gestageni pripravci .....	10
2.2.1. Oralna hormonska kontracepcija .....	10
2.2.2. Dugodjelujuće gestagene kontracepcije .....	11
3. Intrauterini ulošci.....	13
4. Mehanička kontracepcija .....	15
5. Hitna kontracepcija .....	15
6. Odabrana kronična stanja i izbor kontracepcije .....	16
6.1 Šećerna bolest.....	16
6.2. Pretilost.....	17
6.3. Kronična hipertenzija .....	17
6.4 Upalne bolesti crijeva.....	18
6.5. Multipla skleroza.....	19
6.6 Reumatoidni artritis .....	19
6.7 Sistemski lupus eritematosus.....	20
6.8 Bolesti štitnjače .....	21
6.9 Epilepsija .....	21
6.10 Kardiovaskularne bolesti.....	22
6.11 Virusni hepatitis i ciroza jetre.....	23
7. Zaključak .....	24
8. Zahvale.....	25
9. Literatura .....	26
10. Životopis .....	32

## Sažetak

Odabir kontracepcije kod kroničnih bolesti

Jana Gulija

Kontracepcija je izrazito važan aspekt zdravstvene skrbi žena koje boluju od kroničnih bolesti, jer za neke trudnoća predstavlja neprihvatljiv zdravstveni rizik dok je u drugih od ključne važnosti planirati obitelj u razdoblju najniže aktivnosti bolesti.

U ovom su radu obuhvaćene metode hormonske kontracepcije i one koje ne sadržavaju hormonsku komponentu, i razmatrane su njihove prednosti i nedostaci ovisno o odabranim kroničnim stanjima. Od hormonskih je metoda najčešće korištena oralna kombinirana hormonska kontracepcija. Njezina je prednost visoka učinkovitost, a kao glavni nedostatak za osobe oboljele od kroničnih bolesti navodi se učinak estrogena na povećanje rizika od tromboze. Metoda kod koje nema restrikcija za korištenje u većine osoba s kroničnim bolestima je bakreni intrauterini uložak. Prednosti te metode su dugo djelovanje i povoljan sigurnosni profil uz malo kontraindikacija. Mehaničke metode kontracepcije poput prezervativa jedine su koje štite od spolno prenosivih infekcija.

Stanja poput šećerne bolesti, pretilosti, kronične hipertenzije i većine kardiovaskularnih bolesti često se pojavljuju udruženo. U izboru kontracepcije glavna su prepreka komplikacije koje mogu povećavati rizik od tromboze, stoga je potreban oprez u primjeni metoda koje sadrže estrogen. Za autoimune bolesti poput sistemskog lupusa eritematozusa, multiple skleroze, upalnih bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa važno je propisati kontracepciju jer se lijekovi koji se koriste za ublažavanje simptoma smatraju teratogenima, a trudnoća također može utjecati na tijek bolesti. Ovisno o imunskoj podlozi bolesti, primjena estrogena također može biti kontraindicirana, a ukoliko je pokretljivost ograničena ne savjetuje se primjena metoda koje zahtijevaju manualnu spretnost poput vaginalnog prstena. Za pacijentice s virusnim hepatitisom u kojem je došlo do izrazitog oštećenja jetre, preporučuje se izbjegavati općenito hormonske metode zbog njihovog metabolizma u jetri. Za pacijentice s epilepsijom, glavnu prepreku predstavljaju brojne interakcije antiepileptika i hormonske kontracepcije, te se prednost daje dugodjelujućim metodama poput intrauterinog uložka.

U primjeni svake od metoda kontracepcije važno je koristiti individualizirani pristup i uzeti u obzir kontraindikacije, reproduktivne želje i mogućnosti pridržavanja propisanog režima kontracepcije potrebnog da bi se ostvarila optimalna učinkovitost pojedine metode.

Ključne riječi: metode kontracepcije, kronične bolesti, planiranje obitelji

## Summary

The choice of contraception in chronic disease

Jana Gulija

Contraception is an extremely important aspect of women's healthcare, especially for those suffering from chronic diseases, as pregnancy poses an unacceptable health risk for some, while for others, planning a family during periods of lowest disease activity is of crucial importance.

This paper covers both hormonal contraception methods and those that do not contain a hormonal component, discussing their advantages and disadvantages depending on the chosen chronic conditions. The most commonly used hormonal method is combined oral hormonal contraception. Its advantage is its high effectiveness, while the main disadvantage for individuals with chronic illnesses is the effect of estrogen on increasing the risk of thrombosis. The copper intrauterine device is a method without restrictions for use in most individuals with chronic illnesses. Its advantages include long-lasting effects and a favorable safety profile with few contraindications. Mechanical contraception methods such as condoms are the only ones that protect against sexually transmitted infections.

Conditions like diabetes, obesity, chronic hypertension, and most cardiovascular diseases often occur in combination. Complications that can increase the risk of thrombosis are the main obstacle in the choice of contraception, so caution is needed when using methods that contain estrogen. For autoimmune diseases like systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, inflammatory bowel diseases, or rheumatoid arthritis, it is important to prescribe contraception because the drugs used to relieve symptoms are considered teratogenic, and pregnancy can also affect the course of the disease. Depending on the immune basis of the disease, the use of estrogen may also be contraindicated, and if mobility is limited, methods requiring manual dexterity like vaginal rings are not recommended. For patients with viral hepatitis with severe liver damage, hormonal methods are generally recommended to be avoided due to their metabolism in the liver. For patients with epilepsy, the main obstacle is the numerous interactions between antiepileptics and hormonal contraception, so preference is given to long-acting methods such as intrauterine devices.

In the use of each contraception method, it is important to apply an individualized approach and take into account contraindications, reproductive desires, and the ability to adhere to the prescribed contraception regimen needed to achieve optimal effectiveness of each method

Key words: chronic disease, contraception methods, family planning

# 1. Uvod

Metode kontracepcije mogu se podijeliti na one koje sadržavaju, odnosno ne sadržavaju, hormonsku komponentu. U hormonske metode kontracepcije spadaju metode kombinirane hormonske kontracepcije i isključivo gestageni pripravci, zajedno s metodama hitne kontracepcije. U nehormonske metode spadaju bakreni intrauterini uložak i mehaničke metode. Svaka metoda, osim različitih razina učinkovitosti, ima svoje specifičnosti koje se u određenim kroničnim stanjima mogu pokazati kao prednost, dok se u drugima smatraju nedostacima. Osim kontraceptivnog učinka, neke metode poput kombinirane hormonske kontracepcije pokazuju i povoljne nekontracepcijske učinke, poput protektivnog djelovanja na razvoj raka jajnika. Za svaku je pojedinu pacijenticu stoga važno odabrati upravo onu metodu koja najbolje odgovara individualnim potrebama osobe, reprodukcijom željama za budućnost i ograničenjima osnovne bolesti.

## 2. Hormonska kontracepcija

### 2.1. Kombinirana hormonska kontracepcija

Kombinirani hormonski kontraceptivi lijekovi su koji služe za sprječavanje neplanirane trudnoće. Indikaciju za njihovu uporabu nalazimo također i u nizu ginekoloških patologija kao što su dismenoreja, iregularni menstrualni ciklusi, sindrom policističnih jajnika (PCOS) ili endometrioza, ili kao druga linija terapije u liječenju akni. U njihovom sastavu se nalaze dvije hormonske komponente: estrogenska i progestinska, a ovisno o pripravku nalazimo ih u različitim koncentracijama. Kombinirana hormonska kontracepcija uključuje oralne pripravke, transdermalni flaster i vaginalni prsten.

#### 2.1.1 Oralna kombinirana hormonska kontracepcija

Kontracepcijski učinak kombinirane hormonske kontracepcije ostvaruje se primarno preko progestinske komponente. Inhibicijom pulsatolnog lučenja hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH) preko negativne povratne sprege u hipotalamusu, sprječava se lučenje gonadotropina i izostaje preovulacijski skok luteinizirajućeg hormona (LH) i ovulacija. Također, smanjuje se i osjetljivost FSH receptora u jajniku čime se inhibira endogeno lučenje estrogena. Uloga estrogenske komponente je supresija lučenja folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u hipofizi, čime se postiže potiskivanje folikulogeneze u jajniku. Sekundarni učinak ostvaruje se promjenom konzistencije cervikalne sluzi, koja postaje gušća i otežava pristup spermijima. U sekundarne učinke spada i mijenjanje histologije endometrija, izostaju proliferativne i sekretorne funkcije endometrija koje opažamo u fiziološkom menstrualnom ciklusu i nastupa atrofija endometrija čineći ga nepodobnim za implantaciju jer se ne luči dovoljno glikogena koji bi podržao rast eventualne blastociste. Taj se učinak postiže putem progestinske komponente koja inhibira učinak estrogena na endometrij (1).



Kao estrogensku komponentu, pripravci trenutno dostupni na tržištu sadrže etinil-estradiol (EE), estradiol valerat (E2V) i estetrol (E4) (2)(3). Prva je kombinirana hormonska kontracepcija sadržavala prekursor estrogena, mestranol, koji se demetilacijom u jetri metabolizira u etinil-estradiol. Početna je doza sadržavala 150 µg mestranola, što je farmakokinetički bioekvivalentno dozi od 105 µg EE. Takve izrazito visoke doze estrogena imale su visoku učinkovitost u sprječavanju neplanirane trudnoće, no nosile su i visok rizik od nuspojava poput tromboembolijskih incidenata s obzirom da je učinak estrogena na arterijsku i vensku trombozu ovisan o dozi (4). Kroz povijest se doza estrogena postupno smanjivala, te se u današnjoj praksi primijenuju doze od 20-35 µg EE (2). Obzirom na brzinu reverzije supresije hipofizno-hipotalamičke osi pri tim dozama, potrebno je odabrati odgovarajući režim doziranja i kroz suradnju s pacijentima staviti poseban naglasak na važnost svakodnevnog i redovitog uzimanja tableta.

Za estradiol valerat, smatralo se kako će zbog veće sličnosti s endogenim estrogenima uzrokovati manje nuspojava, no istraživanja su pokazala suprotno, te se zbog strožih smjernica, kompliciranije primjene i dostupnosti jeftinijih OHK ne preporučuje kao prvi izbor (5).

Estetrol (E4) poznat je i kao fetalni estrogen, jer se prirodno sintetizira u fetalnoj jetri tijekom trudnoće. Ima slabije učinke povezane s estrogenom, te se smatra kako ima potencijalno manji rizik od tromboze u usporedbi s EE. S obzirom da je tek u 2021. godini prvi proizvod koji sadrži estetrol dobio pozitivno mišljenje Europske agencije za lijekove, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se potvrdio bolji sigurnosni profil estetrola u usporedbi s do sada poznatim estrogenima(6).

Progestinska komponenta u sastavu oralne hormonske kontracepcije derivati su progesterona, testosterona ili spironolaktona. Progestageni prve generacije derivati su 19-nortestosterona, no danas ih nalazimo u rijetkim pripravcima zbog androgenog djelovanja koje se manifestira aknama, povećanim lučenjem sebuma i smanjenjem koncentracije HDL-kolesterola. Većina progestagena koji su danas u upotrebi ima nisko androgeno djelovanje, a neki progestageni pokazuju i antiandrogeni učinak. Progestageni druge generacije uključuju levonorgestrel i norgestrel, također derivate 19-nortestosterona koji spadaju u skupinu gonana, i noretindron, koji spada u skupinu estrana. Ostali pripadnici skupine gonana, treća su generacija progestagena, te ih odlikuje smanjen androgeni učinak u odnosu na prethodne generacije. Drospirenon je progestagen strukturno sličan spironolaktonu, koji pokazuje anti-mineralokortikoidna i antiandrogena svojstva. Među novijim dostupnim spojevima su derivati 17- $\alpha$ -progesterona, spadaju u skupinu pregnana i odlikuju ih antiandrogena svojstva. Dienogest se naziva hibridnim progestinom jer iako je derivat testosterona iz skupine estrana, također pokazuje antiandrogena svojstva (7-8).

**Tablica 1. Pregled progestina korištenih u kombiniranoj hormonskoj kontracepciji**

Testosteron			Progesteron		Spironolakton
19-nortestosteron			17- $\alpha$ -progesteron	19-norprogesteron	17- $\alpha$ -spironolakton
	Gonani	Estrani	Pregnani	Norpregnani	Drospirenon
2. generacija	Levonorgestrel	Noretisteron	Ciproteron acetat	Nomegestrol	
	Norgestrel		Klormadinon acetat		
3. generacija	Norgestimat		Medroksiprogesteronacetat		
	Norelgestromin				
	Desogestrel				
	Etonogestrel				
	Gestoden				
		Dienogest			

Kombiniranu OHK moguće je primjenjivati u nekoliko režima. Formulacije koje se primjenjuju ciklički uzimaju se svaki mjesec, u razdoblju od 28 dana, tijekom kojega se primjenjuju 21 do 24 aktivne pilule, za kojima slijedi 7 do 4 neaktivnih placebo pilula. Kombinacija od 24 aktivne pilule i 4 placebo pilule povezuje se s manjim brojem nuspojava poput promjena raspoloženja, glavobolja i boli u zdjelici, koji su posljedica izostanka hormona u razdoblju bez hormona. Također, s obzirom da su u modernim pripravcima doze niže, veći je rizik za povratak folikulogeneze, te se stoga kraći „*pill-free*“ interval povezuje s višom efikasnosti (2).

