

# Je li opravdan ponovni strah od hormonske kontracepcije?

Velimir Šimunić

Zavod za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

**SAŽETAK** Hormonska kontracepcija obuhvaća kombiniranu oralnu kontracepciju (KOK), progesteronske pilule (POP), dugotrajnu kontracepciju (implantati, depo), naljepke, vaginalne prstenove i uterini uložak koji oslobađa levonorgestrel (LNG-IUS). U svijetu je primjenjuje oko 120 milijuna žena. Znatno se najviše primjenjuje KOK koji neprestano bilježi napredak, kako u dozi estrogena, vrsti progestagena tako i načinu primjene. Pilule imaju visoku kontracepcijsku učinkovitost (99%) i brojne nekontracepcijske dobrobiti te se često primjenjuju primarno kao lijek. Estrogeni su neizostavni sastojak KOK-a, a oni su čimbenici rizika za venske tromboze (VTE). Neki progestageni sasvim blago i dodatno povisuju VTE-rizik estrogena. Apsolutni rizik za VTE, uz različite vrste pilula je 7 do 10 slučajeva na 10.000 žena/godišnje. Višekratno je dokazano da dugotrajno uzimanje pilula smanjuje rizik za kardiovaskularne bolesti i smrt. Diane 35 su pilule koje su primarno indicirane za liječenje hiperandrogenizma. One ne stvaraju znatno veće rizike od ostalih pilula. Moderna hitna kontracepcija nezamjenjiva je zaštita od neželjene trudnoće. Učinkovitost joj je visoka kad se primijeni 3 do 5 dana nakon rizičnoga snošaja. Hitna kontracepcija ne prijeći implantaciju ni trudnoću i nije abortivno sredstvo.

**KLJUČNE RIJEČI** akne; kontracepcija; kontracepcijska sredstva; postkoitalna kontracepcija; venska tromboza

Prije tri mjeseca (u veljači 2013. godine), direktor Agencije za sigurnost lijekova Francuske Dominique Maraninchi, objavio je da se zbog četiri smrtna slučaja u 25 godina primjene pilula Diane 35, taj lijek povlači s tržišta. Također, navodi se da je od 1987. godine 125 žena prijavilo ozbiljnije nuspojave, od kojih se 37 nije potpuno oporavilo. Od navedenih komplikacija bilo je 12 arterijskih tromboza i 113 venskih tromboza.

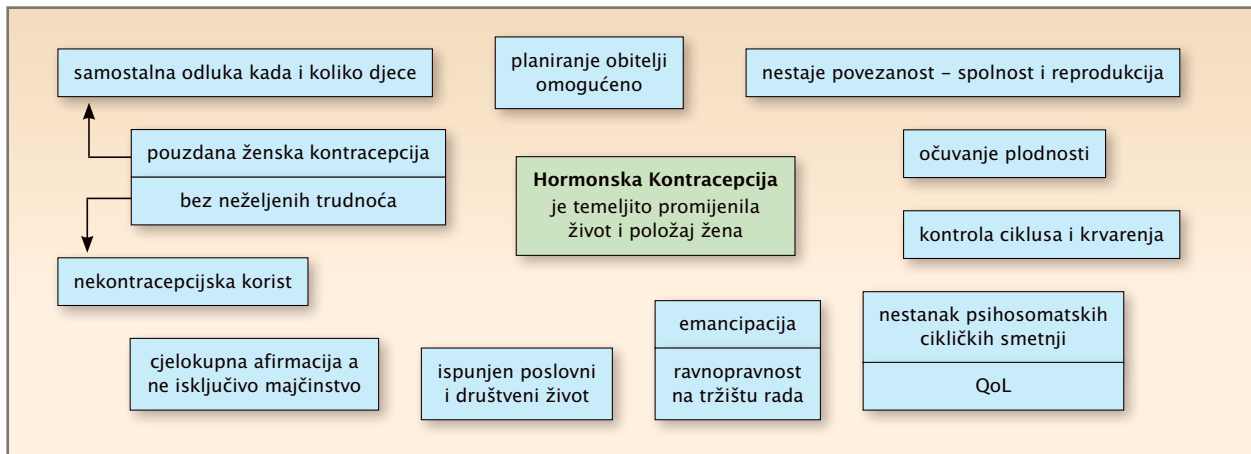
Ovaj vrlo neznanstveni prikaz objavljen je prvo medijima te se ponovni val straha od pilula brzo proširio. Svakih 5 do 10 godina takav se „pill scare“ pojavi katkad lokalno, a češće globalno. Posljedice su uvijek iste, pad primjene hormonske kontracepcije i porast učestalosti namjernih pobačaja, abortusa. Obično je svjetskoj znanosti potrebno nekoliko godina da reanalizama upozori na neutemeljenost i površnost takvih istraživanja, ali šteta je načinjena i vrlo će se sporo popravljati. Reanalize su utvrdile manjkavosti i krivo tumačenje rezultata i u istraživanjima koja su 1995. godine provedena pod pokroviteljstvom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

