

# Oralna hormonska kontracepcija

---

Radica, Klara

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, University Department of Health Studies / Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:529479>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-06-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SESTRINSTVO

**Klara Radica**

**ORALNA HORMONSKA KONTRACEPCIJA**

**Završni rad**

Split, listopad, 2020. godina

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SESTRINSTVO

**Klara Radica**

**ORALNA HORMONSKA KONTRACEPCIJA  
ORAL HORMONAL CONTRACEPTION**

**Završni rad/ Bachelor's Thesis**

Mentor:

**Izv.prof.doc.dr.sc. Marko Dražen Mimica, dr. med.**

Split, listopad, 2020. godine

## **Kratice**

**ART** Antiretrovirusna terapija

**DMPA** Depo medroksiprogesteron acetat

**DNG** Dienogest

**DRSP** Drospirenon

**E2** Estradiol

**EE** Etinil estradiol

**FSH** Folikulostimulirajući hormon

**HIV** Virus humane imunodeficijencije

**KHK** Kombinirana hormonska kontracepcija

**KOK** Kombinirane oralne kontracepcijske pilule

**LH** Luteinizirajući hormon

**Mg** Miligram

**NOMAC** Nomegestrol acetat

**OHK** Oralna hormonska kontracepcija

**PMDD** Predmenstrualni disforični poremećaj

**POC** Kontracepcijska terapija sa progestinskom sastavnicom

**SHBG** Globulin koji veže spolne hormone

**TE** Testosteron enantat (testosteron kratkog djelovanja)

**VTE** Venska tromboembolija

**µg** Mikogram

**UPA** Ulipristal acetat

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1 Kontrola rađanja kroz povijest .....	1
1.1.1. Suvremeni pokret za kontrolu rađanja .....	3
1.1.2. Izum prve „pilule“ .....	3
1.2. Metode kontracepcije .....	4
1.2.1. Pregradne metode .....	4
1.2.2. Hormonska metoda .....	5
1.2.3. Intrauterine metode .....	6
1.2.4. Trajne metode.....	6
<b>2. CILJ RADA.....</b>	<b>8</b>
<b>3. RASPRAVA .....</b>	<b>9</b>
3.1. Oralna hormonska kontracepcija (OHK).....	9
3.2. Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) .....	11
3.2.1. Povijest KHK .....	11
3.2.2. Estrogenska komponenta.....	12
3.2.3. Progestinska komponenta.....	14
3.2.4. Sastav i način uporabe.....	15
3.2.5. Interakcija lijekova, učinkovitost i sigurnost hormonskih kontraceptiva kod HIV pozitivnih žena.....	16
3.3. Profil pacijentica.....	17
3.3.1. Dob pacijentice.....	17
3.3.2. Fizičke karakteristike pacijentice .....	18
3.4. Kontrola pacijentica koje uzimaju OHK i postupak s nuspojavama .....	19
3.4.1. Postupak s probojnim krvarenjem.....	19
3.4.2. Postupak s amenorejom.....	20
3.4.3. Postupak sa smanjenjem spolne želje.....	20
3.5. Rizici kod KHK .....	21

3.5.1.	Venska tromboembolija (VTE) i arterijskatromboembolija (ATE).....	21
3.5.2.	Rizik od ishemije srčanog mišićja i ishemičnog moždanog udara.....	22
3.5.3.	Rizik od migrene .....	22
3.6.	Rizici kod kontracepcijske terapije sa progestinskom sastavnicom (POC) ...	23
3.6.1.	Učinci na težinu.....	23
3.6.2.	Predmenstrualni sindromi (PMS) i predmenstrualni disforični poremećaj (PMDD)	24
3.6.3.	Rizik od raka dojke .....	25
3.7.	Utjecaj hormonske kontracepcije na muškarce .....	25
3.8.	Hitna hormonska kontracepcija .....	26
3.9.	Kompetencije medicinske sestre .....	27
<b>4.</b>	<b>ZAKLJUČAK .....</b>	<b>29</b>
<b>5.</b>	<b>SAŽETAK .....</b>	<b>30</b>
<b>6.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>31</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>32</b>
<b>8.</b>	<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>37</b>

# 1. UVOD

Kontracepcija predstavlja najsvrhovitiji način kontrole plodnosti koji za glavni cilj ima sprječavanje začeća odnosno trudnoće, a neke metode direktno utječu i na samo sprječavanje spolno prenosivih bolesti (1). Prilikom odabira najboljeg mogućeg sredstva u obzir treba uzeti poznavanje vlastitoga tijela dinamičnost spolnog života opće zdravstveno i ginekološko stanje, te samu želju za roditeljstvom (1).

Najraniji poznati zapis metoda kontrole rađanja datira iz drevne Mezopotamije što je otprilike dvije tisuće godina prije nove ere (2). Drevni Egipćani, Grci i Rimljani su također imali različite oblike kontrole rađanja. Srećom suvremene žene imaju priliku koristiti sigurnije i pouzdanije kontraceptive (2). Prije nego su izumljeni kemijski i hormonski kontraceptivi ljudi su koristili metode "prekinutog snošaja", vaginalne čepiće i pesare koji su blokirali ulazak spermija u cerviks (1). Korišteni su i antiseptički spermicidi pa čak i otopine za ispiranje (2). Nakon sredine 19. stoljeća kondomi postaju sve popularnije sredstvo za sprječavanje trudnoće i spolno prenosivih bolesti.

## 1.1 Kontrola rađanja kroz povijest

Najraniji oblici kontrole rađanja kao i pobačaj pronađeni su u Mezopotamiji i Drevnom Egiptu na papirusnim svicima sa uputama kako kontrolirati rađanje koristeći med, lišće bagrema i dlake kao oblik cervikalne kapice kako bi se spriječio ulazak spermatozoida u maternicu (2). U Drevnom Egiptu se produljeno dojenje do tri godine koristilo kao oblik kontrole rađanja. Možda jedan od najpoznatijih drevnih oblika kontrole rađanja bila je biljka silfij (koja danas više ne postoji) porijeklom iz Sjeverne Afrike (2). Ova biljka se koristila kao kontraceptiv i bila je nevjerojatno popularna u antičkoj Grčkoj i antičkom Rimu. Biljka se mogla uzgajati samo na malom području današnje Libije no pretjeranim uzgojem biljke došlo je do njenog konačnog izumiranja (2).

Metodu „prekinutog snošaja“ (lat. *coitus interruptus*) koristili su i drevni narodi kako bi spriječili oplodnju. Suvremeni povjesničari vjeruju da je većina drevnih oblika kontrole rađanja bila neučinkovita, osim metode „izvlačenja“. I danas metoda „prekinutog snošaja“ ako se pravilno i dosljedno koristi ima stopu neučinkovitosti od 78% (2). Nadalje drevni oblici kontrole rađanja bili su prilično otrovni i potencijalno opasni i često neučinkoviti.

U srednjem vijeku u Europi Katolička Crkva je smatrala kontrolu rađanja nemoralnim. To međutim nije zaustavilo neželjene trudnoće. U nekim su slučajevima obitelji pribjegavale čedomorstvima (2). Unatoč učenjima Katoličke crkve o kontroli rađanja žene su i dalje eksperimentirale s umetanjem različitih biljaka u rodnicu kako bi blokirale spermiju, a muškarci su koristili metodu „prekinutog snošaja“. Tijekom srednjeg vijeka žene su uzimale i određene biljne pripravke kako bi izazvale prekid trudnoće – pobačaj (2). Papinske bule i drugi vjerski ukazi izdani su od Katoličke Crkve, osuđujući žene koje su pobacivale i primjenjivale kontracepciju kao vještice.

Zaštitne metode uglavnom kondomi postoje barem od renesanse (perioda koji počinje otprilike u 16. stoljeću u Europi). Kondomi su se primarno koristili za sprečavanje spolno prenosivih bolesti, a ne za sprečavanje trudnoće (1). Njihov izum bio je potreban zbog izbijanja sifilisa širom zapadne Europe. Kondomi se nisu koristili za prevenciju trudnoće sve do početka 17. stoljeća.

Početkom 19. stoljeća, Sjedinjene Američke Države su imale jedan od najviših nataliteta na svijetu, a prosječna žena je rađala oko osmero djece. U to su vrijeme mnoge vjerske i političke organizacije izdavale upozorenja protiv moralnih i fizičkih opasnosti planiranja obitelji (2). 1840 – ih godina mnoga su državna zakonodavstva zabranila prodaju i uporabu kontracepcijskih sredstava, da bi sredinom sedamdesetih većina saveznih država zabranila kontracepciju, a potom krajem osamdesetih i pobačaj. Pobačaji su postali legalni sredinom 19. stoljeća na zapadu, sve do onog vremena koje se nazivalo „vrijeme kada je žena mogla osjetiti kako se fetus pomiče“. U periodu od 1830. do 1860. godine, stope pobačaja su konstantno rasle. Početkom industrijske revolucije, natalitet je počeo opadati, a žene su postajale sve obrazovanije o metodama kontrole rađanja (2).



### **1.1.1. Suvremeni pokret za kontrolu rađanja**

1909. godine uvedeni su prvi intrauterini uređaji izrađeni od crijeva svilene bube, koji su se dalje razvijali tijekom dvadesetih godina 20. stoljeća u Europi (2). Margaret Sanger (SAD) je 1914. godine popularizirala izraz „kontrola rađanja“ te je otvorila prvu kliniku za kontrolu rađanja 1916. godine, ali je zatvorena nakon devet dana jer je kršila Zakon o Comstocku. (tadašnji američki zakon o kontroli rađanja) (3).