Moguća je i produljena primjena aktivnih pilula kroz tromjesečni period, nakon kojega slijedi razdoblje od sedam dana tijekom kojeg se primjenjuju neaktivne placebo pilule, ili kontinuirana primjena kroz jednogodišnje razdoblje. Ovakvi režimi primjene pokazali su se povoljnim kod pacijentica s endometriozom i dismenorejom. Također, ovakav način primjene kojim se izbjegavaju mjesečna krvarenja mogao bi odgovarati pacijenticama koje se bave sportom, putuju kroz duže vremenske periode ili zbog simptoma povezanih s menstruacijom izostaju s posla ili škole. Primijećeno je i da se produljenom ili kontinuiranom primjenom kroz vrijeme smanjuje učestalost simptoma koji se vežu uz razdoblje bez hormona poput glavobolja, iscrpljenosti, nadutosti i menstrualne boli. Nadalje, uspoređujući cikličke pripravke koji se uzimaju kroz razdoblje od 28 dana s pripravcima za produljenu ili kontinuiranu primjenu, dokazano je da imaju približno jednak sigurnosni profil i efikasnost u sprječavanju trudnoće (9). Neka su se istraživanja osvrnula na pitanje utjecaja kumulativnog učinka estrogena na rizik od venske tromboze kod kontinuirane primjene, no pronađeno je kako nema klinički značajnog rizika uspoređujući grupe pacijentica koje koriste produljeni ili kontinuirani režim s grupama onih koje koriste režim od 28 dana. (10) Također, uspoređujući nalaze ultrazvučnih nalaza i/ili biopsije endometrija, nisu pronađene razlike između dvije grupe (11).

Kombinirana OHK dostupna je u obliku monofazičnih ili multifazičnih pripravaka. Monofazični su pripravci oni u kojima su sve aktivne tablete istog sastava i iste koncentracije. To je najčešće propisivani oblik oralne kontracepcije i preporučuju se

ženama koje po prvi puta kreću uzimati OHK zbog lakše dostupnosti, niže cijene i jednostavnijeg načina primjene. Mogu se primjenjivati u cikličkom, produljenom ili kontinuiranom režimu. Multifazični pripravci sadrže kombinaciju estrogena i progestina, ali razlikuju se od monofazičnih pripravaka jer sadrže različite doze hormona tijekom različitih dana ciklusa. Nastali su kao pokušaj ublažavanja nuspojava vezanih uz OHK, jer se smatralo da će se imitiranjem fizioloških promjena razine hormona u menstrualnom ciklusu, ublažiti simptomi a time i poboljšati pridržavanje režimu uzimanja. Postoje bifazične, trifazične i kvadrifazične pilule. U nekim je multifazičnim pripravcima doza estrogenske komponente konstantna a doza progestinske komponente mijenja se u svakoj sljedećoj fazi, dok se u drugima mijenjaju doze obaju komponenata. Važno je naglasiti da nema dokaza koji upućuju na klinički značajne prednosti multifazičnih nad monofazičnim pripravcima (12–14).

Uz konzistentnu i ispravnu primjenu, stopa trudnoće u prvoj godini iznosi 0,3%, no postoje mnoge prepreke s kojima se pacijenti suočavaju prilikom primjene OHK (15). Pacijentce koji koriste cikličke režime i podižu pripravke svaki mjesec imaju veću učestalost odustajanja. Korisnice kojima motivacija za sprječavanje trudnoće nije toliko jaka teže se pridržavaju zadanog rasporeda, dok se neke teže nose s nuspojavama koje su izraženije prilikom prvih nekoliko mjeseci primjene ili ne uspijevaju pronaći odgovarajuću dozu ili kombinaciju. Također, ranjive skupine poput adolescentica, osoba s invaliditetom ili osoba u socioekonomski nepovoljnom položaju, također češće odustaju od korištenja OHK (2). Na efikasnost u sprječavanju trudnoće mogu negativno utjecati i neki drugi čimbenici, poput povraćanja i dijareje te je u tom slučaju potrebno koristiti dodatni oblik kontracepcije kroz razdoblje od 7 dana ili u slučaju povraćanja 2h nakon uzimanja aktivne pilule uzeti još jednu. Efikasnost OHK mogu smanjiti i lijekovi koji se smatraju induktorima enzima kao što su barbiturati, rifampicin ili fenitoin. Posebno je važno naglasiti da je rizik trudnoće najveći ukoliko se preskoči prvih nekoliko pilula u ciklusu (16).

Na efikasnost OHK mogu djelovati i interakcije s drugim lijekovima. Od lijekova bez recepta, najvažnije je istaknuti gospinu travu koja djeluje putem indukcije citokroma P-450 (17), te je mehanizam djelovanja isti za antikonvulzive poput barbiturata, karbamazepina, fenobarbitala i okskarbazepina. Efikasnost mogu smanjiti i antiretroviralni lijekovi, kao i neki antituberkulotici. Osim učinaka drugih lijekova na KOHK, važno je razmotriti i učinak KOHK na druge lijekove. Od lijekova na čiji učinak OHK ima negativno djelovanje, ističe se lamotrigin (2).

Prije početka primjene OHK potrebno je detaljno proučiti anamnezu pacijentice i uzeti u obzir rizične čimbenike i kontraindikacije. Poželjno je izmjeriti krvni tlak, dok se pretrage poput testiranja na spolno prenosive infekcije, PAPA testa i pregleda zdjelice ili dojki prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) smatraju kategorijom C koja se opisuje kao „pretraga ili test ne doprinose značajno sigurnoj i efikasnoj upotrebi metode kontracepcije (18). OHK se može uvesti u bilo kojem trenutku ciklusa ukoliko je liječnik siguran da pacijentica nije trudna i ne postoje indikacije za drukčiji početak primjene. Ukoliko se počinje s primjenom OHK u prvih 5 dana ciklusa, kontracepcijski je učinak trenutni, dok je kod početka primjene nakon 5. dana ciklusa potrebno koristiti drugu metodu kontracepcije kroz razdoblje od 7 dana. Ukoliko pacijentica ima amenoreju a isključena je trudnoća, također je potrebno

koristiti drugu metodu kontracepcije kroz razdoblje od 7 dana nakon uvođenja OHK. U pacijentica u postpartalnom razdoblju koje nemaju dodatni rizik za duboku vensku trombozu OHK se može uvesti 21 dan nakon porođaja. Naime, postpartalno razdoblje je hiperkoagulabilno stanje i rizik od tromboze je povišen, no naglo pada nakon 21. dana. U pacijentica u postporođajnom razdoblju s rizičnim čimbenicima za duboku vensku trombozu (dob  $\geq 35$  godina, duboka venska tromboza (DVT) ili plućna embolija (PE) u anamnezi, nepokretnost, transfuzija tijekom poroda ili postpartalnog razdoblja, pretilost, krvarenje u postpartalnom razdoblju, porođaj carskim rezom ili pušenje) savjetuje se početak tek nakon 42. dana (19). U prošlosti se smatralo kako primjena OHK tijekom dojenja predstavlja rizik, no ti su navodi bili temeljeni na studijama u kojima su doze estrogena bile više od 35  $\mu\text{g}$  po danu. U današnjim je pripravcima doza estrogena niža, te se smatra kako potencijalne koristi nadvladavaju potencijalne rizike. U slučaju prekida trudnoće, OHK se može uvesti unutar razdoblja od 7 dana (2).

Smjernice se ponešto razlikuju za uvođenje OHK koja sadrži estradiol valerat u kombinaciji s dienogestom. Početak terapije može biti isključivo na prvi dan menstrualnog ciklusa, te se savjetuje korištenje dodatne metode kontracepcije kroz razdoblje od 9, umjesto 7 dana. Upravo je to jedan od razloga zašto se estradiol valerat ne koristi kao prva linija terapije pri uvođenju OHK (5).

U slučaju pacijentica koje su prije koristile neku drugu metodu kontracepcije, OHK je potrebno uvesti na dan prestanka prethodne metode. Ako je od zadnjeg menstrualnog krvarenja prošlo više od 5 dana, također je potrebno koristiti dodatnu metodu kontracepcije kroz 7 dana. U slučaju prelaska s intrauterinog uložka (IUD) na OHK u pacijentica koje su imale spolni odnos 5 dana prije termina vađenja IUD, potrebno je započeti OHK i odgoditi vađenje za 7 dana ili uz početak OHK primijeniti hitnu kontracepciju koja sadrži levonorgestrel (19).

Kontraindikacije za primjenu OHK možemo podijeliti u apsolutne i relativne. Prema WHO-MEC smjernicama, kontraindikacije se dijele u 4 kategorije. U kategorije 1 i 2 spadaju stanja za koja ili ne postoje restrikcije u korištenju kontracepcijske metode ili se smatra da su koristi puno veće od rizika. U kategoriju 3 svrstavaju se stanja u kojima teoretski ili dokazani rizici većinom nadvladavaju potencijalne koristi upotrebe, te se ta kategoriju naziva relativnim kontraindikacijama. U apsolutne kontraindikacije, odnosno kategoriju 4, svrstavamo stanja u kojima upotreba OHK predstavlja neprihvatljiv zdravstveni rizik (18,20).

U apsolutne kontraindikacije spadaju (18,20):

- Pušenje, više od 15 cigareta dnevno u dobi od  $\geq 35$  godina
- Više rizičnih faktora za arterijske kardiovaskularne bolesti (starija životna dob, pušenje, dijabetes, hipertenzija)
- Neregulirana hipertenzija
- Povišen krvni tlak u vrijednosti  $\geq 160$  mmHg sistolički ili  $\geq 100$  mmHg dijastolički
- Akutna DVT/PE ili DVT/PE u anamnezi
- Opsežniji kirurški zahvat i dulja imobilizacija
- Mutacije faktora trombogeneze (faktor V Leiden, mutacije protrombina, deficijencije faktora S, faktora C ili antitrombina )

- Sistemski lupus eritematosus (SLE) uz pozitivna ili nepoznata antifosfolipidna protutijela
- Ishemijska bolest srca
- Komplikirane bolesti srčanih zalistaka (plućna hipertenzija, pacijenti sa povišenim rizikom od fibrilacije atrijske, subakutni bakterijski endokarditis u anamnezi)
- Cerebrovaskularni incident u anamnezi
- Migrena s aureom
- Trenutni rak dojke
- Dijabetes s krvožilnim promjenama
- Uvođenje OHK u akutnom viralnom hepatitisu
- Dekompencija ciroze jetre
- Benigni hepatocelularni adenom ili maligni tumor jetre

Relativne kontraindikacije su sljedeće (18,20):

- Pušenje, manje od 15 cigareta dnevno u dobi od  $\geq 35$  godina
- Hipertenzija, uspješno regulirana
- Migrena bez aure, uvođenje OHK u životnoj dobi  $\geq 35$  godina
- Migrena bez aure, nastavak OHK u životnoj dobi  $\leq 35$  godina
- Rak dojke u anamnezi, uz dokaz o nepostojanju bolesti u zadnjih 5 godina
- Kolestaza u anamnezi ili simptomatska bolest žučnog mjehura.

Važno je poznavati neželjene učinke za razumijevanje kontraindikacija i adekvatno prilagođavanje terapije pojedinim pacijentima. Najopasniji rizik korištenja kombinirane OHK predstavlja rizik od duboke venske tromboze i posljedične tromboembolije. Poznato je da EE modificira djelovanje faktora hemostaze čime nastaje prokoagulantno stanje i blagi nesrazmjer fibrinolize, te takvi uvjeti vode lakšem stvaranju tromba (20). Europska agencija za lijekove (EMA) objavila je 2013. godine pregled kombiniranih hormonskih kontraceptiva proveden na razini Europske unije, koji je potvrdio vrlo mali poznati rizik od VTE sa svim kombiniranim OHK koji sadrže niske doze etinil-estradiola ( $<50 \mu\text{g}$ ), što je važno naglasiti jer je učinak estrogena ovisan o dozi. Pregled je uključivao hormonske tablete, flastere i prsten. Postoje razlike između kombiniranih hormonskih kontraceptiva s obzirom na rizik od VTE-a ovisno o tipu progestogena kojeg sadrže. Trenutno dostupni podaci navode da kombinirana hormonska kontracepcija koja sadrži progestagene levonorgestrel, noretisteron ili norgestimat ima najniži rizik od VTE-a (21).