Kako je izostala znanstvena obrada povezanosti te vrste pilula s navedenim komplikacijama, Hrvatsko društvo za humanu reprodukciju Hrvatskoga liječničkog zbora u mogućnosti je dati samo primarnu analizu i mišljenje na temelju onoga što je objavljeno.

Što nedostaje u izvještaju Francuske agencije koji sugerira potpunu zabranu pilula Diane 35?

- Rezultate je prvo trebalo objaviti u znanstvenom i široko dostupnom medicinskom časopisu te na taj način potaknuti stručnu raspravu i razmjenu iskustava.
- Zaključke o tako teškoj optužbi trebalo je donijeti samo na temelju statističke obrade i:
  - usporedbe s istovjetnom populacijom žena koje u istom razdoblju nisu uzimale pilule
  - poznato je, naime, da i mlađe žene bez lijekova imaju poznati ili nepoznati rizik za kardiovaskularne bolesti
  - nije navedeno, ili je nepoznato koje su rizike za komplikacije uz pilule imale oboljele žene. Koji su uzroci četiriju smrti, dob umrlih? Jesu li te žene bile debele, pušile, zlorabile drogu? Jesu li bile zdrave i pod kontrolom liječnika?
  - analize razdoblja u kojemu je pojavnost komplikacija češća
  - analize koje bi pokazale da su objavljene komplikacije u skladu s očekivanom učestalošću ili ju znatno nadmašuju
  - analize imaju li i nove francuske pilule sličnu učestalost komplikacija
  - postoje li slični nalazi u drugim populacijama i zemljama.

SLIKA 1. Zašto je važna i nezamjenjiva hormonska kontracepcija?



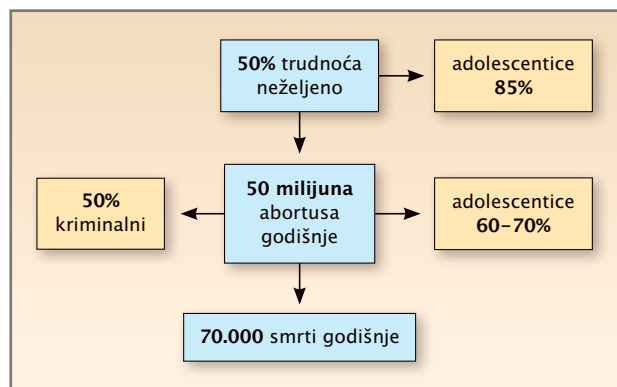
## VAŽNOST HORMONSKE KONTRACEPCIJE

Za dodatnu raspravu nužno je ponoviti nekoliko važnih spoznaja o hormonskoj kontracepciji. Hormonska kontracepcija, pilule, najčešće su kombinacija estrogena i progesteragena. Ostali oblici hormonske kontracepcije jesu samo progesteronske pilule (POP), hormonski naljepci, vaginalni hormonski prsten i intrauterini sustav s levonorgestrelom (LNG-IUS – Mirena). Učinkovitost pilula razlikuje se dozom estrogena i različitošću progesteragena. Takva kombinirana oralna kontracepcija (KOK) ima pouzdan kontracepcijski učinak (99%), omogućuje planiranje obitelji i štiti od neželjene trudnoće. Neželjene trudnoće posebno su česte u mladih žena i u svijetu se godišnje obavi 50 milijuna abortusa, od kojih gotovo polovina u nemedicinskim, kriminalnim uvjetima. To su razlozi za više od 70 tisuća smrti godišnje i više milijuna žena kojima su posljedice abortusa oštetile opće i reproduksijsko zdravlje. Oдавно je dokazano da je neprimjena pouzdane kontracepcije (<15% žena) udružena s visokom stopom abortusa. Zabranom pilula ili abortusa naglo se bilježi porast maternalnog mortaliteta. U zapadnim zemljama 30 do 40% žena reproduksijske dobi i 50 do 60% adolescentica koristi se pilulama.