Od 1920 – ih do 1950- ih, američki se stav prema kontroli rađanja dramatično promijenio. Čitav koncept kontrole rađanja počeo je pokretati pitanja o osobnoj slobodi, liberalnim i konzervativnim vrijednostima, vladinoj intervenciji, vjeri i politici te idejama o seksualnom moralu i socijalnoj skrbi (3).

### **1.1.2. Izum prve „pilule“**

Pedesetih godina prošlog stoljeća Gregory Pincus i John Rock u suradnji s Američkom federacijom za planirano roditeljstvo stvorili su prve kontracepcijske pilule koje su postale dostupne tek sredinom šezdesetih godina, a službeno se 1972. godine pravo na kontracepcijske pilule proširilo i na nevjenčane parove (4). S ukidanjem ograničenja na kontracepciju, mnoga su znanstvena i medicinska dostignuća na području plodnosti, planiranja obitelji i kontrole rađanja dovela do sve boljih metoda kontracepcije. Danas žene imaju pristup pilulama, ali i vrlo učinkovitim sigurnim uterinim ulošcima, flasterima, prstenovima i hitnim metodama kontracepcije (1). Pilule, ali i široko rasprostranjen pristup mnogim metodama sigurne i učinkovite kontrole rađanja potpuno su revolucionirali ženske živote. Kada žena može planirati kada i koliko će djece imati, kontrola rađanja unapređuje njihove ekonomske mogućnosti te ih „osnažuje“.

Pristup kontroli rađanja glavni je ekonomski pokretač žena u posljednjih osamdesetak godina. Istraživanja pokazuju da je jedna trećina dobitaka na plaći koji su žene ostvarivale od šezdesetih godina izravni rezultat pristupa kontracepcijskim pilulama (4). Djeca, bez obzira jesu li planirana ili neplanirana su financijsko opterećenje kako izravno tako i

neizravno. Kada žene ne mogu odlučiti kada će imati djecu propuštaju posao i tako umanjuju svoj ukupni dohodak. Pilula je osnažila žene da postignu višu razinu obrazovanja nego ikad prije, a postizanje višeg stupnja obrazovanja također je izravno u korelaciji s višim životnim zaradama. Žene koje mogu odgoditi rađanje djeteta imaju mogućnost za studiranje i stjecanje diplome i certifikata. Također, „odabir vremena za djecu“ dovodi do boljih zdravstvenih rezultata i za majku i za dijete (4).

## **1.2. Metode kontracepcije**

Metode kontracepcije omogućavaju ženi da spriječi neželjenu trudnoću (1). Postoji niz metoda koje ženama omogućavaju da kontroliraju svoju plodnost. Kolokvijalno ove mjere se nazivaju mjerama za kontrolu rađanja. Danas žene imaju mogućnost izbora raznih metoda kontracepcije, koje se međusobno razlikuju u financijskoj pristupačnosti, načinu uporabe, sigurnosti te naposljetku i učinkovitosti. Nadalje sam izbor odabira ovisit će o samoj ženi (potrebe i želje) kao i zdravstvenom stanju (5). U ostatku ovog poglavlja će se obraditi tri glavne metode: pregradne metode, pilule i intrauterine metode. Spomenute metode kontrole rađanja su reverzibilne, stoga kada žena odluči dobiti dijete može prekinuti uporabu kontracepcijske metode i plodnost će se vratiti nakon određenog vremena (1).

### **1.2.1. Pregradne metode**

Ideja ove metode kontracepcije je stvoriti barijeru između jajne stanice i spermija kako ne bi došlo do začeca oplodnjom jajne stanice. Prepreku može koristiti muški i ženski partner. Ova metoda nudi dodatnu korist u prevenciji spolno prenosivih bolesti (5).

Muški kondom je tanka ovojnica koja pokriva penis i prikuplja spermu dok se ejakulira (1). Obloga je obično izrađena od lateks gume, iako je alternativa janjeće kože dostupna onima koji imaju alergiju na lateks (kondomi od janjeće kože ne pružaju zaštitu protiv spolno prenosivih bolesti) (5). Ovaj tip kontracepcije je jednokratna. Slično muškim

kondomima i ženski prezervativi bacaju se nakon jednokratne uporabe. Ženski kondom je izrađen od plastike i oblika je vrećice, tanak je i fleksibilan te se umeće u rodnicu prije spolnog odnosa (5). Napravljena od lateksa dijafragma je plitka čašica koja se uvodi u rodnicu prije spolnog odnosa i sprječava ulazak spermija u maternicu (1). Dijafragma mora ostati unutar rodnice šest do osam sati prije nego li se smije ukloniti, kako bi se spriječila neželjena trudnoća (1). Često se koristi zajedno sa spermicidom. Za razliku od kondoma, ovaj tip kontracepcije se može ponovno koristiti (do dvije godine) (5). Cervikalna kapa često je prošarana spermicidom. Spermicid ubija stanice spermije, a potrebno je da kontracepcijska spužva ostane u rodnici šest do osam sati prije nego li se smije ukloniti, kako bi se spriječila neželjena trudnoća (1).

### **1.2.2. Hormonska metoda**

Ovulacija je izravna posljedica oslobađanja hormona kao i proizvodnja spermija (1). Ako se hormoni kontroliraju umjetnim putem, začćeće se neće dogoditi.

Kombinirane oralne kontracepcijske tablete (KOK) i tablete samo s progestinom dva su najčešća postupka za kontrolu rađanja na bazi hormona (1). KOK ometa proces ovulacije, dok tablete s progestinom zgušnjavaju cervikalnu sluz, što otežava ulazak spermija u jajovod. Hitne kontracepcijske tablete ili tablete „za jutro nakon“ koriste pomalo od obje opisane radnje kako bi spriječile začćeće (5). Kontracepcijski flaster je plastični flaster koji se stavlja na kožu i može ispuštati hormone u krvotok (5). Traje oko tjedan dana i treba ga primijeniti u roku od tri tjedna u mjesecu ( četvrti tjedan se ne koristi – flaster dopušta menstruaciju). Medroksiprogesteron acetat se koristi kao injekcijska metoda kontrole rađanja (5). Injekcija je potrebna svaka tri mjeseca.

Nažalost, ova metoda dugoročno dovodi do gubitka kalcija iz kostiju te uzrokuje gubitak koštane gustoće (5). Vaginalni prsten promjera oko pet centimetara, umeće se u rodnicu, a uklonja se nakon tri tjedna na tjedan dana kako bi se omogućila menstruacija (5). Novi prsten se umeće nakon sedmog dana. Kada je u rodnici kombinacija sintetskog estrogena i progestagena koju prsten oslobađa pomaže u sprječavanju začćeća (5).

Implantacijski štapići veličine šibice kirurški se ugrađuju ispod kože nadlaktice. Otpuštaju hormone izravno u krvotok, a kontracepcijski učinak traje tri godine (5).

### **1.2.3. Intrauterine metode**

Uterini ulošci su predmeti u obliku slova T koje liječnik postavlja u maternicu, a deklarirano kontracepcijsko djelovanje im je pet godina (5). Oni mogu učinkovito spriječiti začeće dugi niz godina.

Bakreni uterini uložak (Cu – IUD) ispušta bakar koji uzrokuje upalnu reakciju čime se sprječava da spermiji dođu do jajne stanice (samim time onemogućava oplodnju) (5). Hormonska spirala oslobađa sintetski gestagenlevonorgestrel koji djeluje lokalno na sluznicu u maternici i stanjuje je (5).

### **1.2.4. Trajne metode**

Trajna metoda kontracepcije obuhvaća sterilizaciju (5). Ukoliko govorimo o metodi sterilizacije kod žena tzv. metoda „tubarne sterilizacije“ podrazumijevamo presijecanje ili podvezivanje jajovoda umećanjem ili prstena ili klipse (5). Ovakvim načinom direktno se sprječava ulazak jajašca nastalog procesom oplodnje u maternicu kao i sam prolaz spermija do jajovoda (5). Uloga medicinske sestre kao ravnopravnog člana tima odnosi se na psihološku pripremu pacijentice u vidu edukacije (1).

#### **Intervencije medicinske sestre:**

- odnose se na omogućavanje sigurne fizičke okoline i na neposrednu fizičku pomoć
- vođenje, motiviranje, omogućavanje socijalne podrške
- edukaciju same pacijentice
- evaluaciju naučenog (1).

Kada govorimo o procesu sterilizacije kod muškaraca prvenstveno mislimo na postupak vazektomije ( podvezivanje sjemenovoda) čime je onemogućeno otpuštanje spermija iz testisa (5). Prilikom ovakvog postupka moguća je pojava komplikacija u vidu krvarenja i infekcije. Medicinska sestra ima neizostavnu ulogu u sprječavanju komplikacija (1).

### **Intervencije medicinske sestre kod postupka vazektomije:**

- kontrola mokraćnih putova
- omogućavanje sigurne fizičke okoline i neposredne fizičke pomoći
- vođenje, motiviranje, omogućavanje socijalne podrške
- prevencija mogućih komplikacija (nadzirati mjesto zahvata, kontrola vitalnih funkcija, previjanje mjesta operativnog zahvata)
- evaluiranje postignutog

### **Moguće sestrinske dijagnoze kod postupka vazektomije:**

VR za krvarenje u/s operativnog zahvata 2° vazektomija

VR za infekciju u/s operativnog zahvata 2° vazektomija (6).

## **2. CILJ RADA**

Cilj rada je prikazati važnost hormonske kontracepcije, primarno stavljajući naglasak na oralnu hormonsku kontracepciju. Također, u radu će biti opisani i pojašnjeni načini uporabe oralnih hormonskih kontraceptiva uzevši u obzir i nuspojave koje su posljedica primjene istih.