**Tablica 2.** Rizik od razvoja VTE ovisno o progestinskoj komponenti OHK. Preuzeto iz European Medicines Agency (EMA). Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks – CHMP endorses PRAC recommendation [Internet]

Rizik od razvoja krvnih ugrušaka (VTE) u godini	
Žene koje ne koriste kombinirane hormonalne tablete/flastere/prsten te nisu trudne	Otprilike 2 na 10.000 žena
Žene koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju koji sadrži levonorgestrel, noretisteron ili norgestimat	Otprilike 5-7 na 10.000 žena
Žene koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju koji sadrži etonogestrel ili norelgestromin	Otprilike 6-12 na 10.000 žena
Žene koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju koji sadrži drospirenon, gestoden ili desogestrel	Otprilike 9-12 na 10.000 žena
Žene koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju koji sadrži klormadinon, dienogest ili nomegestrol	Nije još poznato <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Daljnja ispitivanja su u tijeku ili planirana sa ciljem prikupljanja dovoljno podataka za procjenu rizika ovih proizvoda.

Uspoređujući rizik od VTE između etinil-estradiola i estradiol valerata, zaključeno je kako oba pripravka imaju sličan sigurnosni profil i incidenciju VTE (5). U 2021. godini, na europskom se tržištu nakon više od pola stoljeća pojavio novi estrogen odobren za primjenu u OHK – estetrol. Koristi se u kombinaciji s dobro istraženim progestagenom, drospirenonom, i pokazuje slabije učinke povezane s estrogenom u usporedbi s EE. To povoljno farmakodinamičko svojstvo, povezuje se s nižim rizikom od tromboze i poboljšanim nalazima HDL kolesterola u kliničkim istraživanjima. U „FREEDOM trials“ istraživanjima u kojima je sudjelovalo 3632 ispitanica, zabilježen je samo jedan slučaj VTE, koji je uspješno razriješen. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se potvrdio bolji sigurnosni profil estetrola u usporedbi s EE, te su kontraindikacije za estetrol još uvijek iste kao one za EE (6).

Također, treba napomenuti kako incidencija VTE prilikom primjene kombinirane OHK iznosi samo ½ incidencije VTE u trudnoći. Prilikom propisivanja kombinirane OHK potrebno je uzeti u obzir faktore koji povišuju rizik za VTE (dob  $\geq 35$  godina, indeks tjelesne mase iznad  $30 \text{ kg/m}^2$ , pozitivna obiteljska anamneza na VTE, hiperkoagulabilna stanja) i savjetovati pacijentice o prepoznavanju znakova VTE. Ukoliko se posumnja na VTE, potrebno je prekinuti primjenu OHK 1 mjesec prije elektivnog velikog kirurškog zahvata, i ne ponovno započinjati primjenu 1 mjesec nakon (22). Među neželjene učinke spadaju i reverzibilni porast krvnog tlaka i porast tjelesne težine. Ti se učinci pripisuju poticajnom učinku estrogena na produkciju aldosterona i posljedičnu retenciju natrija. Reverzibilna hipertenzija javlja se u 41.5 od 10 000 korisnica (2). Porast tjelesne težine ovisan je o dozi, obično ne premašuje 2 kg i može biti praćen edemima i bolnošću dojki. Na tjelesnu težinu također mogu

djelovati i progestageni koji imaju androgeni učinak te dolazi do porasta težine kao posljedica njihovog anaboličkog učinka. Kod porasta težine većeg od 4,5 kg na godinu dana, potrebno je primijeniti progestagen s manje androgenim učinkom ili one koji imaju antiandrogeni učinak. Osim anaboličkog djelovanja na metabolizam, u potencijalne nuspojave vezane uz androgeni učinak spadaju i akne i razdražljivost (23).

Utjecaj kombinirane OHK na razvoj karcinoma dojke tema je brojnih istraživanja te rezultati ostaju podijeljeni. Postoje brojni rizični čimbenici koji se povezuju s karcinogenezom, poput dobi, pozitivne obiteljske anamneze, pušenja, konzumacije alkohola i reprodukcijских izbora (žene koje nisu rodile, starije prvoročkinje), no najvažnijim se čimbenikom smatra izloženost endogenim steroidnim hormonima, pogotovo estrogenu (24). Iz jedne od prvih meta analiza provedenih na temu, iz 1991. godine, zaključeno je kako korisnice OHK nisu pod povišenim rizikom za rak dojke u odnosu na kontrolnu skupinu (25). Slične je rezultate, granično i neznajno povećanje rizika za rak dojke između osoba koje su koristile OHK i kontrolne skupine, pokazala i meta analiza iz 2021. godine (24). Neke su druge meta analize ipak pokazale kako je ukupno, rizik blago povišen za žene koje trenutno uzimaju OHK, te je relativni rizik za žene mlađe od 45 godina iznosio 1,24, odnosno 1,16 (25). Za žene starije od 45 godina ili žene u menopauzi, pronađeno je kako rizik za razvoj raka dojke nije povećan. Također, žene koje su prestale koristiti kontracepciju prije 10 ili više godina, također nisu pod povišenim rizikom. Neki od čimbenika koji su povezivani s značajnim povećanim rizikom su korištenje OHK prije prve trudnoće, korištenje OHK dulje od 5 godina (24) i početak primjene prije 20. godine života (25). Jedna od češćih nuspojava koja se navodi je probojno krvarenje. Najčešće se javlja u razdoblju nakon uvođenja OHK, a u prvom mjesecu primjene javlja se u 10-30% žena (26). Važno je naglasiti da probojno krvarenje ne smanjuje efikasnost OHK, a učestalost se smanjuje nastavkom primjene (9).

KOHK visokih i srednjih doza povezivali su se s promjenama u metabolizmu ugljikohidrata, a poznato je i da progestini mogu izazivati reverzibilnu, o dozi ovisnu inzulinsku rezistenciju. U današnjoj primjeni su pripravci niskih doza estrogena i nove generacije progestina, te se primjena KOHK ne povezuje sa smanjenom tolerancijom glukoze ili inzulinskom rezistencijom (27). EE se intenzivno veže za serumske albumine i kod oralne primjene povisuje koncentraciju sex-hormone binding globulina (SHBG) u serumu, što se povezuje s povoljnim učincima u pacijentica s hiperandrogenizmom zbog vezanja endogenih androgena (28).

Nuspojave vezane za središnji živčani sustav mogu uključivati mučninu, povraćanje, glavobolju, depresiju i poremećaje spavanja. Također, OHK ubrzava povećavanje postojećih žučnih kamenaca, no ne uzrokuje stvaranje novih (23).

Prednosti kombinirane OHK možemo podijeliti na kontracepcijske i nekontracepcijske učinke. Za mnoge pacijentice, kombinirana OHK predstavlja veoma siguran i pouzdan oblik kontracepcije, što je izrazito važno u stanjima u kojima trudnoća nosi veće rizike nego u zdravih žena. Također, kontracepcijski učinak KOHK je reverzibilan, a reverzija je veoma brza što pacijenticama ostavlja fleksibilnost odlučivanja o daljnjim koracima vezanim za reprodukciju. KOHK mogu pomoći u uspostavljanju regularnog mjesečnog

krvarenja u pacijentica u kojih je ciklus do tada bio iregularan, i smanjuju mjesečni gubitak krvi čime utječu na anemije uslijed manjka željeza. Smanjuju i predmenstrualne simptome poput nadutosti, boli u zdjelici, grčeve i bol u mišićima, te pomažu u liječenju dismenoreje. Smanjuju rizik od razvoja raka endometrija, za oko 40% u prvoj godini korištenja do 80% tijekom desetogodišnjeg korištenja. Zaštita traje do 20 godina nakon prestanka uzimanja. Osim raka endometrija, djeluju i na smanjenje rizika od raka jajnika, otprilike u jednakoj mjeri. Zaštitni učinak se odnosi i na žene s BRCA1 i BRCA2 mutacijama, kao i za one s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Smanjuju i rizik od benignih tumora dojke kao i funkcionalnih cista jajnika. Kod pacijentica sa viškom androgena, pomažu u smanjenju akni i hirsutizma i ostalih simptoma vezanih za učinke androgena. Kod pacijentica u perimenopauzi, zabilježeno je poboljšanje simptoma poput valunga i ostalih simptoma perimenopauze (2).

### **2.1.2. Transdermalni preparati**

Transdermalni flaster je metoda kontracepcije koja je kao i OHK također reverzibilna i visoko efikasna. Trenutno dostupni proizvodi na tržištu sadrže kombinaciju dviju aktivnih supstanci, etinil-estradiola u dozi od 35µg i 200 µg norelgestromina, aktivnog metabolita norgestimata. Novi flaster se lijepi svakih 7 dana, te nakon 3 flastera slijedi tjedan bez flastera kako bi se omogućilo probojno krvarenje. Može se zalijepiti na glutealnu regiju, abdomen, lumbalnu regiju ili nadlakticu, a ne smije se lijepiti na dojke. Mjesto primjene trebalo bi se promijeniti svaki tjedan kako bi se izbjegla iritacija kože na mjestu primjene (29). Sam je proizvod flaster u boji kože, površine 20 cm<sup>2</sup>.

Uspoređujući transdermalni flaster s kombiniranom OHK, zabilježeno je kako dolazi do manjih oscilacija u razini estrogena u plazmi, što se može povezati s rjeđim nuspojavama poput mučnine, do koje dolazi zbog visokih vršnih koncentracija estrogena. Iako je razina estrogena stalnija, ukupna izloženost estrogenu je veća nego u usporedbi s kombiniranim OHK. S obzirom na transdermalnu primjenu, aktivni metaboliti zaobilaze prvi prolaz kroz jetru i vršne su razine estrogena u plazmi niže (28). Kontraindikacije za primjenu se poklapaju s onima KOHK, kao i kontraceptivna učinkovitost koja je približno jednaka. Kao najopasniji rizik, navodi se rizik od VTE, a ostali su rizici također jednaki onima kod primjene KOHK. Do sada dostupna literatura ne pokazuje da je rizik od VTE veći nego kod primjene OHK, no potrebna su dodatna istraživanja. Važno je naglasiti kako je u žena težih od 90kg moguća smanjena učinkovitost transdermalnog flastera, što nije slučaj kod KOHK (30). Među najčešćim nuspojavama nalaze se simptomi vezani za dojkicu poput nelagode, oticanja i bolnosti, zatim glavobolja, reakcije na mjestu primjene, mučnina, dismenoreja i vaginalno krvarenje. Kao i kod KOHK, kod duže se primjene smanjuje učestalost nuspojava (9). Kao glavna prednost u usporedbi s OHK navodi se veća suradljivost pacijentica, jer je flaster potrebno primjenjivati jednom tjedno umjesto svaki dan kao što je slučaj s OHK.

### **2.1.3. Vaginalni prsten**

Vaginalni prsten metoda je kombinirane hormonske kontracepcije koja otpušta aktivne sastojke kroz meki, savitljivi silikonski prsten. Aktivni se sastojci, etinil-estradiol i etonogestrel, za vrijeme nošenja prstena apsorbiraju kroz vaginalni epitel čime je



omogućena njihova relativno stalna razina u krvi. Prosječna doza EE je 15 µg, a etonogestrela 120 µg u 24 sata, niža nego u KOHK, ali je i bioraspoloživost aktivnih sastojaka veća nego u OHK. Razine aktivnih sastojaka ne pokazuju dnevne fluktuacije jednom kad dosegnu stabilnu razinu.

Kao i kod transdermalnog flastera, aktivni sastojci zaobilaze prvi prolaz kroz jetreni metabolizam. Kontracepcijski učinak, kao i kod transdermalnog flastera, prema malobrojnim dostupnim istraživanjima isti je kao i kod OHK (31,32). Nepoželjni učinci također su slični OHK, uz nekoliko neželjenih učinaka poput ispadanja prstena i vaginalnih simptoma (vaginitis, leukoreja) koji se vežu isključivo za primjenu prstena. Primjena se ne preporučuje pacijenticama kod kojih postoje čimbenici (npr. bolesti muskuloskeletalnog sustava) koji onemogućuju umetanje prstena, ili pacijenticama koje imaju stanja poput prolapsa zdjelčnih organa ili drugih patologija dna zdjelice. Među glavne prednosti vaginalnog prstena, spada primjena jednom mjesečno što posljedično vodi do bolje suradljivosti pacijentica. Također, omogućuju bolju kontrolu ciklusa uz visoko predvidivo krvarenje, i manje probojnog krvarenja i točkastog krvarenja nego kod primjene KOHK (2).