U Hrvatskoj je lani 8% žena reproduksijske dobi uzimalo oralnu hormonsku kontracepciju (kombiniranu oralnu kontracepciju – KOK), a u mladih žena i adolescentica ta je učestalost oko 12%. Bilježi se, znači, pad primjenjivanja pilula u posljednjih nekoliko godina. Također, zabrinjava minimalna primjena hitne kontracepcije, jer navedene činjenice dovode žene u Hrvatskoj u sve veći rizik za neželjene trudnoće i namjerne abortuse. Analitičari istodobno upozoravaju da u uvjetima kakvi su u Republici Hrvatskoj (niska ukupna plodnost od 1,4 djeteta) potreba za pouzdanom kontracepcijom produljuje se na više od 20 godina. Današnja žena ima 9 puta više menstruacija (ovulacija) u životu, nego žena prije 100 godina.<sup>1-3</sup>

Učinak visoke primjene pilula i edukacije o reproduksijskom zdravlju, najbolje se vidi na primjeru nedavnih promjena u SAD-u. Porast primjene KOK-a od 19 na 30% u mladih žena, za 25% je smanjio uče-

SLIKA 2. Visoka učestalost neželjenih trudnoća i abortusa u svijetu



stalost abortusa.<sup>1</sup> Među mladim ženama zapada, vrlo je popularno istodobno korištenje pilula i prezervativa („double dutch“ metoda). Time se iskorištavaju povoljni učinci pilula i ostvaruje zaštita od spolno prenosivih bolesti (slika 1 i 2).

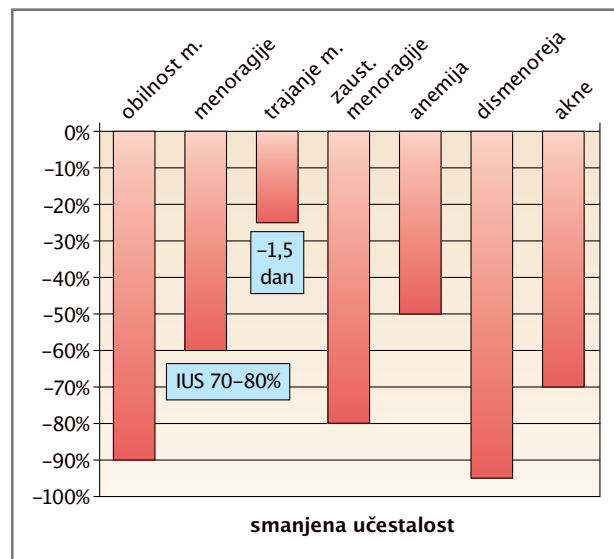
**Pilule imaju i nekontracepcijsku dobrobit.** Primjenjuju se kao lijek ili kao prevencija nekih bolesti (slike 3 i 4). Prosuđuje se da je u oko 30% korisnica, pilula primarno lijek. Korisni učinci kombiniranih pilula jesu:

- skraćuju trajanje i obilnost menstruacija, liječe krvarenja
- priječe anemiju
- liječe bolne menstruacije i PMS (premenstrualni sindrom)
- priječe izvanmaterničnu trudnoću i ciste jajnika
- usporuju rast endometrioze i mioma
- preveniraju zdjelične upale
- preveniraju rak crijeva, endometrija, jajnika
- liječe akne, seboreju, pojačanu dlakavost
- čuvaju reproduksijsko zdravlje – plodnost.

## O RIZICIMA PRIMJENE PILULA

Svaki lijek, pa tako i hormonska kontracepcija, ima rizik za korisnice, ali je on malen. Korist uvijek treba biti znatno veća od rizika. Prema SZO-u, rizik lijekova smatra se niskim ako iznosi oko 1%.