### **3. RASPRAVA**

Hormonski kontraceptivi uključuju upotrebu analoga estrogena i progestina za sprječavanje trudnoće (1). Učinak kontracepcije posredovan je negativnim povratnim informacijama na hipotalamusu, što u konačnici dovodi do smanjenog lučenja foliklostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) (7). Bez vala LH ovulacija se ne događa. Progestin također čini implantaciju manje vjerojatnom jer uzrokuje zgušnjavanje cervikalne sluzi, smanjenje pokretljivosti jajovoda i inhibiciju proligeracije endometrija (7).

Oralni kontraceptivi su najčešći oblik hormonske terapije.

#### **3.1. Oralna hormonska kontracepcija (OHK)**

Kada se govori o uporabi OHK važno je istaknuti da sama uporaba i doza ovise o individualnim karakteristikama osobe (spol, tjelesna težina, dob, kontraindikacije, prijašnja iskustva, itd.), stoga je od iznimne važnosti dobro uzeta anamneza i konzultacija s liječnikom (7). Današnji OHK u odnosu na ranije primjenjivane sadrže u prosjeku pet puta nižu razinu hormona pa su tako rizici od primjene i nuspojave svedeni na najmanju moguću razinu. Svi preparati u svojoj osnovi sadrže kombinaciju estrogena i gestagena (7). Dokazano je da su kontracepcijski preparati češće korišteni u zemljama gdje je njihova dostupnost veća. Stopa korištenja modernih metoda kontrole rađanja u Hrvatskoj daleko je niža u odnosu na korištenje istih u razvijenim zemljama (7). Zemlje u razvoju imaju nisku stopu korištenja kontraceptiva, a kao osnovni razlog smatra se neznanje o reprodukciji i metodama kontracepcije, bilo od strane potencijalnog korisnika ili zdravstvenog djelatnika. U razvijenim zemljama oko dvadeset posto neplaniranih trudnoća nastaje zbog prestanka korištenja metode kontracepcije, uslijed nuspojava koje sredstva uzrokuju kao npr. nepravilno krvarenje, zadržavanje tekućine, mastalgije i promjene raspoloženja (7).

Prilikom izbora prikladnog hormonskog kontraceptiva u obzir se moraju uzeti profil metoda kontracepcije te profil same (potencijalne) korisnice. Pri odabiru profila metode kontracepcije, naglasak se stavlja na farmako – kemijske karakteristike uzevši u obzir rizike, nuspojave i kontraindikacije samoga preparata (7). Nužno je također analizirati i sam profil pacijentice pa se tako pri analizi u obzir uzimaju subjektivni parametri (želje pacijentice, psihološko stanje) te objektivni parametri (dob, prijašnja iskustva, obiteljska anamneza) (7).

Također pri determinaciji prikladnog kontracepcijskog sredstva od same pacijentice je potrebno prikupiti podatke vezane za menstrualni ciklus – obilnost krvarenja, prisutnost bolova, trajanje ciklusa, itd (8). Pri prikupljanju podataka od same pacijentice važnu ulogu ima medicinska sestra koja prilikom neformalnog razgovora uočava važnost pojedinih podataka i uzima sestrinsku anamnezu koja pomaže liječniku pri postavljanju dijagnoze i odabiru prikladne terapije (7).

OHK ima tendenciju djelovanja centralno i periferno na živčani sustav. Kod centralnog učinka prevenira se ovulacija na razini hipotalamusa i hipofize tako što se inhibira sekrecija gonadotropina (9). Uloga progestina je smanjivanje frekvencije izlučivanja spolnog hormona iz hipotalamusa utječući tako na smanjenje odgovora hipofize što posljedično dovodi do smanjenog izlučivanja LH (9). Periferni učinak posljedično dovodi do atrofiranja endometrija, promjeni gustoće cervikalne sluzi, motilitetu uterusa kao i promjeni funkcije jajnika (9). Također, učinak na promjenu cervikalne sluzi, endometrija, motilitet uterusa i funkciju jajovoda ima i gestagenska komponenta (9). Posljedično dolazi do stvaranja atrofičnog endometrija koji nije pogodan za implantaciju. Ukoliko se kombinirana pilula (o kojoj je riječ u slijedećem poglavlju) koristi duže vrijeme dolazi do progresivnog stanjivanja endometrija te on na koncu postaje i atrofičan (9). Oskudnija i manje bolna krvarenja mogu biti posljedica smanjenog lučenja uterotonika i vazoaktivnih prostaglandina te pojačane reprodukcije vaskularizacije. Smanjenim stvaranjem glikogena u žlijezdama smanjuje se i sama energija koja je potrebna blastocisti za preživljavanje (9).



## **3.2. Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK)**

Svaka kombinirana hormonska kontracepcija u osnovici je spoj sintetskih i/ili prirodnih estrogena i progestina (1). Oba imaju neizostavnu ulogu pa tako estrogenska sastavnica sprječava odabir, rast i maturaciju dominantnog folikula na razini hipofize tako što sprječava sekreciju folikulostimulirajućeg hormona (FSH) (7). Također pomaže u stabilizaciji endometrija čime su nepravilna krvarenja svedena na minimum.

Kombinirani hormonski kontraceptivi dostupni su više od pedesetak godina na tržištu te se pretpostavlja da više od sto milijuna žena diljem svijeta koristi upravo ovaj tip kontraceptiva, a u zapadnoj Europi i Sjedinjenim Američkim Državama približno osamdeset posto žena u plodnoj dobi (4). Tijekom idealne uporabe KHK, nudi se dobra zaštita od neželjenih trudnoća, međutim kod nekih pacijentica postoji povećan rizik od venske tromboembolije, ali i arterijske tromboze i nekoliko vrsta karcinoma (procjene rizika su niske) (7). KHK su glavna opcija liječenja žena koje pate od obilnih menstrualnih krvarenja i dismenoreje kao i hirutizma i vulgarnih akni (7). Neto učinak dodatnih djelovanja uporabe KHK na zdravlje može biti pozitivan, odnosno izazvati produljenje očekivanog životnog tijeka.

### **3.2.1. Povijest KHK**

Oralna kontracepcijska tableta, „pilula“ uvedena je početkom 1960 – ih i značaj ovog izuma se ne može procijeniti (10). Po prvi put u povijesti žena je imala mogućnost kontrolirati vlastitu plodnost.

Engleski časopis “The Economist” opisao je pilulu kao jedno od sedam čuda modernog svijeta, odnosno kao jedan izum na koji će se povjesničari tisuću godina u budućnost okrenuti i reći „to je definiralo dvadeseto stoljeće“ (10). Ubrzo nakon uvođenja pilule, ogroman broj žena je postalo korisnicima, međutim, s vremenom je postalo očito nekoliko zdravstvenih problema, ali bilo je dokaza o dodatnim zdravstvenim blagodatima. KHK su jedni od najčešće korištenih lijekova na recept na svijetu (10). KHK je otkrivena

više – manje slučajno. Tijekom prvog ispitivanja na ljudima, u Portoriku 1956. godine, početni progestinski proizvodi kontaminirani su mestranolom, sintetičkim estrogenom (11). Kada su se proizvodi pročistili i sadržaj estrogena smanjio, rezultiralo je probojnim krvarenjem i odlučeno je zadržati estrogen za kontrolu ciklusa čime je uspostavljen princip kombinirane oralne kontracepcije estrogen – progestin (11).

### **3.2.2. Estrogenska komponenta**

Etinil estradiol (EE) je sintetski estrogen koji većina preparata za OHK sadrže u svome sastavu (1). Metabolizacija EE se događa u jetri, u plazmi se veže za albumine, a u organizmu se vezuje za estrogenski receptor (1). Iz organizma izlazi izlučen u obliku fecesa ili mokraćom kao sulfat i glukoronid. Dakako, u procesu apsorpcije važno je naglasiti individualne varijacije. Pojavnost nuspojava i neželjenih učinaka neće biti ista u osoba različite životne dobi (7).

Estradiol (E2) je najmoćniji prirodni estrogen i glavni je estrogen koji luče jajnici. Međutim, E2 je niske učinkovitosti kada se daje oralno (12). Dodatak etinilne skupine također mijenja svojstva molekule što čini EE daleko moćnijim od E2 jer se EE ne veže na globulin koji veže spolni hormon te je otporan na enzimsku razgradnju od strane 17 – beta hidroksilaze i ima veći afinitet za estrogenski receptor (12). Glavna ozbiljna nuspojava upotrebe KHK, venska tromboembolija (VTE) povezana je s estrogenom komponentom (13). Stoga je doza estrogena kritično pitanje. Tijekom godina došlo je do uzastopnog smanjenja doze estrogena, a moderne tablete sadrže 15 do 30 $\mu$ g (mikrograma) EE (14).

Metabolizam EE značajno varira kako među pojedincima tako i unutar iste osobe (14). Najniže dozirani preparat sadrži dozu od 10  $\mu$ g i izašao je na tržište 2010. godine (15).

Od 1970 – ih se ulažu snažni naponi kako bi se razvio KHK s estradiolom kao estrogenskom komponentom. Glavna prepreka bila je loša kvaliteta krvarenja (16). Međutim, čini se da je ovaj problem sada riješen na dva načina. Prvo, korištenjem četverofaznog režima s estradiolom i dienogestom (poluvrijeme od devet sati), a drugo uporabom estradiola u kombinaciji s nomegestrolacetatom, progestinom s označenim

dugim poluvijekom (četrdeset i šest sati). Ove formulacije minimiziraju rizik od probojnog krvarenja, ali način krvarenja razlikuje se od EE pilule jer će znatan broj korisnica biti amenoroičan (16).