## **2.2 Isključivo gestageni pripravci**

### **2.2.1. Oralna hormonska kontracepcija**

Oralna primjena gestagena metoda je u kojoj se za razliku od kombiniranih pripravaka, primjenjuju samo progestini, većinom u manjim dozama od onih koje nalazimo u kombiniranoj OHK. Smatra se kako je supresija ovulacije varijabilna, manja nego u KOHK, a kontracepcijski se učinak dodatno ostvaruje kroz povećanje gustoće cervikalnog mukusa, mijenjanje histologije endometrija i utjecajem na cilijarne kretnje jajovoda (33). Isključivo progesteronske pilule primjenjuju se svakodnevno, te je iznimno važno uzimati ih uvijek u isto vrijeme. Tijekom primjene, nema neaktivnih pilula ili dana bez primjene. Za razliku od OHK, ukoliko se zadano vrijeme primjene prekorači za samo 3 ili više sati, potrebno je koristiti dodatnu metodu kontracepcije kroz sljedeća dva dana (16).

Podaci o efikasnosti isključivo progestinske oralne kontracepcije znatno variraju, neka istraživanja navode kako je pri savršenoj primjeni učestalost slučajne trudnoće 0.3%, dok je kod uobičajene primjene 7% (15), ali za sada je premalo dostupnih istraživanja da bi postojali valjani podaci za usporedbu s KOHK (33).

Kontraindikacije za primjenu razlikuju se od kombiniranih pripravaka, jer se u isključivo progesteronskim pripravcima izbjegavaju svi neželjeni učinci estrogena. U apsolutne kontraindikacije spada jedino trenutni rak dojke.

Relativne kontraindikacije su sljedeće (20) :

- Rak dojke u anamnezi, uz dokaz o nepostojanju bolesti u zadnjih 5 godina
- Akutna DVT/PE
- Razvoj ishemijske bolesti srca tijekom primjene
- Cerebrovaskularni incident tijekom primjene

- Sistemski lupus eritematozus (SLE) uz pozitivna ili nepoznata antifosfolipidna protutijela
- Bolesti jetre u fazi dekompenzacije, ciroza
- Benigni hepatocelularni adenom ili maligni tumor jetre

Važno je naglasiti kako su većina pacijentica dobre kandidatkinje za primjenu isključivo progestinskih pripravaka, no blaže su nuspojave češće nego u OHK. Zbog izostanka estrogena, ozbiljnije su nuspojave rijetke. Prethodno, ženama s rizikom od tromboze bila je kontraindicirana uporaba bilo kakvih hormonskih kontraceptiva, no novije studije s više ispitanica pokazale su kako isključivo progestinska kontracepcija, u formi oralne kontracepcije, intrauterinih uložaka i implantanata, ne povisuje u značajnoj mjeri rizik od arterijske ili venske tromboze, a neki proizvodi čak i smanjuju rizik (34).

Među glavne neželjene učinke isključivo progestinskih pripravaka spadaju nepravilnost ciklusa koja se javlja u gotovo 50% pacijentica. U usporedbi s KOHK, veća je učestalost probojnog krvarenja i pojave točkastog krvarenja, i pacijentice upravo te nuspojave navode kao najčešći razlog prestanka primjene. Kod nekih pacijentica, izmjenjuju se razdoblja amenoreje i razdoblja nepravilnih krvarenja. Veća je pojavnost i funkcionalnih cista jajnika. Akne, pojačano lučenje sebuma, hirsutizam i gubitak kose, mogu se javljati kao posljedica androgenog djelovanja progestina (35).

Glavne su prednosti isključivo progesteronskih pripravaka jednostavnost primjene, bez pilula raznih boja ili dana bez pilula. Kontracepcijski je učinak reverzibilan, te se bilježi povrat plodnosti unutar jednog ciklusa. Zbog izostanka estrogena, koji je glavni uzrok brojnih kontraindikacija kombiniranih pripravaka, isključivo progestinski pripravci odabir su žena kojima su kombinirani pripravci nedostupni (33).

### **2.2.2. Dugodjelujuće gestagene kontracepcije**

U metode dugodjelujuće gestagene kontracepcije spadaju depo medroksiprogesteron acetat (DMPA) i potkožni implantati koji sadrže levonorgestrel. DMPA je pripravak namijenjen za injekcijsku primjenu. Doza je 150 mg i daje se svaka tri mjeseca intramuskularno u mišić gluteus ili deltoideus. Kontraceptivno djelovanje ostvaruje primarno inhibicijom ovulacije, a da bi učinak bio djelotvoran injekcija se daje tijekom prvih 5 dana menstrualnog ciklusa. Sekundarno djelovanje ostvaruje povećanjem gustoće cervikalne sluzi i mijenjanjem histologije endometrija. Kontracepcijski učinak je ostvariv 24 sata nakon primjene, te sve do >4 mjeseca od injekcije (36). Efikasnost u sprječavanju trudnoće iznosi 0,3 neplanirane trudnoće na 100 žena pri savršenoj primjeni, i 4 trudnoće na 100 žena pri tipičnoj primjeni (15).

Apsolutna kontraindikacija za primjenu DMPA je trenutni rak dojke, dok su relativne kontraindikacije sljedeće (20):

- Više rizičnih faktora za arterijske kardiovaskularne bolesti (starija životna dob, pušenje, dijabetes, hipertenzija)
- Neregulirana hipertenzija
- Povišen krvni tlak u vrijednosti  $\geq 160$  mmHg sistolički ili  $\geq 100$  mmHg dijastolički
- Akutna DVT/PE
- Ishemijska bolest srca, trenutna ili u anamnezi

- Cerebrovaskularni incident, trenutno ili u anamnezi
- Sistemski lupus eritematosus (SLE) uz pozitivna ili nepoznata antifosfolipidna protutijela
- Nastavak primjene DMPA u slučaju teže trombocitopenije
- Rak dojke u anamnezi, uz dokaz o nepostojanju bolesti u zadnjih 5 godina
- Dijabetes s krvožilnim promjenama ili dijabetes
- Nastavak primjene DMPA kod migrene s aurom
- Bolesti jetre u fazi dekompenzacije, ciroza
- Benigni hepatocelularni adenom ili maligni tumor jetre
- Vaginalno krvarenje nepoznatog uzroka (sve rad kontraindikacije OHK)

Kao najčešći neželjeni učinak povezan s primjenom DMPA, navodi se iregularnost menstrualnog ciklusa. U početku primjene, velik broj korisnica navodi točkasto krvarenje ili nepravilna krvarenja, no s učestalom primjenom krvarenje se smanjuje. U prva 3 mjeseca nakon primjene prve injekcije 30% žena ima amenoreju, a nakon 4. doze, 46% korisnica imalo je amenoreju kroz razdoblje od 90 dana (37). Primjena DMPA ne povezuje se s povišenim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, ni povišenim rizikom od raka dojke, jajnika i vrata maternice. Primjena DMPA povezuje se sa smanjenim rizikom za karcinom endometrija. Neke korisnice navode glavobolju kao nuspojavu i razlog prestanka korištenja DMPA, no istraživanja ne pokazuju povećani rizik od migrene ili tenzijskih glavobolja (2). DMPA može utjecati na povećanje tjelesne mase, do 4,5 kg u prvoj godini primjene. Neka istraživanja upućuju na mogući utjecaj DMPA na smanjenje gustoće kostiju, te se stoga savjetuje oprez u primjeni kod adolescentica. DMPA je jedina metoda kontracepcije koja ima produljeni kontracepcijski učinak i nakon prestanka primjene, te je povratak plodnosti dugotrajan. Kontracepcijski učinak i iregularnost ciklusa mogu potrajati do 12 mjeseci nakon zadnje doze. Razlog tomu je produljeno zadržavanje aktivnog sastojka, liposolubilnog medroksiprogesteron acetata, u masnom tkivu. Ukoliko pacijentice planiraju obitelj u skorije vrijeme, DMPA se ne preporučuje.

DMPA je dobra kontraceptivna opcija za pacijentice koje imaju koristi od amenoreje, poput pacijentica s endometriozom ili dismenorejom, pacijentica sa srpastom anemijom, pacijentica koje imaju kontraindikacije za korištenje estrogena ili onih kojima amenoreja odgovara zbog životnog stila ili invalidnosti. Pacijentice u ruralnim područjima gdje je dostupnost zdravstvene skrbi manja, mogu imati koristi od ove metode kontracepcije (37). Također, efikasnost je očuvana i u pacijentica s BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, za razliku od nekih drugih kontracepcijskih opcija. DMPA, prema dosadašnjim istraživanjima, ne pokazuje interakcije s antiepilepticima i može se koristiti kao kontraceptivna opcija u pacijentica s epilepsijom (2).

Potkožni implantant koji sadrži levonorgestrel je također dugodjelujuća metoda hormonske kontracepcije. Kapsule se ugrađuju kroz mali rez na nadlaktici, i učinkovite su kroz razdoblje od 5 godina. Efikasnost u sprječavanju trudnoće uspoređuje se s trajnim metodama kontracepcije, poput sterilizacije, te stopa neplaniranih trudnoća iznosi 0,1% (37).

Apsolutna kontraindikacija za primjenu je trenutni rak dojke, a relativih kontraindikacija je veoma malo, te se implantati smatraju dobrom opcijom za žene s brojnim kroničnim

stanjima. Relativne su kontraindikacije akutna DVT/PE, nastavak primjene u ishemijskoj bolesti srca ili cerebrovaskularnim bolestima, lupus, vaginalno krvarenje nepoznatog uzroka i bolesti jetre u fazi dekompenzacije (20).

Među nuspojave spadaju iregularno krvarenje, glavobolja i androgeni učinci poput povećanja tjelesne težine, akni i osjetljivosti dojki, no učestalost nuspojava pada s vremenom (37). Usprkos dugotrajnom učinku, nakon uklanjanja implantata povratak plodnosti očekuje se unutar jednog menstrualnog ciklusa. Potkožni implantati su dobra opcija za žene svih dobnih skupina, za pacijentice s kroničnim stanjima, i za pacijentice kojima je kontraindicirana primjena estrogena (2).

### 3. Intrauterini ulošci

Intrauterini ulošci (IUD) dugotrajna su metoda kontracepcije. Postoje ulošci koji otpuštaju levonorgestrel i bakreni intrauterini ulošci. Glavni mehanizam djelovanja bakrenog intrauterinog uloška je stvaranje lokaliziranog sterilnog upalnog procesa u maternici zbog prisutnosti stranog tijela, a upalni proces djeluje spermicidno. Najčešće je korišten model T380A, što označava uložak s površinom bakra od 380 mm<sup>2</sup>. Kontracepcijski učinak uložaka s levonorgestrelom ostvaruje se primarno povećanjem gustoće cervikalne sluzi koja onemogućuje prolazak spermija i atrofijom endometrija. Ovulacija je djelomično suprimirana, no glavni je učinak levonorgestrela lokalno djelovanje, a sistemski učinci imaju manji značaj jer je koncentracija levonorgestrela u endometriju tisuću puta viša nego u serumu (38).

Učinak IUD s levonorgestrelom dokazano traje 7 godina, a trenutno su u provedbi istraživanja o duljoj primjeni. Uložak se postavlja visoko u fundus, u bilo kojem trenutku ciklusa. Doza koja se otpušta svakodnevno iznosi 20 µg, a nakon 5 godina se smanjuje na 10-12 µg po danu. Detektibilna razina u serumu zabilježena je i nakon 8. godine upotrebe. Noviji ulošci otpuštaju 17,5 µg/dan u prvoj godini i 7,4 µg/dan nakon 5. godine korištenja, no efikasnost je ista kao i u starijim IUD. (IARC 2020) Efikasnost IUD s levonorgestrelom vrlo je visoka i iznosi 0,5 neplaniranih trudnoća na 100 žena (15). Bakreni IUD T380A pokazao se kao najefikasniji oblik intrauterinog uloška s bakrom, i može se koristiti u razdoblju od 10 ili više godina. Stopa neplanirane trudnoće iznosi 0,6% u prvoj godini primjene.