Prednosti ultranisko doziranih kontraceptiva su prije svega smanjeni rizik od nastanka venske i arterijske tromboembolije. Također, neke studije pokazuju da smanjena doza estrogena u odnosu na standardnu dozu za posljedicu ima smanjeno pojavljivanje nuspojava kao što su napetost grudi, mučnina i retencija tekućine (17). Osim navedenih prednosti valja istaknuti i neke nedostatke preparata koji imaju djelovanje ultraniske vrijednosti pa tako oni preparati koji se primjenjuju u 21/7 režimu, a u svojoj sastavnici sadrže progestine starije generacije mogu slabije suprimirati FSH, što na koncu dovodi povećani rast folikula u *pill free* intervalu i tako je omogućeno nastajanje ovulacije (13). Ipak, zahvaljujući progestinskoj sastavnici ovi preparati imaju jednaku tendenciju učinkovitosti poput i preparata sa standardnom dozom estrogena (13).

S druge strane, kada se govori o ultranisko doziranim tabletama koje u svome sastavu sadrže progestine treće generacije, gdje se ističu desogestrel i gestoden, nastanak ovulacije izostaje (11). Također, ovulacija će izostati i kod preparata sa ultraniskom vrijednosti učinkovitosti skraćenog *pill free* intervala i načinom primjene 24/4 (13). Kod žena koje su koristile ultranisko dozirane preparate zamijećene su promjene u menstrualnom ciklusu. Moguća je pojava točkastog i nepravilnog krvarenja posebno u prvim mjesecima primjene koja se postupno smanjuju i u konačnici nestaju (13). Javlja se i hipomenoreja kao i amenoreja.

Primjena KHK može dovesti i do suhoće rodnice i do onemogućavanja postizanja vršne koštane mase kod adolescenata. Međutim, dokazano je da kontraceptivi standardne doze EE i ultranisko dozirani kontraceptivi se ne razlikuju u svome djelovanju na gustoću kosti neovisno o dobi pacijentice (17). Profil žena kojima se preporučuje korištenje ultranisko doziranih preparata su one koje imaju povišene rizike za ishemiju srčanog mišićja koji ne predstavljaju kontraindikaciju za korištenje KHK, a to su žene koje puše (17). Također, preparati su preporučljivi za korištenje i onim ženama u kojih se za vrijeme primjene aktivnih tableta od 30 µg pojavljuju nuspojave vezane za estrogensku sastavnicu (mučnina, napetost dojki, glavobolja, retncija tekućine, itd) (15).

Važno je naglasiti odnos EE i drugih lijekova gdje je moguća promjena koncentracije EE u serumu. Ukoliko u serumu nastupi smanjivanje doze EE može doći do učestalog probojnog krvarenja i smanjenja samog kontracepcijskog učinka (15). Lijekovi koji smanjuju koncentraciju EE u serumu su svi lijekovi koji povećavaju gastrointestinalnu peristaltiku ili mijenjaju upijanje hranjivih tvari; rifampicin, rifabutin, barbiturati, antiepileptici, inhibitori proteaze, određeni antibiotici (ampicilin, tetraciklin). Kada se istodobno primjenjuju neki od ovih lijekova i OHK tijekom liječenja i prvih sedam dana nakon toga treba primjenjivati dodatne mjere mehaničke kontracepcije (17). Isto tako treba naglasiti lijekove koji dovode do povećanja koncentracije EE u serumu, a to su: paracetamol i tvari koje inhibiraju mikrosomne enzime u jetri (indinavir, troleandomicin) (17).

### **3.2.3. Progestinska komponenta**

Progesteron ima nisku bioaktivnost i nisku oralnu snagu. Godine 1951. Carl Djerassi i njegovi suradnici pokazali su da je uklanjanje 19 – ugljika iz etersterona u norentidron promijenilo glavni hormonalni učinak androgena u učinak progestacijskog sredstva (18).

Skupina gestagena izvedene iz testosterona su prema tome označene kao 19 – nor – testosteroni, a označavaju nedostajeći 19 – ugljik. Međutim, androgena svojstva ovih spojeva nisu u potpunosti eliminirala, a ponekad mogu ostati klinički značajna (18). Tijekom godina razvijani su novi progestini kako bi se umanjili androgeni učinci. Sada su dostupni „novi članovi obitelji“ 19 – nor – testosterona, kao i progestogeni izvedeni iz spiro-laktona i progesterona (12). Kada se govori o sintetskim progestinima koji su jedna od sastavnica tableta za OHK treba naglasiti da su oni izvedeni iz testosterona, progesterona ili spironolaktona. Pri klasifikaciji progestina u obzir se uzima njihova struktura i bazična farmakologija, a pogrešno je klasificirati ih prema vremenu izlaska na tržište (prva, druga, treća) generacija (12). Sintetski progesteroni, osim što imaju afinitet vezivanja za progesteronski receptor, pokazuju afinitet i za vezivanja na druge steroidne receptore tako ovisno o interakciji vezivanja na receptor može se ocijeniti učinak progestina. Ukoliko se

pokaže veći afinitet za vezivanje na androgene receptore kao posljedice se očituju stvaranje akni i specifičan učinak na lipoproteine (17).

Drospirenon (DRSP) je prvi predstavnik skupine „novih progestina“, a predstavlja derivat spironolaktona te ima antimineralnokortikoidna i antiandrogena svojstva (18). Zahvaljujući antimineralokortikoidnom svojstvu u stimulaciji renin – angiotenzin – aldosteronskog sustava pokazuje dobre učinke pri suprostavljanju estrogenu. U kombinaciji s EE dovodi do blagog smanjenja tjelesne težine i krvnog tlaka blokirajući vezanje aldosterona na mineralokortikoidni receptor (18). Kada se govori o načinu primjene, DRSP se koristi u „pilulama“ gdje je sadržaj DRSP u dozi od 3 µg ili u pilulama koje sadrže 30 µg EE te se primjenjuju u režimu 21/7 za razliku od onih pilula koje sadrže 20 µg EE i primjenjuju se u režimu 21/7 ili 24/4 (18). Kod ovog ultraniskog OHK postoje tri indikacije za primjenu: kontracepcija, liječenje akni i prevencija disforičnog poremećaja (PMDD) (19).

Dienogest (DNG) je derivat 19 – C progestina koji ne sadrži etilnu skupinu pa nema androgeno nego antiandrogeno djelovanje. DNG je idealan za primjenu kod žena s hiperandrogenim stigmama, a zahvaljujući antiestrogenskom učinku prikladan je i u terapiji endometrioze (19).

Nomegestrol acetat (NOMAC) je visoko selektivan progestin koji nema afinitet vezivanja za androgene i glukokortikoidne receptore. Pokazuje neutralan učinak na hemostazu, lipide i metabolizam ugljikohidrata (20).

#### **3.2.4. Sastav i način uporabe**

Tradicionalni KHK se sastoji od dvadeset jedne aktivne tablete s istom dozom estrogena/progestina, tj. monofazne tablete nakon kojih slijedi sedmodnevni interval bez tableta, takozvane 21/7 (17). Međutim, rezultat su samo blagi metabolički učinci sumnjive kliničke važnosti, a čini se da trofazne tablete nemaju neke veće prednosti u usporedbi s monofaznim režimima (17). S druge strane, različiti sadržaji u različitim tabletama mogu uzrokovati probleme pacijentici kada su npr. u pitanju propuštene tablete.

Tijekom 21. stoljeća očit je trend napuštanja režima 21/7 u korist monofaznog režima 24/4 (21). To je posljedica želje za održavanjem kontrole krvarenja i suzbijanja funkcije jajnika unatoč nižim dozama pilule. Podatci pokazuju da režim 24/4 daje pojačanu supresiju jajnika s manjim rastom folikula i posljedično blagom, ali značajno većom učinkovitošću (21). Štoviše čini se da režim 24/4 smanjuje menstrualni gubitak krvi i umanjuje simptome povezane s ciklusom poput glavobolje, nadudosti i osjetljivosti dojke (17) (19).

KHK također je dostupna u obliku flastera (EE/norelgestromin), vaginalnog prstena (EE/etonogestrel) i u obliku injekcija. Jedan se flaster koristi jedan tjedan, prsten se treba koristiti dvadeset i jedan dan, a nakon njega slijedi sedmodnevni interval bez prstena. Kombinirane hormonske injekcije daju se jednom mjesečno (19).

### **3.2.5. Interakcija lijekova, učinkovitost i sigurnost hormonskih kontraceptiva kod HIV pozitivnih žena**

Za poboljšanje reproduktivnog zdravlja nešto više od sedamnaest milijuna žena koje su pozitivne na HIV od iznimne je važnosti uključiti hormonske kontraceptive kao terapiju (22). Kod ovih žena prevencija neplanirane trudnoće direktno za sobom nosi i smanjenje smrtnosti majki i djece te perinatalni prijenos HIV – a. Antiretrovirusna terapija (ART) za posljedicu ima smanjenje morbiditeta i smrtnosti pacijentica te smanjenje prijenosa virusa među partnerima, kao i smanjenje prijenosa virusa sa majke na dijete (22).

Kod HIV pozitivnih žena unatoč brojnim prednostima hormonskih kontraceptiva postoje i prepreke prilikom korištenja ove metode planiranja obitelji. Postoji mogućnost raznih interakcija između ART lijekova i hormonskih kontraceptiva što uvelike može smanjiti učinkovitost terapije (22). Također, postoji zabrinutost za mogućnost progresije bolesti ako se terapija kombinira s hormonskim kontraceptivima, kao i rizik od prenošenja HIV – a na muškarca. S obzirom da se metabolički putovi hormonskih kontraceptiva i ART pripravaka preklapaju, postoji mogućnost da istodobna primjena može utjecati na

koncentraciju hormona u krvotoku s mogućim neželjenim posljedicama uslijed prevelike ili premale koncentracije hormona (22).

### **3.3. Profil pacijentica**

Prilikom prikupljanja podataka, medicinska sestra može zapaziti bitne činjenice koje bi uputile liječnika na procjenu ima li pacijentica apsolutne ili relativne kontraindikacije za korištenje KHK (23). Također, mogućnost nuspojava mogla bi biti svedena na minimalnu razinu. Smatra se da je OHK najprikladnija metoda liječenja za žene koje su zdrave i nemaju nikavih zdravstvenih tegoba (23). Nadalje treba prikupiti podatke o terapiji koju pacijentica prima zbog toga što neki lijekovi mogu utjecati na metabolizam OHK te tako direktno dovesti do smanjenja njihovog potpunog učinka (23).

#### **3.3.1. Dob pacijentice**

Dob pacijentice jedan je od objektivnijih parametara o kojemu ovisi izbor kontracepcije. Preparati s ultraniskom vrijednosti djelovanja se uvijek primjenjuju ili kod adolescentica ili kod pacijentica starijih od trideset i pet godina koje ne puše i nemaju rizike od bolesti srčanog mišićja (24). Sama pojava manjeg rizika od nastanka venske tromboze kao i općenitih nuspojava povezana je s preparatim s ultraniskom vrijednosti djelovanja – upravo je to jedan od razloga zašto se ovi preparati pripisuju pacijenticama u adolescentskoj dobi. Adolescentice su osjetljivije i podložnije težem podnošenju raznih nuspojava u odnosu na žene u zreloj dobi (24). Isto tako ovi će preparati biti indicirani i kod žena koje su prošle trideset i petu godinu života zbog većeg rizika od nastanka bolesti srčanog mišićja. Za razliku od njih, OHK će biti kontraindicirani kod žena koje su navršile trideset i pet godina života, ali je iz anamneze utvrđen osobni rizik u vidu pušenja pa će se takvim ženama na korištenje preporučiti oralni kontraceptivi s progesteronom, intrauterini sustav s levonorgestrelom ili bakrena spirala (24).

### 3.3.2. Fizičke karakteristike pacijentice

Jedna od najčešćih nuspojava primjene KHK je povećanje tjelesne težine i androidna distribucija masti. Kod kontraceptiva s ultraniskom vrijednosti djelovanja koji nemaju androgene progestine ove nuspojave izostaju, stoga su oni indicirani kod žena čiji je indeks tjelesne mase veći od 25 (25).

Kada se govori o pojavnosti akni kod pacijentica, u prvom redu se moraju spomenuti androgeni koji povećavaju proizvodnju sebuma, što za posljedicu ima folikularnu hiperkeratozu. Ovisno o tome koliko je pilosebaceozna jedinica osjetljiva na androgene toliko će izraženost akni biti naglašenija (25). Hirtutizam je pojava terminalnih dlaka u žena po muškom tipu. Kod kliničkog očitovanja hirtutizma mora se uzeti u obzir da upravo višak androgena može biti uzročnik ove pojave (25). Razlog tomu je sposobnost androgena da dovede do transformacije veloznih u terminalne dlake, kao što i pogoduju rastu terminalnih dlaka u androgen pogodnim područjima (25).

Podatak o obilnosti menstruacijskog krvarenja jedan je od relevantnih pokazatelja pri odabiru hormonskih kontraceptiva. Podatak se može dobiti od same pacijentice prilikom prikupljanja anamneze ili mjerenjem debljine endometrija u drugoj fazi ciklusa (26). Razlikuje se više menstruacijskih krvarenja pa tako žene kojima je debljina endometrija tanja od osam milimetara, između dvadesetog i dvadeset i petog dana ciklusa imaju oskudno menstruacijsko krvarenje (26). Za žene s oskudnim menstruacijskim krvarenjem najprikladnije je koristiti kontraceptive s EE u dozi od 30 µg. Ukoliko nakon prvog ciklusa započete terapije izostane krvarenje, nužno je što prije primijeniti tip progestina. Kod žena koje imaju obilna menstruacijska krvarenja izborom neadekvatne pilule može doći do tzv. točkastog krvarenja (eng. Spotting). Najbolji način započinjanja korištenja pilula je u razdoblju kada je završena deskvamacija endometrija, odnosno između prvog i petog dana ciklusa prvog mjeseca korištenja, čime se omogućuje djelovanje hormonskog kontraceptiva na sluznicu maternice već u proliferacijskoj fazi (26).

One žene koje u normalnom menstruacijskom ciklusu pred menstruaciju imaju napetost i bolnost dojki, preosjetljive su na estrogen. Zapaženo je da se glavobolje



pogoršavaju u *pill free* intervalu pa je takvim pacijenticama preporučeno korištenje kontraceptiva s kraćim *pill free* intervalom ili produljena kontracepcija (26). S druge strane, ženama koje su podložne predmenstrualnoj mučnini savjetuje se primjena kontraceptiva s ultraniskom dozom estrogena, te neutralnim gestagenom, a najbolje je pilule koristiti pred spavanje. Također, najvažnija značajka primjene OHK je smanjenje menstruacijskih bolova, a kod mnogih žena je uočena promjena psihe i raspoloženja tijekom menstruacijskog ciklusa pa tako mogu biti izraženi: depresija, anksioznost, razdražljivost, itd (26).

### **3.4. Kontrola pacijentica koje uzimaju OHK i postupak s nuspojavama**

Pacijentice koje su započele OHK obavezne su redovitu kontrolu provoditi za tri, šest i dvanaest mjeseci. Prilikom kontrole, pacijentici se mjeri krvni tlak, tjelesna težina, uključuje se u razgovor, a po potrebi obavljaju i laboratorijske pretrage (27). Laboratorijske pretrage su najčešće potrebne ukoliko su otprije utvrđeni mogući rizici ili su se pojavili tijekom terapije. Ako se ustanovi da primjena OHK pojačava neka rizična stanja kao što su hipertenzija, migrena, dislipidemija, korištenje iste odmah treba prekinuti (27). Kada navodimo nuspojave povezane s estrogenom u prvom redu trebamo istaknuti mučninu, povraćanje, blage i prolazne glavobolje, hipertenziju, bolnost dojki (27).

Nuspojave povezane s progesteronom su u vidu depresije, nepravilnog ciklusa krvarenja, rizik srčane ishemije, hirutizam, žutica kolestaze, pruritus te pojava akni (27).

#### **3.4.1. Postupak s probojnim krvarenjem**

Jedna od najčešćih pojava KHK i KOH su probojna krvarenja koja se javljaju uglavnom u prvim ciklusima korištenja (28). Uglavnom nastaju kada se relativno debela sluznica endometrija prilagođava na stanjivanje uzrokovano zastupljenošću progestinske komponente u piluli. Također, zahvaljujući progestinu, endometrij i njegove krvne žile postaju sve fragilniji i skloniji krvarenju (28). Mnoge žene smatraju da probojna krvarenja

predstavljaju smanjenu kontracepcijsku učinkovitost, što nije istina, stoga ih je važno educirati. Kada se uspoređuju kontraceptivi s ultraniskom vrijednosti djelovanja i kontraceptivi standardne doze, treba naglasiti da su probojna krvarenja češća pojava kod kontraceptiva s ultraniskom dozom djelovanja (28). Žene koje puše i žene koje su sklonije klamidijskim infekcijama imaju povećan rizik od probojnih krvarenja. Kod pojave probojnih krvarenja s vremenom trajanja duljim od tri mjeseca treba djelovati terapijski: ako se krvarenje javlja pred sam kraj pakiranja – preporučuje se prekid uzimanja, pravljenje stanke od sedam dana te prijelaz na novo pakiranje; ako se krvarenje pojavi zadnjih sedam do deset dana uzimanja pilule – pacijentici se preporučuje dodatno korištenje male doze progestina zadnjih sedam do deset primjene pilule; ako se krvarene javi prvih devet dana ciklusa treba uzeti u obzir dominaciju progestinske sastavnice – kod ovakvih krvarenja indicirano je koristiti kontraceptive sa standardnom dozom EE (28).

### **3.4.2. Postupak s amenorejom**

Dominacija progestinske sastavnice u primjeni OHK dovodi do atrofije endometrija te u konačnici i do amenoreje (28). Neophodno je educirati pacijenticu da amenoreja kao posljedica korištenja OHK nije štetna, ni stalna pojava te će se vrlo brzo nakon prestanka korištenja pilule menstruacijski ciklus stabilizirati. Studije su pokazale da se učestalost amenoreje nakon prestanka uzimanja hormonske terapije ne razlikuje od učestalosti amenoreje u općoj populaciji, a u oba slučaja ona je manja od jedan posto (29). U slučaju da je amenoreja prisutna i tri mjeseca nakon prekida hormonske terapije, liječnik mora obraditi pacijenticu kao i svaku drugu koja ima amenoreju (29).

### **3.4.3. Postupak sa smanjenjem spolne želje**

OHK, a posebno kontraceptivi s niskom dozom EE pogoduju slabijem lučenju žlijezde rodnice, smanjenju lubrikacije i dispareuniji, zbog toga što se u odnosu na kasnu

folikulinsku fazu menstruacije postiže niža razina estradiola (28). Također, je zapaženo da na smanjenje libida utjecaj imaju i neki androgeni progestini. Vaginalni lubrikanti ili kontraceptivi sa standardnom dozom EE daju se za preporuku ženama koje pokazuju simptome suhoće rodnice (29).