Kontraindikacije za primjenu bakrenog IUD razlikuju se od onih za primjenu hormonskih metoda kontracepcije, i primarno su vezane za lokalna stanja ili simptome u zdjelici. Apsolutne su kontraindikacije sljedeće (20):

- Vaginalno krvarenje nepoznatog uzroka
- Stanje neposredno nakon septičnog pobačaja
- Gestacijska trofoblastična bolest s trajno povišenim razinama β-hCG ili maligna bolest reproduktivnog trakta
- Umetanje IUD ako pacijentica boluje od karcinoma cerviksa ili endometrija
- Miomi maternice koji iskrivljuju šupljinu maternice
- Anatomske abnormalnosti maternice nekompatibilne s IUD
- Upalna bolest zdjelice
- Tuberkuloza zdjelice
- Purulentni cervicitis, gonoreja ili infekcija klamidijom

Relativne su kontraindikacije(20):

- Izrazita trombocitopenija
- Gestacijska trofoblastična bolest uz nemjerljive  $\beta$ -hCG ili razine u padu
- Uvođenje IUD u raku jajnika
- Stadij 3 ili 4 AIDS-a
- Nastavak korištenja u tuberkulozi zdjelice

Kontraindikacije za korištenje IUD s levonorgestrelom istovjetne su kontraindikacijama bakrenog IUD, uz razliku trenutnog raka dojke kao apsolutne kontraindikacije, i nekoliko dodatnih relativnih kontraindikacija vezanih uz metabolizam progesterona (20):

- Akutna DVT/PE
- Nastavak korištenja u ishemijskoj srčanoj bolesti
- Sistemski lupus eritematosus (SLE) uz pozitivna ili nepoznata antifosfolipidna protutijela
- Nastavak korištenja pri pojavi migrene s aurom
- Rak dojke u anamnezi, uz dokaz o nepostojanju bolesti u zadnjih 5 godina
- Bolesti jetre u fazi dekompenzacije, ciroza
- Benigni hepatocelularni adenom ili maligni tumor jetre

Tijekom prve godine primjene 10-15% žena prekine primjenu IUD-a, a postotak se smanjuje tijekom narednih godina korištenja. Kao glavni razlog prekida primjene navode se krvarenje i bol, koji se javljaju u 15% korisnica tijekom prve godine i u 7% tijekom druge godine (39). Spontano izbacivanje javlja se u do 10% žena u prvoj godini, a iako neka istraživanja sugeriraju kako do izbacivanja dolazi češće u adolescentica i nerotkinja, i dalje nema dovoljno podataka za valjane zaključke. Nekadašnje pretpostavke kako IUD uzrokuju upalnu bolest zdjelice pokazala su se netočnima, no bila su razlog zbog kojeg su zdravstveni djelatnici često pristupali s posebnim oprezom pri odabiru te metode kao kontracepcije u adolescentica i žena koje nisu rodile (40). Danas ne postoje restrikcije za korištenje IUD-a u tim skupinama pacijentica. Intrauterini ulošci, kao visoko efikasna forma kontracepcije, smanjuju učestalost ektopičnih trudnoća, no u slučaju bakrenih IUD, ukoliko dođe do trudnoće šanse da će trudnoća biti ektopična su povećane (38) Rijetka komplikacija koja se može javiti prilikom korištenja IUD-a je perforacija maternice, a javlja se u oko 1 na 1000 pacijentica. Kao glavni rizični faktor navodi se dojenje (2).

Osim izvrsnog kontraceptivnog učinka, intrauterini ulošci imaju i nekontracepcijske prednosti. Nakon prestanka primjene, povratak plodnosti je veoma brz. U pacijentica s menoragijom i menometroragijom, učinak levonorgestrela na endometriju pokazao se kao vrlo terapijski djelotvoran, te su zabilježeni porasti razine feritina i hemoglobina. U pacijentica s endometrioza, primjena IUD s levonorgestrelom može smanjiti zdjeličnu bol, dispareuniju i povećati kvalitetu života. Korištenje se također povezuje i sa smanjenim rizikom od karcinoma endometrija. Pacijentice koje mogu imati posebne koristi su one kod kojih je kontraindicirana primjena kontracepcije koja sadržava estrogen (preko 35 godina i prisutan rizik za kardiovaskularne bolest, migrene s aurom, dijabetes, VTE u anamnezi), pacijentice u kojih je trudnoća posebno

opasna zbog postojećih stanja, pacijentice koje koriste lijekove koji su induktori jetrenih enzima i pacijentice koje su u postpartalnom razdoblju (2).

#### 4. Mehanička kontracepcija

Mehaničke metode kontracepcije djeluju kao fizička barijera, fizički sprječavajući prolazak spermija i onemogućavajući oplodnju. Osim fizičke zapreke, vaginalne pjene, kreme i vagitoriji sadržavaju i spermicid, u većini slučajeva nonoksinol 9. U mehaničke metode spadaju vanjski prezervativ, unutarnji prezervativ, cervikalna kapa, kontraceptivna dijafragma, kontraceptivna spužvica i spermicidi (41).

**Tablica 3:** Efikasnost pojedinih metoda (15):

Metoda (podaci prema un family planning)	Stopa neželjenih trudnoća na 100 žena tijekom prve godine primjene	
	Savršena primjena	Tipična primjena
Vanjski prezervativ	2	13
Unutarnji prezervativ	5	21
Cervikalna kapa	26 – žene koje su rodile 9- žene koje nisu rodile	32 – žene koje su rodile 16 - žene koje nisu rodile
Kontraceptivna dijafragma i spermicid	16	17

Kao skupina, metode mehaničke kontracepcije dijele neke zajedničke karakteristike, koje se smatraju prednostima u određenim skupinama pacijentica. Ne uključuju hormonski aktivne sastojke zbog čega imaju vrlo malo kontraindikacija, koriste se jedino tijekom spolnog odnosa, trenutno su reverzibilne, mogu se koristiti kao dodatne metode kontracepcije uz ostale metode i povećati učinkovitost, i za razliku od drugih metoda kontracepcije, prezervativi od lateksa štite od spolno prenosivih infekcija. Negativne su strane što su ovisne o korisniku, da bi bile učinkovite moraju se primjenjivati tijekom svakog spolnog odnosa, postotak neučinkovitosti je znatno viši, a neke od metoda zahtijevaju vremenski značajniju pripremu za korištenje (2).

#### 5. Hitna kontracepcija

U hitnu kontracepciju spadaju metode koje smanjuju rizik od trudnoće nakon nezaštićenog spolnog odnosa. Kao hitna kontracepcija mogu se koristiti bakreni IUD, ili oralni pripravci koji sadržavaju progestin ili antiprogestin. Najefikasnija forma hitne kontracepcije je umetanje bakrenog IUD u roku od 5 dana nakon nezaštićenog odnosa. Tom metodom rizik za neplaniranu trudnoću smanjuje se na 0,1%, a dodatna je prednost i nastavak kontraceptivnog učinka.

Oralne forme hitne kontracepcije uključuju pripravke koji sadržavaju jednu visoku dozu levonorgestrela (1,5 mg) ili antiprogestin ulipristal acetat u dozi od 30 mg. Djelovanje obaju pripravaka temelji se na odgađanju ovulacije. Oralni se pripravci trebaju uzeti u što kraćem roku nakon nezaštićenog odnosa za maksimalni učinak, ali ulipristal se može uzeti do 5 dana nakon, a levonorgestrel do 3 dana. Unutar razdoblja od 72 sata, efikasnost je obaju pripravaka slična (37).

Kontraindikacije za oralne pripravke uključuju alergiju ili preosjetljivost na neke od djelatnih tvari, bolesti jetre u fazi dekompenzacije i potvrđenu trudnoću. Poseban oprez potreban je pri primjeni zajedno s lijekovima koji su induktori jetrenih enzima. U žena koje imaju BMI veći od 30 kg/m<sup>2</sup> efikasnost je smanjena za oba pripravka, no za ulipristal u manjoj mjeri. Nuspojave koje se mogu javiti su povraćanje, mučnina, glavobolja, dismenoreja i vaginalno krvarenje (42).

## **6. Odabrana kronična stanja i izbor kontracepcije**

### **6.1 Šećerna bolest**

Izbor kontracepcije važan je aspekt zdravstvene skrbi žena s dijabetesom. Loša kontrola glikemije povezuje se s kongenitalnim malformacijama, spontanom abortusom, makrosomijom novorođenčeta, mrtvorodenosti, neonatalnom hipoglikemijom i brojnim ostalim komplikacijama. Neplanirana trudnoća također predstavlja rizik za majku jer se povećava rizik od hipertenzije i preeklampsije, kao i pogoršanja postojećih komplikacija poput nefropatije ili retinopatije. Također, pacijentice s tipom 2 šećerne bolesti često imaju komorbiditete poput pretilosti ili vaskularnih promjena koji povećavaju rizik od arterijske ili venske tromboze. Kontracepcija pruža priliku za planiranje trudnoće u trenutku kada je uspostavljena optimalna kontrola glikemije i/ili mikrovaskularnih komplikacija (43). Mogućnosti odabira između kontracepcijskih metoda ovise primarno o komplikacijama povezanim s dijabetesom, tipu dijabetesa, trajanju bolesti i postojanju čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (20). Pacijentice s gestacijskim dijabetesom u anamnezi smatraju se skupinom bez restrikcija u odabiru kontracepcijskih metoda, kao i pacijentice bez vaskularne bolesti za koje sve metode kontracepcije spadaju u skupine bez restrikcija ili skupine gdje koristi znatno nadmašuju teoretske ili dokazane rizike. Kod pacijentica u kojih postoji retinopatija, nefropatija, neuropatija, neki drugi oblik vaskularne bolesti ili bolest traje dulje od 20 godina, potreban je oprez u korištenju hormonskih metoda kontracepcije. Mehaničke metode kontracepcije nemaju kontraindikacija za primjenu u osoba s dijabetesom, iako zbog slabije učinkovitosti u usporedbi s hormonskim metodama ili intrauterinim ulošcima njihova upotreba može predstavljati neprihvatljiv rizik od trudnoće za neke pacijentice. Bakreni intrauterini ulošci smatraju se metodom za koju ne postoje restrikcije u korištenju kod pacijentica s dijabetesom, neovisno o postojećim komplikacijama ili trajanju bolesti. IUD s levonorgestrelom smatra se kontraceptivnom metodom u kojem koristi znatno nadmašuju rizike za sve kategorije pacijentica, te ukoliko je pacijenticama prihvatljiva dugotrajna forma kontracepcije, bakreni ili IUD s levonorgestrelom može se primjenjivati kao sigurna metoda kontracepcije (19). Kombinirana hormonska kontracepcija smatra se sigurnom za pacijentice bez vaskularnih komplikacija i trajanjem bolesti kraćim od 20 godina. Za pacijentice sa šećernom bolesti tipa 1, potrebno je obratiti pozornost na postojanje vaskularnih komplikacija i faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, koji pripadaju u kontraindikacije za primjenu kombiniranih pripravaka. Loša kontrola glikemije sama ne spada u kontraindikacije,

no potreban je oprez kod primjene ukoliko su prisutni ostali rizični čimbenici poput pušenja. Pacijentice sa šećernom bolesti tipa 2 često imaju komorbiditete poput pretilosti, inzulinske rezistencije i prisutnih rizičnih faktora za razvoj kardiovaskularnih bolesti te je tada kontraindicirana primjena kombinirane hormonske kontracepcije (44). U tih je pacijentica poželjna primjena drugih oblika kontracepcije, poput isključivo progestinskih pripravaka. Implantati i OHK koja sadrži samo progestine smatraju se sigurnom za upotrebu u svih pacijentica s dijabetesom, no kod njihove primjene postoji mogućnost lošeg podnošenja nuspojava poput iregularnog krvarenja. DMPA je kontraindiciran u pacijentica s komplikacijama ili dužim trajanjem bolesti zbog povišenog rizika za VTE i mogućnosti lošije kontrole glikemije (20).

## 6.2. Pretilost

Svjetska zdravstvena organizacija definira pretilost kao BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, a prekomjernu tjelesnu težinu kao BMI između 25 i 29,9 kg/m<sup>2</sup>. Pretilo osobe češće imaju komorbiditete poput kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2, osteoartritisa i VTE. Trudnice koje su pretilo također su pod povećanim rizikom od gestacijske hipertenzije, dijabetesa, preeklampsije, komplikacija vezanih uz primjenu anestezije i češće rađaju carskim rezom. Fetalne su komplikacije također češće, a uključuju restrikciju rasta, poremećaje neuralne cijevi i veću učestalost mrtvorođenčadi (45). Brojni su čimbenici koji mogu utjecati na farmakokinetiku aktivnih tvari u osoba s pretilošću, poput sporije apsorpcije progestina, niže vršne razine aktivnih tvari u serumu i veći volumen distribucije u osoba s pretilošću. Nehormonske metode kontracepcije smatraju se sigurnima za upotrebu u pretilih osoba, te za njih nema kontraindikacija. Za IUD također nema kontraindikacija a i efikasnost je zbog lokalnog djelovanja ista kao i u osoba s nižim BMI. Za hormonske metode koje sadrže estrogen, potrebno je uzeti u obzir postojanje čimbenika rizika za razvoj VTE, kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih bolesti, jer je i sama pretilost jedan od rizičnih čimbenika. Također, postoje podvojeni rezultati oko efikasnosti OHK koja može biti smanjena u pretilih osoba, a za transdermalne flastere i vaginalne prstene upravo je najveća učestalost neplaniranih trudnoća bila u pretilih pacijentica (2). Efikasnost hitne kontracepcije koja se bazira na ulipristalu i levonorgestrelu također je smanjena za osobe čiji je BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> (42). Kod primjene isključivo progesteronskih pripravaka, OHK, implantata ili DMPA, potrebno je razmotriti potencijalnu nuspojavu, dodatni porast tjelesne težine, kao posljedicu androgenog učinka (37). Usprkos svemu navedenome, kombinirana hormonska kontracepcija i DMPA spadaju u kategoriju pripravaka čije koristi nadmašuju dokazane ili teoretske rizike, dok ostale metode spadaju u kategoriju bez restrikcija (18).