### **3.5. Rizici kod KHK**

#### **3.5.1. Venska tromboembolija (VTE) i arterijska tromboembolija (ATE)**

Rizik od nastanka venske tromboembolije (VTE) i manje za arterijsku tromboemboliju (ATE) je prisutan samo za vrijeme korištenja OHK i nestaje u roku od tri mjeseca nakon prekida terapije (30). Kod primjene OHK postoji mali rizik za VTE, ali je klinički vrlo značajan, rizik za VTE je malo povišen uz dezogestrel i gestoden, pilule s 30 µg do 40 µg imaju veći rizik nego pilule s 15 µg do 20 µg EE, te pušenje povećava rizik (30). Potičući stečenu rezistenciju na aktivni protein C, estrogene imaju primarni učinak na protrombozu. Neki gestageni imaju mehanizam antikoagulativnog djelovanja tako što anti – estrogenim djelovanjem oponiraju estrogenima u prokoagulativnom učinku. Slabiji učinak gestagena dovodi do rasta ukupne estrogenske aktivnosti pilule (31). Sve je veći porast učestalosti VTE kao posljedice epigenetskih različitih čimbenika, a zahvaljujući preciznosti dijagnostike danas ih je sve lakše dijagnosticirati. Dvije osnovne podvrste VTE su duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE). Važno je istaknuti da je post – trombotički sindrom najozbiljnija komplikacija, a u pacijentica koje boluju od PE u jedan od dva posto slučajeva predstavlja i akutnu smrt (31). Čimbenici koji pogoduju nastanku DVT mogu biti inherentnog tipa (debljina, dob, operacije, prijašnje VTE, zloćudne bolesti, hormoni, trudnoća, bolesti srca, itd) i epigenetskog tipa. Sinergistički učinak rizičnih čimbenika povisuje rizik za VTE. Više od polovica nastanka VTE u osnovi ima genetsku sklonost (30). Kada se govori o dobi kao jednom od rizičnih čimbenika treba naglasiti da žene koje imaju ili su starije od četrdeset godina imaju dvostruko veći rizik za nastanak VTE u

odnosu na mlađe žene (31). Venskoj stazi pogoduje debljina, direktno povišujući protombotičke faktore i tako remeteći fibrinolizu (18). Također, i žene koje su mlađe dobi i ne primjenjuju pilule imaju veći rizik za VTE (31). Pacijentice sa sindromom policističnih jajnika imaju dodatan rizik za nastajanje VTE i ATE (31). Iako je danas sve preciznija dijagnostika i kriteriji za postavljanje dijagnoze, petnaest do dvadeset posto slučajeva DVT se dijagnosticira tek nakon što se utvrdi prisutnost PE (30). Iz navedenoga se zaključuje da su KHK kontraindicirane kod onih žena koje imaju čimbenike visokog rizika te one ne bi trebale primjenjivati ovu vrstu terapije (15).

### **3.5.2. Rizik od ishemije srčanog mišića i ishemičnog moždanog udara**

Povećani rizik od arterijske tromboze, odnosno od ishemije srčanog mišića i ishemijskog moždanog udara povezuje se s KHK (30). Međutim, visina rizika i učinci ovoga tipa terapije još nisu u potpunosti istraženi. Studije su pokazale da je rizik za nastanak ovih bolesti 1,6 puta veći kod žena koje su primjenjivale KHK u odnosu na one koje nisu (32). Najrizičnije su one pilule koje sadrže više od 50 µg estrogena, dok su one tablete koje sadrže levonorgestrel i 30 µg najsigurnije za uporabu (32). Također, potvrđeno je da KHK imaju rizik za povećano stvaranje ugruška u arteriji. Dokazano je da KHK povišuju razinu triglicerida, lipoproteinskog kolesterola i inzulina – a oni su jedni od najrizičnijih čimbenika u nastajanju ishemije srčanog mišića (32).

### **3.5.3. Rizik od migrene**

KHK zbog povećanja rizika od ishemičnog moždanog udara kontraindicirani su u žena koje imaju migrenu s aurom (33). Tablete koje sadrže 30 µg EE pomažu u sprječavanju menstrualnih migrena i smanjuju učestalost aure, dok tablete s ultraniskom dozom 10 µg do 15 µg EE smanjuju frekvenciju migrena što dovodi do smanjenja postotka moždanog udara (33). Kod žena s migrenom bez aure nije zamijećen rizik od ishemijskog moždanog udara uporabom KHK. Od ključne je važnosti odrediti vrstu migrene koja

uvelike pomaže pri procjeni sigurnosti upotrebe KHK (33). Potrebno je dodatno istražiti rizik hormonskih kontraceptiva, posebice kod žena s različitim podtipovima migrene, uključujući kombinirane i samoprogestinske preparate (33).

### **3.6. Rizici kod kontracepcijske terapije sa progestinskom sastavnicom (POC)**

#### **3.6.1. Učinci na težinu**

Za one žene koje ne trebaju ili ne mogu uzimati estrogen, prikladna su za korištenje ona sredstva koja sadrže samo progestin (POC) (34). Pod tim pojmom se obuhvaćaju injekcije, intrauterine kontracepcije, implantante i oralne kontraceptive. Sva navedena sredstva predstavljaju učinkovite metode u sprječavanju neželjene trudnoće (34). Međutim, zbog straha od debljanja kao jedne od mogućih nuspojava, mnoge žene se odlučuju na prekid korištenja kontracepcijskih tableta (33). Studije su pokazale da je prosječno povišenje težine u dobi od šest ili dvanaest mjeseci bilo manje od dva kilograma (34). S druge strane, povećanje težine u dobi od dvije do četiri godine je približno bilo dvostruko veće (34).

Zbog percepcije pacijentica o povećanju tjelesne težine nužno je provoditi odgovarajuće savjetovanje o tipičnom debljanju kako bi se smanjilo prekidanje korištenja ovih tipova kontraceptiva. Mnoge POC terapije imaju dugo djelovanje, jeftiniji su, i u konačnici pokazuju dobar učinak zaštite od neželjenih trudnoća (4). U studijama mineralne gustoće kosti koje su provedene u Sjedinjenim Američkim Državama, zabilježeno je da su žene koje su koristile depo medroksiprogesteron acetat (DMPA) sklonije dobivanju na težini nego li žene koje su koristile OHK u malim dozama. Debljanje je najčešća nuspojava korištenja DMPA preparata (34)

### **3.6.2. Predmenstrualni sindromi (PMS) i predmenstrualni disforični poremećaj (PMDD)**

Predmenstrualni poremećaji pogađaju u prosjeku dvanaest posto žena, te se klasificiraju kao dijagnoze koje obuhvaćaju predmenstrualni sindrom (PMS) i predmenstrualni disforični poremećaj (PMDD) te predstavljaju kombinaciju različitih psihičkih i fizičkih simptoma koji su najizraženiji tijekom luteinske faze, ali ubrzo nakon menstruacije prestaju (35). Naravno, važno je razlikovati PMS i PMDD, od ostalih duševnih smetnji i poremećaja. Cilj terapije je postići najviše moguće funkcionalno stanje pacijentice (35).

Kao prvi izbor terapije koriste se antidepresivi. Njihova primjena može biti ili kontinuirana ili je samo indicirana tijekom luteinske faze. Također, OHK i dodatci kalcija su mogući izbori terapije. Oko osamdeset posto žena tijekom luteinske faze izražava barem jedan fizički ili psihički simptom (35), ali bez značajnih oštećenja koja bi mogla narušiti kvalitetu života. Na simptome PMS – a ne utječu direktno dob, obrazovno postignuće ili status zaposlenosti.

Etiologija predmenstrualnih poremećaja nije do kraja istražena, a smatra se da cikličke promjene razine estrogena i progesterona direktno utječu na pojavnost simptoma (35). Natečenost i otekline su česta pojava u luteinskoj fazi te također mogu biti posljedica promjena ovih hormona na renin – angiotenzin – aldosteronski sustav.

Viša razina estrogena ili progesterona nije zabilježena kod žena koje imaju PMS u odnosu na opću populaciju. Od iznimne važnosti je utvrđivanje vremena kada su se pojavili simptomi PMS ili PMDD jer točna procjena vremena razlikuje patološka zbivanja od normalnih pojava (35). Stanja poput depresije ili anksioznog poremećaja mogu se pogoršati tijekom luteinske faze, no ako traju i tijekom menstruacijskog ciklusa ne povezuju se direktno sa PMS ili PMDD. Nadalje, migrena, hipotireoza i endometrijoza imaju tendenciju stvaranja simptoma sličnim onima u PMS – u stoga se na njih mora obratiti posebna pozornost (35). Da bi se sa sigurnošću isključila ostala događanja i dijagnoze, neophodno je provesti dijagnostička snimanja ili ispitivanja. Liječenje se

zasniva na ublažavanju psihičkih i fizičkih simptoma. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina prvi su izbor lijekova u SAD – u. Iako su to u prvom redu antipsihotici, pokazuju uspješnost liječenja poboljšavajući psihičke i fizičke simptome. Liječnici prije odabira terapije u obzir uzimaju toleranciju pacijentice na lijek i potencijalne reakcije koje su moguće pri samoj primjeni terapije (35).