## 6.3. Kronična hipertenzija

Pacijentice koje boluju od kronične hipertenzije pod povećanim su rizikom za lošije ishode trudnoće, uključujući preeklampsiju, porod carskim rezom, preuranjeni porod i perinatalnu smrt. Kontracepcija i planiranje trudnoće vrlo su bitni u tih pacijentica kako bi se izbjegle komplikacije opasne i za majku i za dijete. No, neke od hormonskih metoda kontracepcije mogu pogoršati postojeću hipertenziju i povišiti rizik za razvoj



komplikacija hipertenzije, poput infarkta miokarda, kongestivnog srčanog zatajenja i ishemijskog ili hemoragijskog cerebrovaskularnog infarkta.

Hipertenzija se može javiti kao nuspojava primjene KOHK. Usprkos smanjenim nuspojavama kod primjene niskodozažnih pripravaka, hipertenzija je jedna od onih nuspojava koje perzistiraju. Zabilježen je blagi porast sistoličkog i/ili dijastoličkog tlaka u usporedbi s ženama koje ne koriste kontracepciju ili koriste nehormonske kontracepcijske metode, a učinak je također prisutan u žena koje koriste OHK duže od 8 godina u usporedbi s onima koje su koristile OHK u kraćem vremenskom periodu. Također, za pacijentice koje boluju od hipertenzije, rizik za komplikacije poput infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog infarkta bio je povišen (46). Kombinirana oralna hormonska kontracepcija apsolutno je kontraindicirana kod pacijentica sa sistoličkim tlakom  $\geq 160$  mmHg ili dijastoličkim  $\geq 100$  mmHg, i kod pacijentica s vaskularnim komplikacijama hipertenzije, a relativno kod pacijentica s adekvatno kontroliranom hipertenzijom. Razlog kontraindikacijama je estrogenska komponenta i njen trombogeni potencijal, kao i direktni utjecaj na vazokonstrikciju (2).

Uspoređujući neoralne forme hormonske kontracepcije, koje zaobilaze metabolizam prvog prolaska kroz jetru, zaključeno je kako različite forme kontracepcije imaju različit učinak na krvni tlak. Transdermalni flaster ne povezuje se s učincima na krvni tlak, dok je za vaginalni prsten zabilježen učinak snižavanja dijastoličkog krvnog tlaka, bez utjecaja na sistolički (47). Isključivo progestinska OHK ne povezuje se s promjenama u krvnom tlaku, te se smatra sigurnom opcijom za pacijentice s hipertenzijom ili one koje imaju ostale faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Za implantate, kao i za bakrene i IUD s levonorgestrelom nisu pronađeni učinci na krvni tlak, a bakreni se IUD smatra metodom za koju nema ograničenja u primjeni. DMPA je kontraindiciran kod pacijentica sa sistoličkim tlakom  $\geq 160$  mmHg ili dijastoličkim  $\geq 100$  mmHg, i kod pacijentica s vaskularnim komplikacijama hipertenzije (18). Mehaničke metode kontracepcije sigurne su za upotrebu, no kao i kod dijabetesa, zbog niže učinkovitosti u usporedbi s ostalim metodama njihova upotreba može predstavljati neprihvatljiv rizik od trudnoće.

#### **6.4 Upalne bolesti crijeva**

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis mogu predstavljati zapreku u planiranju obitelji. Najčešće se dijagnosticiraju krajem razdoblja adolescencije i u ranoj odrasloj dobi, a češće su zahvaćene žene (48). Iako pacijentice s ulceroznim kolitisom imaju očuvanu plodnost, a pacijentice s Crohnovom bolesti normalnu ili blago smanjenu, za pacijentice kojima je potrebna kirurška intervencija plodnost se znatno smanjuje. Također, pacijentice s aktivnom bolešću imaju niže šanse za začeće i lošije ishode trudnoće, poput preuranjenog poroda i manje porođajne težine djeteta. Savjetuje se kako su optimalni uvjeti za trudnoću kada je pacijentica u remisiji bolesti u trajanju od 6 mjeseci. Upravo je zato važno omogućiti efikasne metode kontracepcije. Kombinirana oralna hormonska kontracepcija, iako veoma efikasna, relativno je kontraindicirana u pacijentica s upalnim bolestima crijeva. Razlog tomu je učinak estrogena koji stvara protrombogeno stanje i povećava rizik od VTE. Pacijentice sa samom dijagnozom upalnih bolesti crijeva imaju dvostruko povećan rizik od VTE, no nije poznato dolazi li do kumulativnog učinka kada koriste kombinirane metode kontracepcije, uključujući OHK, vaginalni prsten i transdermalni flaster (49). Ipak,

trenutne smjernice navode kako rizici nadmašuju potencijalne koristi za pacijentice koje imaju trenutno aktivnu bolest, nedavno su operirane, imaju vitaminske deficijencije ili su na trenutnoj terapiji kortikosteroidima. Nadalje, studije pokazuju kako je apsorpcija oralnim putem jednaka kao i u zdravih žena, te strah od smanjene učinkovitosti zbog malapsorpcije nije opravdan (50). Za pacijentice s Crohnovom bolesti kod kojih je izrazito zahvaćeno tanko crijevo, gdje se odvija apsorpcija djelatnih tvari, još nema dovoljno podataka. Isključivo progestinska OHK, implantati, bakreni IUD ili IUD s levonorgestrelom, smatraju se sigurnima za upotrebu u pacijentica s IBD. Isključivo progestinska OHK donosi rizik od nepravilnog krvarenja kao nuspojave. IUD i implantati preporučuju se kao prva linija terapije zbog odličnog sigurnosnog profila i rijetkih nuspojava. Mehaničke metode kontracepcije preporučuju se kao dodatni oblik zaštite u pacijentica kod kojih je potrebna zaštita od spolno prenosivih infekcija. Osim kontracepcijskih učinaka, nekontracepcijske prednosti su bolja kontrola simptoma povezanih s menstruacijom kao što su jača abdominalna bol ili dijareja koji su jače izraženi za vrijeme trajanja menstruacije u pacijentica s IBD (51).

### **6.5. Multipla skleroza**

Multipla skleroza neurološka je bolest koja tipično zahvaća mlađe žene u reproduktivnoj dobi. Etiologija bolesti je autoimuna. Istraživanja pokazuju da nema negativnih utjecaja trudnoće na progresiju bolesti i da multipla skleroza ne povisuje rizike povezane s trudnoćom. Štoviše, trudnoća može potaknuti remisiju bolesti u trajanju do dvije godine nakon poroda. Mnogi lijekovi koji se koriste u kontroli bolesti pokazali su se teratogenima, a i pacijentice se ponekad suočavaju s raznim oblicima invalidnosti te je važno odabrati pravu kontracepcijsku metodu kako bi pacijentice mogle odabrati optimalno vrijeme za trudnoću i spriječiti neplanirane trudnoće (52).

Pacijentice s multiplom sklerozom mogu koristiti bakreni ili IUD s levonorgestrelom bez restrikcija, ukoliko se odluče za trajniju metodu kontracepcije. Za isključivo progesteronske pripravke, implantate i OHK, također nema restrikcija za upotrebu, dok DMPA spada u kategoriju gdje koristi nadmašuju dokazane ili teoretske rizike zbog povezanosti DMPA s blagim smanjenjem gustoće kostiju. U pacijentica u kojih je narušeno zdravlje kostiju, poput pacijentica s određenim vrstama invalidnosti, imobilizacije ili onih na terapiji kortikosteroidima, potreban je stoga oprez u primjeni DMPA. Preporuke za kombiniranu hormonsku kontracepciju, oralne pripravke, transdermalni flaster i vaginalni prsten, variraju ovisno o stupnju pokretljivosti pacijentice. Za one koje su nepokretne dulje vremena, upotreba kombinirane hormonske kontracepcije je kontraindicirana zbog povišenog rizika od VTE (53). Primjena vaginalnog prstena također se ne preporučuje pacijenticama kod kojih je ograničena pokretljivost zbog mogućih ograničenja prilikom umetanja prstena. Kod procjene svake pacijentice, važno je primijeniti individualni pristup i odabrati formu kontracepcije koja najbolje odgovara trenutnom stanju bolesti i reproduktivnim željama (2).

### **6.6 Reumatoidni artritis**

Reumatoidni artritis (RA) često se javlja u žena reproduktivne dobi. Za pacijentice koje žele ostvariti trudnoću, savjetuje se planiranje trudnoće u razdoblju remisije ili niske

aktivnosti bolesti. Za pacijentice koje su u aktivnoj fazi bolesti tijekom začeća, bolest najčešće ostaje u fazi visoke aktivnosti tijekom trudnoće, a prijete im i rizik od pogoršanja bolesti u postpartalnom razdoblju (54). Također, postoji povišen rizik od negativnih ishoda trudnoće, poput djece smanjene porođajne težine i preuranjenog poroda. Osim neposrednih komplikacija, za djecu majki s RA zabilježen je i blago povišen apsolutni rizik od dugotrajnijih komplikacija poput neurorazvojnih poremećaja, kongenitalnih srčanih grešaka i autoimunih bolesti (55). Kako bi se postigli povoljni ishodi liječenja - remisija ili slabija aktivnost bolesti, mnoge pacijentice koriste lijekove poput metotreksata koji su poznati teratogeni. Zbog navedenih razloga, važno je odabrati metodu kontracepcije koja će biti efikasna i omogućiti pacijenticama da izbjegnu neplaniranu trudnoću ili odaberu povoljan trenutak za ostvarenje željene trudnoće (56). Nekoliko studija provedenih u razdoblju dok je KOHK sadržavala više doze estrogena, povezano je primjenu hormonske kontracepcije koja sadrži estrogen sa nižom incidencijom RA. Novije studije osporile su te zaključke, no nije poznato je li primjena pripravaka s nižom dozom estrogena razlog (57). Za žene s RA, primjena kombinirane hormonske kontracepcije, uključujući oralne pripravke, transdermalne flastere i vaginalne prstene, spada u kategoriju gdje koristi nadmašuju teoretske i dokazane rizike, i smatraju se sigurnom opcijom. U slučaju ograničene pokretljivosti zbog progresije bolesti, vaginalni se prsten smatra inferiornom metodom jer zahtjeva manualno umetanje svakih nekoliko tjedana, što može biti neprikladno za takve pacijentice. Za isključivo progestinske pripravke, poput implantata i isključivo progestinskih OHK, nema restrikcija u korištenju, iako je kod primjene oralnih pripravaka važno obratiti pozornost na česte nuspojave poput iregularnog krvarenja. Kod primjene DMPA, preporučuje se oprez zbog mogućih promjena u gustoći kostiju, no nema dostupnih istraživanja koja povezuju utjecaj DMPA na koštanu masu u RA (58). Za sve pacijentice s RA, a pogotovo one kojima je potrebna terapija lijekovima koji su poznati teratogeni, preporučuje se primjena IUD s bakrom ili levonorgestrelom. Takva dugotrajna metoda kontracepcije omogućuje visoku efikasnost i u onih pacijentica koje se smatraju rizičnim skupinama za nekonzistentnu primjenu ostalih oblika kontracepcije, poput pacijentica s depresijom, onih koje bolest značajno ograničava u obavljanju svakodnevnih aktivnosti te pacijentica koje se teško pridržavaju rasporeda uzimanja za ostale oblike kontracepcije. Također, za osobe kojima je otežana pokretljivost, ne savjetuje se korištenje mehaničkih metoda poput prezervativa ili dijafragme, jer uz nižu efikasnost u odnosu na druge metode postoji i mogućnost otežane primjene zbog fizičkih ograničenja (54).