### **3.6.3. Rizik od raka dojke**

Rak dojke je najčešći karcinom koji se javlja kod ženske populacije, a u prvom redu predstavlja hormonski ovisan karcinom, a upravo estrogen predstavlja primarni karcinogen u etiologiji ove bolesti (36). Kod benignih bolesti dojke, maternice ili jajnika, ženama se preporučuju tablete koje sadrže progesterin. U slučaju povezanosti OHK i nastanka raka dojke, naglasak se stavlja na uporabu KHK. Većina studija dokazuje da upotreba progesterina ne povećava rizik za obolijevanje od karcinoma dojke (36).

## **3.7. Utjecaj hormonske kontracepcije na muškarce**

Kada se govori o izboru kontracepcijskih metoda za muškarce u prvom redu se misli na muški kondom i vazektomiju (1). U razvoju hormonskih preparata koji pokazuju malo nuspojava ističu se oralni i transdermalni hormonski kontraceptivi (1). Za sada se smatra planiranje obitelji i dalje odgovornost žena. Muški hormonski kontraceptivi bi za muškarce predstavljali mogućnost kontrole vlastite plodnosti i odgovornosti za planiranje obitelji (37). Mehanizam kojim hormoni utječu na plodnost muškarca zasniiva se na suzbijanju LH i FSH s reverzibilnom inhibicijom funkcije testisa, tj. spermatogeneze i proizvodnje testosterona (37).

Testosteron je učinkovit u smanjenju koncentracije spermatozoida, no jači učinak supresije spermatogeneze postiže se kombinacijom testosterona i progesterina. Studije su pokazale da intramuskularna primjena TE smanjuje koncentraciju spermija na vrlo niske

razine (38). Cilj budućnosti je razvoj i komercijalizacija muške hormonske metode koja će i muškarcima omogućiti da se jednako kao i žene uključe u planiranje obitelji (38).

### **3.8. Hitna hormonska kontracepcija**

Hitna hormonska kontracepcija poznata pod nazivom „pilula za jutro poslije“ metoda je izbora ukoliko je nastupio nezaštićeni spolni odnos (1). Također, metoda je izbora i ukoliko je došlo do npr. puknuća kondoma, silovanja ili ekspozicije teratogenima. S druge strane, metoda nije učinkovita ukoliko je trudnoća već prisutna kod žene (1).

Yuzpe je prva zabilježena metoda primjene hitne kontracepcije, a sastoji se od dvije doze lijeka od kojih pak svaka doza sadrži 100 µg EE i 0,51 µg do 1 µg(39). Tablete su indicirane za ponovno uzimanje ako se povraćanje pojavi unutar dva sata ili dijareja unutar četiri sata od trenutka uzimanja, zbog velike mogućnosti neapsorpcije. Preporučuje se jedan sat prije uzimanja ove terapije uzeti i antiemetik (39).

Kod nas još uvijek ne postoji odobrenje od strane Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) da se ikoji oblik kombiniranog preparata (bilo estrogen ili gestagen) koristi u kontracepciji sa svrhom hitnog djelovanja(39).

U Hrvatskoj postoje dva preparata koja su registrirana i primjenjuju se kao metoda za hitnu kontracepciju: preparati koji u sastavu sadrže levonogestrel (sintetski gestagen) i nehormonski preparat s ulipristalacetatatskimsastavo(39). Tri su hitna kontraceptiva registrirana u Hrvatskoj uključujući i njihov sastav i način primjene. Prvi predstavnik je kontraceptiv „Vikela“ koji u sastavu sadrži 1,5 mg levonogestrela, a primjenjuje se unutar 12 do 72 sata od nezaštićenog snošaja ili zatajenja kontraceptivne metode (39). Drugi predstavnik je kontraceptiv „Escapelle“ koji je po svom sastavu i načinu primjene jednak preparatu „Vikela“. Naposljetku treći kontraceptiv „EllaOne“ je najpoznatija i najčešća metoda izbora kada su u pitanju hitni kontraceptivi. U sastavu sadrži 30 mg ulipristalacetata, a primjenjuje se unutar 120 sati (pet dana) od nezaštićenog snošaja ili zatajenja kontraceptivne metode (39). Oralni hitni kontraceptivi koji u sastavu sadrže levonogestrel za svrhu imaju sprečavanje ovulacije i oplodnje u predovulacijskoj fazi. Levonogestrel vrši



promjene endometrija što pojedinačno može otežati implantaciju, međutim, kada implantacija započne, gubi na svojoj djelotvornosti (39). Indiciran je za primjenu unutar dvanaest do sedamdeset i dva sata nakon nezaštićenog snošaja u jednokratnoj dozi od 1,5mg. Preporučuje se uzeti još jednu tabletu ukoliko dođe do povraćanja unutar tri sata nakon uzimanja tablete (39).

UPA nema visoki afinitet za estrogene ili mineralokortikoidne receptore, dok s druge strane pokazuje visoki afinitet prema glukokortikoidnim receptorima, kao i neznatni afinitet prema androgenim receptorima (40). Najveću djelotvornost, a ujedno i najbolju prednost, preparat pokazuje u periovulacijskom razdoblju nakon samog početka LG vala pa sve dok val ne postigne vršne koncentracije (40). Nadalje, najbolju kliničku djelotvornost pokazuje unutar sto dvadeset sati od nezaštićenog snošaja gdje je obuhvaćen i period preživljavanja spermija (40). Najčešće nuspojave su u vidu mučnine, boli u abdomenu, povraćanja, glavobolje, omaglice i dismenoreje. Do smanjenja koncentracije UPA u plazmi može doći istodobnom primjenom preparata i lijekova koji povisuju pH u želudcu kao što su inhibitori protonske pumpe, antacidi i antagonisti vodikovih receptora (40). UPA je prvi izbor u kontracepciji hitnog djelovanja jer pokazuje prednosti u odnosu na preparate koji sadrže levonogestrel.

### **3.9. Kompetencije medicinske sestre**

Medicinska sestra kao ravnopravni član medicinskog tima u okviru kompetencija ima neizostavnu ulogu u provedbi edukacije pri pravilnoj upotrebi kontracepcijskih sredstva (1). Sestra edukaciju mora prilagoditi pacijentu (pacijentici) s obzirom na dob, kognitivne sposobnosti, ekonomski i socijalni status (41). Sve više neželjenih trudnoća, maloljetničkih trudnoća, pobačaja i spolno prenosivih bolestiposljedica su nedovoljne edukacije. Sestra zajedno s liječnikom mora dati jasne, točne i valjane upute o pravilnoj primjeni kontracepcijskih sredstava (41). To je profesionalna i etička dužnost svakog medicinskog djelatnika. Putem formalnog i neformalnog intervjua sestra prikuplja podatke potrebne za anamnezu, nadalje procijenjuje razinu znanja pacijentice te postavlja jasan i vremenski

ograničen cilj. Na kraju evaluira sam proces (41). U edukaciju ako je potrebno može uključiti i obitelj koja će biti podrška pacijentici. Dobra i kvalitetna edukacija temelj je za svaki uspješno prevedeni postupak i sprječava pojavu neželjenih komplikacija i stanja. Sestra također treba biti podrška pacijentici, stvoriti s pacijenticom odnos povjerenja, uviđati promjene koje mogu nastati tijekom nekih stanja, sve sa svrhom što boljeg oporavka i prevencije bolesti. S edukacijom treba započeti u adolescentnoj dobi kako bi se maloljetničke neželjene trudnoće i spolno prenosive bolesti svele na minimum (41).

## 4. ZAKLJUČAK

OHK je jedna od najboljih metoda za zaštitu od neželjenih trudnoća. Zahvaljujući smanjivanju doze hormona u pilulama nuspojave su znatno manje prisutne, a sigurnost korištenja je sve izraženija. Osim zaštite od neželjenih trudnoća oralni kontraceptivi pokazuju dobro djelovanje na regulaciju menstruacijskog ciklusa i simptoma vezanih za ciklus (glavobolja, dimenoreja). U današnje vrijeme, kada je u HR korištenje modernih metoda znatno niže u odnosu na europsku ljestvicu, osim poželjnih kontracepcijskih dobiti bilo bi dobro u obzir uzeti i ostale nekontracepcijske dobiti, kako bi što više žena bez straha koristilo ovu metodu. U obzir se moraju uzeti i drugi lijekovi koji zajedno s primjenom kontraceptiva čine sinergistički učinak jer neki dovode do smanjenja djelotvornosti preparata, kao i određene nuspojave. Zaključno, može se reći da je dobra edukacija u adolescentnoj dobi dobra podloga za prevenciju neželjenih trudnoća, spolno prenosivih bolesti i u konačnici mortaliteta i morbiditeta kako kod djeteta tako i kod žene.

## 5. SAŽETAK

Oralna hormonska kontracepcija jedna je od najboljih reverzibilnih metoda zaštite od trudnoće. Sastoji se od kombinacije estrogena i progestagena ili samo progestagenskih oralnih pilula. Mnoga kontracepcijska sredstva osim kontracepcijskih dobrobiti imaju i nekontracepcijska poželjna svojstva (regulacija ciklusa, poboljšanje spolnih funkcija, glavobolje, itd). Smanjivanjem doze hormona tablete su postale uvelike sigurnije za korištenje, a nuspojave su se svele na minimalnu razinu. Odabir prikladne hormonske kontracepcije je individualiziran gdje u obzir uzimamo kako osobne želje korisnice tako i svojstva pojedinog lijeka. S obzirom na mogućnost nuspojava kod žena kod kojih su prisutni faktori rizika (kardiovaskulatorne smetnje, dob, pušenje), tablete će biti kontraindicirane. Edukacija o hormonskoj terapiji osobito je važna jer snižava rizik neželjenih komplikacija, neplaniranih trudnoća, mortaliteta i morbiditeta djeteta.