### **6.7 Sistemski lupus eritematosus**

Sistemski lupus eritematosus (SLE) kronična je multifaktorijalna bolest autoimune etiologije koja zahvaća više organskih sustava. Većina oboljelih su žene reproduktivne dobi. Iako patogeneza bolesti nije još razjašnjena, brojni okolišni faktori se povezuju s pojavnošću SLE. Najznačajniji su pušenje, silicijev dioksid, oralna hormonska kontracepcija, nadomjesna hormonska terapija i endometrioza. Kao mogući mehanizam utjecaja spolnih hormona, navodi se utjecaj na regulaciju imunskih mehanizama (59). Kao i u RA, za pacijentice sa SLE postoji povišen rizik od komplikacija u trudnoći, poput smanjene porođajne težine, zastoja u rastu fetusa i preuranjenog porođaja, i dugoročnih komplikacija poput neurorazvojnih poremećaja (55). Trudnice su pod povišenim rizikom od pogoršanja simptoma SLE tijekom

trudnoće, kao i razvoja ishemijske srčane bolesti, VTE i preeklampsije. Prisutnost antifosfolipidnih protutijela ili antifosfolipidnog sindroma povećava šansu za komplikacije u trudnoći, a posebno je povišen rizik od VTE. Prisutnost anti-SSA i anti-SSB protutijela povećava rizik od razvoja neonatalnog lupusa u fetusa. Lijekovi koji se primjenjuju u kontroli simptoma bolesti, poput metotreksata, ciklofosfamida i mikofenolne kiseline, dokazani su teratogeni, i uz njihovu primjenu potrebna je adekvatna kontracepcija (60). Pri donošenju odluke o odabiru kontracepcijske metode, potrebno je uzeti u obzir individualne čimbenike rizika, poput pušenja, hipertenzije, pretilosti, i čimbenike rizika vezane uz SLE, poput aktivnosti bolesti i rizika od tromboze. Mogućnost primjene hormonske kontracepcije ovisi o prisutnosti antifosfolipidnih protutijela. Pacijentice s pozitivnim antifosfolipidnim protutijelima pod povećanim su rizikom za VTE i arterijsku trombozu, te je u njih apsolutno kontraindicirana primjena kombiniranih pripravaka (KOHK, transdermalni flaster i vaginalni prsten), dok je primjena isključivo progestinskih pripravaka, uključujući implantate, DMPA, isključivo progestinsku OHK i IUD s levonorgestrelom relativno kontraindicirana i potrebno je pažljivo procijeniti rizik od tromboze. Bakreni IUD smatra se sigurnom kontraceptivnom opcijom za pacijentice s antifosfolipidnim protutijelima (61). Druga skupina pacijentica sa SLE su one s izrazitom trombocitopenijom, koje se često suočavaju s izrazito obilnim menstrualnim krvarenjima. U tih se žena IUD s levonorgestrelom može koristiti u svrhu regulacije krvarenja, pod uvjetom da koristi nadmašuju rizik od tromboze. Zbog mogućnosti spontanog krvarenja, u pacijentica s izrazito niskim brojem trombocita ne preporuča se primjena bakrenog IUD i DMPA (46).

### **6.8 Bolesti štitnjače**

Hipertireoidizam i hipotireoidizam su stanja smanjene ili povećane produkcije hormona štitnjače, koji uključuju tiroksin (T4) i trijodtironin (T3). Disbalans hormona štitnjače utječe na brojne funkcije tijela poput glukoneogeneze, lipolize, potrošnje energije u bazalnom metabolizmu i metabolizmu kolesterola. Hormoni štitnjače vežu se na plazmatske proteine: globulin koji veže tiroksin (TBG), transtiretin (TTR) i albumin, koji djeluju kao njihov spremnik. Kombinirana oralna hormonska kontracepcija može utjecati na koncentracije plazmatskih proteina, i time mijenjati dostupnu razinu hormona štitnjače. Tijekom primjene OHK, zabilježen je porast razine T4 i TSH u serumu. Smatra se da je porast povezan s porastom razine TBG. U zdravih pacijentica ti rezultati nisu značajni, no u osoba oboljelih od hipotireoidizma preporučuje se kontrola funkcije štitnjače, primarno kroz praćenje razina TSH. Također, hipotireoidizam je povezan s promjenama razine lipida, odnosno hipertrigliceridemijom i hiperkolesterolemijom. U pacijentica koje imaju još dodatne faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti ili VTE, potrebno je praćenje ukoliko se primjenjuju hormonske metode kontracepcije (62). Usprkos tome, sve metode kontracepcije mogu se primjenjivati u pacijentica s bolestima štitnjače bez restrikcija (18).

### **6.9 Epilepsija**

Epilepsija je jedna od najčešćih kroničnih bolesti koja zahvaća žene u reproduktivnoj dobi. Antiepileptici su poznati teratogeni i imaju brojne interakcije s OHK. Većina pacijentica s epilepsijom koje žele ostvariti trudnoću morati će uzimati antiepileptike

tijekom trudnoće kako bi izbjegle epileptične napadaje, te je potrebno ostvariti balans između minimalne učinkovite doze i potencijalnih teratogenih učinaka. Napadaji se povezuju s rizikom od preuranjenog porođaja i smanjene porođajne težine, i rizikom od mentalnih poteškoća. Istraživanja pokazuju i da velik broj pacijentica na antiepilepticima nisu upoznate s interakcijama lijekova, i da je 55% trudnoća u tih pacijentica neplanirano (63). Postoji nekoliko kategorija antiepileptika. Fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin i okskarbazepin spadaju u induktore jetrenih enzima, djelujući na citokrom P450. Ubrzavaju metabolizam steroidnih hormona, te će značajno smanjiti efikasnost kombiniranih pripravaka poput KOHK, vaginalnog prstena i transdermalnog flastera, kao i isključivo progestinskih pripravaka poput implantata i isključivo progestinskih OHK. Zbog toga je primjena hormonskih pripravaka uz te lijekove kontraindicirana. Topiramata i perampanel također će djelovati kao induktori jetrenih enzima, no njihov je učinak ovisan o dozi. Felbamat, antiepileptik druge generacije, snižava plazmatske koncentracije hormonskih kontraceptiva. Rufinamid nije induktor enzima, no smanjuje izloženost EE nepoznatim mehanizmom. Primjena hormonske kontracepcije, oralne ili u drugim oblicima, također je kontraindicirana uz te lijekove. Lijekovi poput lamotrigina ili valproata ne utječu na metabolizam steroidnih hormona, no EE smanjuje njihove razine u serumu, što vodi do lošije regulacije simptoma epilepsije. U tim se slučajevima savjetuje pažljivo doziranje kako bi se ostvario željeni terapijski učinak. Za pacijentice s epilepsijom, kao dostupne kontracepcijske metode preostaju DMPA, IUD i mehaničke metode kontracepcije. DMPA se pokazao kao učinkovita metoda, ali mnoge ga žene ne odabiru zbog nuspojava poput duljeg perioda do povratka plodnosti i mogućih utjecaja na smanjenje koštane mase. Bakreni i IUD s levonorgestrelom smatraju se prvim izborom u žena s epilepsijom. Pokazuju izvrstan kontracepcijski učinak uz minimalne nuspojave, a antiepileptici ne pokazuju interakcije s lokalno djelujućim levonorgestrelom (64).

## **6.10 Kardiovaskularne bolesti**

Kardiovaskularne bolesti vodeći su javnozdravstveni problem, uzrokuju komplikacije u 0,2-4% svih trudnoća zapadnog svijeta, i u brojnim razvijenim državama predstavljaju glavni uzrok maternalne smrtnosti (65). Rizik koji trudnoća predstavlja ovisi o pojedinom stanju, i varira od rizika istovjetnog kao u općoj populaciji za stanja poput nekomplikirane pulmonarne stenoze, ventrikularnog septalnog defekta i izoliranih ventrikularnih ekstrasistola, do 50% maternalne smrtnosti za plućnu hipertenziju. Sve pacijentice sa srčanim bolestima, kao i one s faktorima rizika za razvoj srčanih bolesti, potrebno je adekvatno uputiti u dostupne metode kontracepcije kako bi mogle donijeti informirane odluke o planiranju potomstva. Faktori rizika uključuju hipertenziju, šećernu bolest i pretilost, koji u današnjoj populaciji imaju visoku prevalenciju (66). Poznato je da kombinirana hormonska kontracepcija povećava rizik od tromboembolijskih komplikacija za oko tri puta u usporedbi s općom populacijom, no rizik je i dalje manji nego za vrijeme trudnoće i laktacije. Učinak je ovisan ne samo o dozi estrogena, već i o tipu progestinske komponente s kojom se kombinira. Najveći rizici od VTE povezuju se s drospirenonom, dezogestrelom i gestodeom, dok je rizik najmanji uz primjenu levonorgestrela (20). Osim venskih tromba, uz primjenu kombinirane kontracepcije povisuju se i rizici od arterijskih komplikacija, koje iako su

veoma rijetke, povezuju se s višom smrtnosti i rizikom od invaliditeta. Rizik od infarkta miokarda ili ishemijskog moždanog udara kod primjene KOH također je povišen, 1,6 puta više u odnosu na opću populaciju. Najsigurnijim se smatraju pripravci s <30µg estrogena i levonorgestrelom (67) Brojni faktori rizika povisuju rizik od VTE tijekom primjene KOH. To su pušenje više od 15 cigareta dnevno, dob >35 godina, pretilost, hipertenzija, neke nasljedne trombofilije, VTE/DVT u anamnezi ili čimbenici poput produljene imobilizacije. Za takve je pacijentice primjena kombiniranih pripravaka apsolutno kontraindicirana. Za primjenu isključivo progestinskih pripravaka, poput oralnih pripravaka i implantata, i IUD s levonorgestrelom koristi nadmašuju (18). Isključivo progestinski oralni pripravci mogu biti dobra opcija za pacijentice kojima je kontraindiciran estrogen, no potrebno je uzeti u obzir nižu efikasnost koja dodatno ovisi o strogom režimu doziranja. Za pacijentice kojima se teže pridržavati takvog režima, a trudnoća predstavlja značajan rizik, preporučuju se druge opcije kontracepcije. IUD s levonorgestrelom može biti izvrsna opcija za pacijentice na antikoagulantnoj terapiji. Takve pacijentice često se suočavaju s menoragijom i amenoreja kao posljedica djelovanja levonorgestrela smatra se značajnim pozitivnim nekontracepcijskim učinkom. Primjena DMPA relativno je kontraindicirana u žena s ishemijskom bolesti srca zbog potencijalnih promjena u metabolizmu lipida. Također, u žena koje moraju primjenjivati antikoagulantnu terapiju, na mjestu uboda injekcije postoji rizik od stvaranja značajnog hematoma, te je i tada potreban oprez. Bakreni IUD smatra se metodom za koju ne postoje restrikcije, no također kod žena koje su na antikoagulantnoj terapiji postoji rizik od postinsercijskog krvarenja, te je potrebno praćenje nakon primjene. Mehaničke metode kontracepcije poput prezervativa preporučuju se kao zaštita od spolno prenosivih infekcija, i mogu se koristiti kao dodatna metoda kontracepcije ukoliko je potrebno (65).

### **6.11 Virusni hepatitis i ciroza jetre**

Virusi hepatitisa A (HAV), B (HBV) i C (HCV) uzrokuju hepatocelularno oštećenje putem stanično posredovanog mehanizma kao odgovor na infekciju virusom. HAV uzrokuje samo akutnu bolest, dok HBV i HCV mogu uzrokovati i kronični oblik hepatitisa. U kroničnom obliku, upala može nastaviti progresiju do stanja ciroze ili razvoja hepatocelularnog karcinoma. Steroidni hormoni, poput estrogena i progesterona, metaboliziraju se u jetri te postoje teoretske pretpostavke da primjena hormonske kontracepcije može narušiti jetrenu funkciju (68). Preporuke WHO-a navode sljedeće za žene s virusnim hepatitisom:

- Za pacijentice koje su nositeljice bolesti ili imaju kroničnu bolest, nema restrikcija u korištenju hormonske kontracepcije
- Za pacijentice koje boluju od akutnog hepatitisa ili su u fazi pogoršanja bolesti, smatra se da rizici nadmašuju potencijalne koristi i ne preporuča se uvođenje metoda kontracepcije koje sadrže EE. Za pacijentice koje već primjenjuju hormonsku kontracepciju s EE, smatra se da koristi nadmašuju rizike i preporučuje se nastavak.
- Za pacijentice koje boluju od akutnog hepatitisa ili su u fazi pogoršanja bolesti nema restrikcija u korištenju isključivo progestinske kontracepcije, uključujući i IUD s levonorgestrelom (18).

Za pacijentice s cirozom jetre, smjernice ovise o stadiju bolesti. Kod blage i umjerene ciroze, nema restrikcija u korištenju bilo koje hormonske metode kontracepcije. Za pacijentice u fazi dekompenzacije, apsolutno su kontraindicirane metode koje sadrže EE, dok su ostale hormonske metode kontracepcije relativno kontraindicirane. Sve pacijentice s hepatitisom mogu sigurno koristiti bakreni IUD i mehaničke metode kontracepcije, štoviše prezervativ jedina je metoda kontracepcije koja sprječava prijenos spolno prenosivih virusa hepatitisa. Ženama s kroničnim hepatitisom važno je osigurati adekvatnu kontracepciju, jer se HBV i HCV vertikalnim putem mogu prenijeti s majke na dijete (69).

## **7. Zaključak**

U pojedinim kroničnim stanjima, trudnoća predstavlja neprihvatljiv zdravstveni rizik ili ukoliko je neplanirana, može znatno narušiti kvalitetu života, zdravlje i potaknuti progresiju bolesti. U drugim je stanjima trudnoća moguća bez značajnih zdravstvenih rizika, no potrebno ju je ostvariti u optimalnim uvjetima vezanim za specifičnu bolest. Kontracepcija, u obliku hormonskih metoda i metoda koje ne sadrže hormone, pruža mogućnost za odabir povoljnog trenutka za trudnoću ili ostavlja izbor izbjegavanja trudnoće. Kombinirane metode hormonske kontracepcije visoko su efikasne i koristi ih velik broj žena, ukoliko za njih ne postoje kontraindikacije. Isključivo progestinski pripravci imaju bolji sigurnosni profil, no niža efikasnost i brojnije nuspojave svrstavaju ih u kategoriju rjeđe korištenih pripravaka. Novije kontracepcijske metode poput transdermalnih flastera, implantata ili vaginalnih prstena omogućuju režime uzimanja kojih se lakše pridržavati i predstavljaju dobru metodu za žene kojima se teško pridržavati svakodnevnih režima. Za svaku je individualnu ženu potrebno pažljivo procijeniti rizike i koristi, i na temelju toga donijeti odluku o odabiru metode kontracepcije.