**Ključne riječi:** oralna hormonska kontracepcija; estrogen; progestagen; neželjena trudnoća

## 6. SUMMARY

Oral hormonal contraception is one of the most reversible methods of protection against pregnancy. It consists of a combination of estrogen and progestogen or just progestogen oral pills. Many contraceptives, in addition to contraceptive benefits, also have non – contraceptive desirable properties (regulation of the cycle, improvement of sexual functions, headaches, etc). By reducing the dose of the hormone, the tablets became much safer to use call mom and the side effects where reduced to minimum. The choice of appropriate hormonal contraception is individual taking in consideration personal wishes of patient as well as drug ingredients. Considering the possibility of side effects in women who have risk factors (cardiovascular disorder, age, smoking), the pill will be contraindicated. Hormonal therapy education is especially important due to lowering the risk of unwanted complications, unplanned pregnancies, mortality and morbidity of a child.

**Key words:** oral hormonal contraception; estrogen; progesterone; unplanned pregnancies

## 7. LITERATURA

1. World Health Organization [Internet]. Ženeva. c2020 [citirano 2020 listopad 10]. Family planning. Dostupno na: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs351/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs351/en/)
2. Kurjak A. Stanojević M i sur. Prvi koraci roditeljstva. Zagreb: Medicinska naklada. 2013.
3. Wardell D, Sanger M. Birth control's successful revolutionary. American journal of public health. 1980; 70 (7): 736–742. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6992603>
4. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. World Fertility and Family Planning 2020. New York. 2020. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: [https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/World\\_Fertility\\_and\\_Family\\_Planning\\_2020\\_Highlights.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/World_Fertility_and_Family_Planning_2020_Highlights.pdf)
5. Poliklinika Mazalin. Koje sve metode kontracepcije postoje? 2019 [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://poliklinika-mazalin.hr/blog/koje-sve-metode-kontracepcije-postoje/>
6. Fučkar G. Proces zdravstvene njege. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb. 1992.
7. Šimunić V i sur. Dobrobiti i rizici oralne hormonske kontracepcije. Zagreb: Foto Soft; 2008.
8. Skouby SO. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2004 Jun; 9 (2): 57-68. doi: 10.1080/13625180410001715681. Erratum in: Eur J Contracept Reprod Health Care. 2004 Sep; 9 (3): following table of contents. PMID: 15449817.
9. The Economist. Oral Contraceptives. The liberator. 1999; 18 (21) [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <http://www.economist.com/node/347484>
10. Turčić P. Kontracepcija. Hrvatska liječnička komora u suradnji s Bayern Health Care.[Internet]. [citirano 2020 listopad 10].

Dostupno na: [http://www.hljk.hr/Portals/0/Kontracepcija\\_etecaj-skripta%20final.pdf](http://www.hljk.hr/Portals/0/Kontracepcija_etecaj-skripta%20final.pdf)

11. Speroff L, Darney P. The history of contraception. A clinical guide for contraception. Philadelphia. 2011: 19 – 35. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: [https://books.google.hr/books/about/A\\_Clinical\\_Guide\\_for\\_Contraception.html?id=f5XJtYkiJ0YC&redir\\_esc=y](https://books.google.hr/books/about/A_Clinical_Guide_for_Contraception.html?id=f5XJtYkiJ0YC&redir_esc=y)

12. Sitruk – Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. Contraception. 2010;82 (5): 410-417. [citirano 2020 listopad 10].

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933114/>

13. Böttiger L, Boman G, Eklund G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease. Effects of lowering estrogen content. Lancet 24: 1097-1101. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(80\)91550-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(80)91550-0/fulltext)

14. Goldzieher J. Selected aspects of the pharmacokinetics and metabolism of ethinyl estrogens and their clinical implications. Am J Obstet Gynecol. 2009, Jul: 318-320. . [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2196804/>

15. Pavičić Baldani D, Šimunić V, Šprem Goldštajn M i sur. Novosti u kombiniranoj hormonskoj kontracepciji. Gynaecologia et perinatologia 2012; 4: 192-200.

16. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneepanichskul S, Melis G. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17  $\beta$  – oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care 16 2010; 430 – 443. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3233274/>

17. Barbosa IC, Filho CI, Faggion D Jr, Baracat EC. Prospective open – label non comparative study to assess cycle control, safety and acceptability of a new oral contraceptive containing gestodene 60 microg and ethinylestradiol 15 microg. Contraception. 2006; 73 (1): 30 – 33 [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371291/>

18. Djerassi C. The pill, Pygmy Chimps and degas`s Horse. Basic Books: New York, 1992.[citirano 2020 listopad 10].

19. Sulak P, Scow R, Preece C, Riggs M, Kuehl T. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol.* 2000; 261 – 266. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10674591/>
20. Sitruk – Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. *Contraception.* 2010; 82 (5); 410 – 417. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933114/>
21. Dinger J, Assmann A, Mohner S, Minh T. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest – and drospirenone – containing oral contraceptives. *Fam Plann Reprod Health.* 2010; 123 – 129. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20659364/>
22. Allali F, El Mansouri L, Abourazzak F. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and postmenopausal women. *BMC Womens Health.* 2009; 9 – 31. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19887010/>
23. Speroff L, Darney PD. *Clinical Guide for Contraception* 4th edition. Lippincott. Philadelphia. 2005. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://www.ovid.com/product-details.4889.html>
24. Lidegaard Q, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism. National follow – up study [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19679613/>
25. Stanchenfeld NS, Silva C, Keffle DI i sur. Effects of oral contraceptives on body fluid regulation. *J Appl Physiol.* 1999; 87; 1016 – 25. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10484572/>
26. Pavičić Baldani D, Skrgatić L, Bukvić Z, Trgovčić I. Association between hyperandrogenemia and acne and hirsutism severity in Croatian women with polycystic ovary syndrome. *Acta Dermatovenerol Croatica.* 2013; 21 (2); 105 – 12. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/256424367\\_Hyperandrogenemia\\_Association\\_with\\_Acne\\_and\\_Hirsutism\\_Severity\\_in\\_Croatian\\_Women\\_with\\_Polycystic\\_Ovary\\_Syndrome](https://www.researchgate.net/publication/256424367_Hyperandrogenemia_Association_with_Acne_and_Hirsutism_Severity_in_Croatian_Women_with_Polycystic_Ovary_Syndrome)



27. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2012; 98 (4); 1053 – 9. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22795636/>
28. Cianci A, de Leo V. Personalizzazione dei contraccettivi orali. *Minerva Ginecol*. 2007; 59; 15 – 25. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://www.minervamedica.it/it/riviste/minervaginecologica/articolo.php?cod=R09Y2007N04A0415>
29. Schramm G, Steffens D. A 12 – month evaluation of the CMA – nontaining oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti – androgenic properties. *Contraception*. 2003; 6; 305 – 312. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12684153/>
30. Tchaikovski S, Rosing J. Mechanism of estrogen – induced venous thromboembolism. *Thrombres*. 2010; 126; 5 – 11. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20163835/>
31. ESHRE Capri group. Venous thromboembolism in women. *Hum Rep Upt*. 2013. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://academic.oup.com/humupd/article/19/5/471/614569>
32. E. J. Roach R, Helmerhorst F, Lijfering W, Stijnen T, Algra A, M Dekkers O. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. 2015 Aug; 27 (8) [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26310586/>
33. H.Calhoun A, MD, FASH, Batur P. Combined hormonal contraceptives and migraine. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2017 Aug; 84 (8); 631 – 638. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://www.ccjm.org/content/84/8/631.abstract>
34. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 3rd edition. *Cephalgia*. 2013 Jul; 33 (9); 629 – 808. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771276/>

35. Ball MJ, Ashwell E, Gilmer MD. Progestagen only oral contraceptives: comparison of the metabolic effects of levonogestrel and norethisterone. *Contraception*. 1991; 44 (3); 223 – 33. [citirano 2020 listopad 10].

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK396196/>

36. O' Brien PM, Backstrom T, Brown C. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2011; 14 (1): 13 – 21. [citirano 2020 listopad 10].

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21225438/>

37. Ilani N, Swerdloff RS, Wang C. Male hormonal contraception: potential risks and benefits. *Rev EndocrMetab Disord*. 2011; 12; 107 – 17. [citirano 2020 listopad 10]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21547529/>

38. World Health Organization. Task force on methods for the regulation of male fertility. Contraceptive efficacy of testosterone – induced azoospermia in normal men. *Lancet*. 1990; 336; 955 – 959. . [citirano 2020 listopad 10].

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1977002/>

39. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, Mercincavage LM, Schackman BR, Sax PE. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *The Journal of infectious diseases*. 2006; 194(1); 11-9. [citirano 2020 listopad 10].

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16741877/>

40. McKeage K, Croxtall D. Ulipristal acetate. *Emergency Contraception drugs*. 2011; 71; 935 – 45. [citirano 2020 listopad 10].

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21568368/>

41. Šimunć V i sur. Kontracepcija i reprodukcijsko zdravlje. Zagreb. Medicinska naklada; 2002. [citirano 2020 listopad 10].

## 8. ŽIVOTOPIS

**Ime i prezime:** Klara Radica

**Datum i mjesto rođenja:** 24.03.1999. Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Sulimančeva 3, Split

**Elektronička pošta:** klara.radica@gmail.com

### **Obrazovanje:**

2013. – 2017. – Druga gimnazija, Split

2017. – 2020. – Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Smjer: Sestrinstvo

### **Kompetencije:**

Vozačka dozvola „B kategorija“

Rad na računalu: aktivno korištenje računala, poznavanje rada na MS Office paketu

Strani jezici: engleski i njemački jezik