## 8. Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc.dr.sc. Maji Banović, na pruženom znanju, pomoći i savjetovanju u izradi ovog diplomskog rada.

Mojim divnim prijateljicama, Mili, Sari, Niki, Nadji, Neri, Klari i Dori, zahvaljujem se što su mi uljepšale i obogatile studentske dane. Posebno se zahvaljujem Mateju, na razumijevanju i podršci tijekom izrade diplomskog rada, ali i cijelog studija.

Za kraj, zahvaljujem se svojim roditeljima, braći Petru i Juri, i cijeloj obitelji za neizmjernu podršku tijekom studija.



## 9. Literatura

1. HEE L, KETTNER LO, VEJTORP M. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Feb;92(2):125–36.
2. Shoupe D, editor. *The Handbook of Contraception*. Cham: Springer International Publishing; 2020.
3. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Guevara MMM, Simoncini T. Estetrol: A new choice for contraception. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
4. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. Vol. 27, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2013. p. 3–12.
5. Whalen KL, Rose R. Valerato de estradiol/dienogest: un anticonceptivo nuevo. Vol. 45, *Annals of Pharmacotherapy*. 2011. p. 1256–61.
6. Lee A, Syed YY. Estetrol/Drospirenone: A Review in Oral Contraception. *Drugs*. 2022 Jul 1;82(10):1117–25.
7. Cooper DB, Patel P, Mahdy H. *Oral Contraceptive Pills*. 2023.
8. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. Vol. 27, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2013. p. 3–12.
9. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014.
10. Li J, Panucci G, Moeny D, Liu W, Maro JC, Toh S, et al. Association of Risk for Venous Thromboembolism With Use of Low-Dose Extended- and Continuous-Cycle Combined Oral Contraceptives. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 1;178(11):1482.
11. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception*. 2007 Jun;75(6):444–9.
12. Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF, Lopez LM. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006 Jul 19;2011(6).
13. Van Vliet HA, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Nov 9;

14. Vliet HAAM V. Quadriphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception (Review) [Internet]. 2011. Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
15. World Health Organization and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Family Planning: A Global Handbook for Providers. 2018.
16. Collins S, Arulkumaran S, Jackson S, Impey L. Oxford Handbook of Obstetrics and Gynaecology. 2013.
17. Hall S. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. Clin Pharmacol Ther. 2003 Dec;74(6):525–35.
18. World Health Organization. Reproductive Health and Research, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2015. 268 p.
19. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use: Thrid edition [Internet]. Geneva: WHO Document Production Services; 2016 [pristupljeno 20.8.2023.] Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565400>
20. Serfaty D. Update on the contraceptive contraindications. Vol. 48, Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. Elsevier Masson SAS; 2019. p. 297–307.
21. European Medicines Agency (EMA). Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks – CHMP endorses PRAC recommendation [Internet]. London: European Medicines Agency (EMA); 2013. [pristupljeno 20.8.2023.] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/benefits-combined-hormonal-contraceptives-chcs-continue-outweigh-risks-chmp-endorses-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/benefits-combined-hormonal-contraceptives-chcs-continue-outweigh-risks-chmp-endorses-prac_en.pdf)
22. Halmed. Pitanja i odgovori o kombiniranim hormonskim kontraceptivima [Internet]. Zagreb: Halmed; [pristupljeno 20.8.2023.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Za-pacijente/Pitanja-i-odgovori-o-kombiniranim-hormonskim-kontraceptivima>
23. MSD Priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.; 2014.Oralni kontraceptivi; 2014. [pristupljeno 20.8.2023.] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ginekologija/planiranje-obitelji/oralni-kontraceptivi>
24. 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. Vol. 18, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI; 2021.
25. Fotiou S, Trimble C, Huggins G, Trimble EL. Steroidal Contraception and Cancer Risk. The Global Library of Women's Medicine. 2009;

26. Dragoman M V. The combined oral contraceptive pill- recent developments, risks and benefits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(6):825–34.
27. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. Vol. 10, *Expert Review of Clinical Pharmacology.* Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 315–26.
28. White T, Jain JK, Stanczyk FZ. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jun;192(6):2055–9.
29. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR):Evra [Internet]. London:European Medicines Agency; 2008. [ažurirano 9.11.2022.; pristupljeno 20.8.2023.] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/evra-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/evra-epar-summary-public_en.pdf)
30. Tepper NK, Dragoman M V., Gaffield ME, Curtis KM. Nonoral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. Vol. 95, *Contraception.* Elsevier USA; 2017. p. 130–9.
31. Audet MC. Evaluation of Contraceptive Efficacy and Cycle Control of a Transdermal Contraceptive Patch vs an Oral Contraceptive<SUBTITLE>A Randomized Controlled Trial</SUBTITLE>; *JAMA.* 2001 May 9;285(18):2347.
32. Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, Wiel-Masson D, Benedetto C, Verhoeven CHJ, et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception.* 2005 Mar;71(3):176–82.
33. Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2013.
34. Lidegaard Ø. Thrombotic Risks with Hormonal Contraception. *The Global Library of Women's Medicine.* 2015;
35. Freeman S, Shulman LP. Considerations for the use of progestin-only contraceptives. Vol. 22, *Journal of American an Academy of Nurse Practitioners.* 2010. p. 81–91.
36. Casey FE. Progestin Contraceptive Injections [Internet] Rahway, NJ, USA:MSD Manual; 2023. [ažurirano kolovoz 2023., pristupljeno 20.8.2023.] Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/family-planning/progestin-contraceptive-injections>
37. Teal S, Edelman A. Contraception Selection, Effectiveness, and Adverse Effects: A Review. *JAMA.* 2021 Dec 28;326(24):2507–18.

38. Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I, Bahamondes MV. Long-acting reversible contraceptive (LARCs) methods. Vol. 66, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2020. p. 28–40.
39. Casey FE. Intrauterine Device (IUDs; IUD) [Internet] Rahway, NJ, USA:MSD Manual; 2023. [ažurirano kolovoz 2023., pristupljeno 20.8.2023.] Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/family-planning/intrauterine-device-iuds-iud>
40. Jatlaoui TC, Riley HEM, Curtis KM. The safety of intrauterine devices among young women: a systematic review. Vol. 95, Contraception. Elsevier USA; 2017. p. 17–39.
41. MSD Priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo d.o.o.; 2014. Mehanička kontracepcija; 2014. [pristupljeno 20.8.2023.] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ginekologija/planiranje-obitelji/mehanicka-kontracepcija>
42. Black KI, Hussainy SY. Emergency contraception: Oral and intrauterine options. Vol. 46, REPRINTED FROM AFP. 2017.
43. Forsbach-Sánchez G, Tamez-Peréz HE, Vazquez-Lara J. Diabetes and pregnancy. Vol. 36, Archives of Medical Research. 2005. p. 291–9.
44. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. Vol. 27, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Bailliere Tindall Ltd; 2013. p. 67–76.
45. Simmons KB, Edelman AB. Hormonal contraception and obesity. Vol. 106, Fertility and Sterility. Elsevier Inc.; 2016. p. 1282–8.
46. Chen M, Culwell K. Contraception for Women with Medical Problems. The Global Library of Women's Medicine. 2015;
47. Kalenga CZ, Dumanski SM, Metcalfe A, Robert M, Nerenberg KA, MacRae JM, et al. The effect of non-oral hormonal contraceptives on hypertension and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Rep*. 2022 May 1;10(9).
48. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–17.
49. Martin J, Kane S V, Feagins LA. Fertility and Contraception in Women With Inflammatory Bowel Disease. Vol. 12, *Gastroenterology & Hepatology*. 2016.
50. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, Zapata LB, Horton LG, Jamieson DJ, et al. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recommendations and Reports*. 2016 Jul 29;65(4):1–66.

51. Bonthala N, Kane S. Updates on Women's Health Issues in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018 Mar;16(1):86–100.
52. Lamaita R, Melo C, Laranjeira C, Barquero P, Gomes J, Silva-Filho A. Multiple sclerosis in pregnancy and its role in female fertility: A systematic review. Vol. 25, *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*. SBRA - Associação Brasileira de Reprodução Assistida (Brazilian Society of Assisted Reproduction); 2021. p. 493–9.
53. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. Vol. 23, *Multiple Sclerosis*. SAGE Publications Ltd; 2017. p. 757–64.
54. Østensen M. Contraception and pregnancy counselling in rheumatoid arthritis. Vol. 26, *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 302–7.
55. Vinet É, Bernatsky S. Outcomes in Children Born to Women with Rheumatic Diseases. Vol. 43, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 263–73.
56. Leverenz DL, Eudy AM, Jayasundara M, Haroun T, McDaniel G, Benjamin Nowell W, et al. Contraception methods used by women with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Apr 2;38(4):1207–12.
57. Benagiano G, Benagiano M, Bianchi P, D'Elis MM, Brosens I. Contraception in autoimmune diseases. Vol. 60, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2019. p. 111–23.
58. Farr SL, Folger SG, Paulen ME, Curtis KM. Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. Vol. 82, *Contraception*. 2010. p. 64–71.
59. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. Vol. 28, *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 497–505.
60. Guettrot-Imbert G, Morel N, Le Guern V, Plu-bureau G, Frances C, Costedoat-Chalumeau N. Pregnancy and contraception in systemic and cutaneous lupus erythematosus. Vol. 143, *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 590–600.
61. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar 1;76(3):476–85.
62. Torre F, Calogero AE, Condorelli RA, Cannarella R, Aversa A, La Vignera S. Effects of oral contraceptives on thyroid function and vice versa. Vol. 43,

- Journal of Endocrinological Investigation. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1181–8.
63. King A, Gerard EE. Contraception, fecundity, and pregnancy in women with epilepsy: An update on recent literature. Vol. 35, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 161–8.
  64. Dupont S, Vercueil L. Epilepsy and pregnancy: What should the neurologists do? Vol. 177, *Revue Neurologique*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021. p. 168–79.
  65. Mohan AR, Nelson-Piercy C. Drugs and therapeutics, including contraception, for women with heart disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(4):471–82.
  66. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risk of contraception and pregnancy in heart disease. Vol. 92, *Heart*. 2006. p. 1520–5.
  67. Roach REJ, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: The risk of myocardial infarction and ischemic stroke. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
  68. Kapp N, Tilley IB, Curtis KM. The effects of hormonal contraceptive use among women with viral hepatitis or cirrhosis of the liver: a systematic review. Vol. 80, *Contraception*. 2009. p. 381–6.
  69. Sridhar A, Cwiak CA, Kaunitz AM, Allen RH. Contraceptive Considerations for Women with Gastrointestinal Disorders. Vol. 62, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer New York LLC; 2017. p. 54–63.

## 10. Životopis

Rođena sam 11.11.1998. u Zagrebu, gdje sam pohađala V. gimnaziju. Školovanje sam nastavila na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, gdje sam diplomirala 2023. godine. Tijekom studija bila sam članica zbora *Lege artis* i kao demonstrator sam sudjelovala u provođenju nastave iz kolegija Fizike i biofizike i Histologije i embriologije. U svrhu istraživačkog rada volontirala sam u Laboratoriju za epigenetiku i molekularnu medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Također, kroz volonterski rad u udruzi CroMSIC, sudjelovala sam u brojnim javnozdravstvenim akcijama, te sam 2020. godine preuzela organizacijsku ulogu kao Lokalni dužnosnik za spolno i reproduktivno zdravlje i prava, uključujući HIV i AIDS. Od 2022. godine preuzela sam funkciju Nacionalnog koordinatora projekta THE Talk, usmjerenog na vršnjačku edukaciju adolescentne populacije o spolnom i reproduktivnom zdravlju. Kao članica delegacije predstavljala sam Hrvatsku na 71st IFMSA August Meeting General Assembly u Istanbulu i IFMSA 72nd General Assembly March Meeting u Tallinu. Sudjelovala sam na relevantnim nacionalnim studentskim kongresima i edukacijama, od kojih bih istaknula Ljetnu školu otočne medicine i pozvano predavanje na II. zagrebačkom simpoziju mentalnog zdravlja s međunarodnim sudjelovanjem „Nevidljive granice: Rušenje barijera u zaštiti mentalnog zdravlja“. Također, ostvarila sam trostruko sudjelovanje na internacionalnoj konferenciji Global Academy of Women's Cancer. Aktivno učim njemački i španjolski jezik, te se izvrsno služim engleskim jezikom u govoru i pismu.