**SLIKA 3.** Terapijski učinci oralne hormonske kontracepcije – KOK-a



m - menstruacija

Valja istaknuti da su svi rizici pilula niži od onih što ih stvaraju normalna trudnoća, debljina ili abortus. Mlađa i zdrava žena ima minimalne ili nikakve rizike uz korištenje pilula. Zato stručna i detaljna obrada potencijalnih korisnica lako isključuje 10 do 15% žena koje nisu za pilule (kombinirane hormonske). Nedavno je i SZO objavio koje žene imaju kontraindikacije za estrogensko-progestagenske pilule:

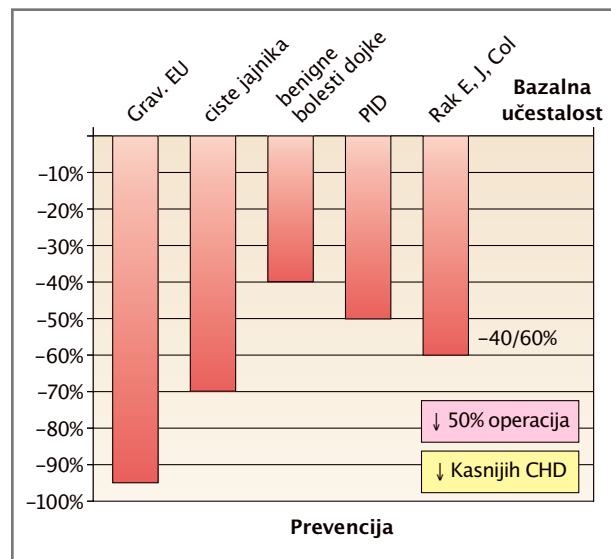
- obiteljska ili osobna sklonost trombozama (venske i arterijske)
- debljina
- migrene i pušenje duhana u žena starijih od 35 godina
- povišen krvni tlak >140/90
- zloraba droga
- uznapredovala šećerna bolest, bolesti jetre, rak, lupus
- nepokretnost, operacije, dugotrajna putovanja
- babinje, dojenje
- višestruki rizici.

Kad se iscrpnom anamnezom i obradom utvrde navedeni rizici (10 do 15% populacije), ili se rizici pojave tijekom primjene KOK-a, tada se te žene jednostavno isključuju iz terapije. To su žene koje spadaju u 4. i dijelom 3. kategoriju bolesnica prema SZO-u. Ekstremna je debljina kontraindikacija za pilule, koje u debelih žena imaju i slabiji kontracepcijski učinak. Naravno da rizici u nekih osoba mogu biti i skriveni pa ih pilule mogu dodatno povisiti.<sup>4,5</sup>

Žene s opisanim rizicima u pravilu mogu primjenjivati druge oblike hormonske kontracepcije, a koji nemaju kombinaciju estrogena i progesterona (KOK). To su samo progesteronske pilule (POP – *progesteron only pills*) i uterini uložak koji oslobađa levonorgestrel (LNG-IUS).

Oralna hormonska kontracepcija ne povisuje rizik za rak dojke.<sup>1,6,7</sup> Dugotrajno uzimanje pilula povisuje

**SLIKA 4.** Preventivni učinci oralne hormonske kontracepcije – KOK-a



EU - izvanmaternična trudnoća; PID - postojeća zdjelčna upalna bolest (*pelvic inflammatory disease*); E - endometrij; J - jajnik; Col - kolon; CHD - koronarna srčana bolest - *coronary heart disease*

rizik za rak materničnoga vrata, ali samo u žena pozitivnih na HPV.<sup>8</sup>

Od rizika KOK-a valja razlikovati nuspojave koje mogu biti povezane s vrstom i dozom estrogena i progestagena. Najčešća su probojna krvarenja (10 do 20% korisnica), posebno u prva 3 mjeseca uzimanja pilula niske doze. Pravilnim odabirom vrste KOK-a, promjenom pripravaka ili terapijskom intervencijom, učestalost nuspojava može se znatno umanjiti.

Osim nuspojava, suradljivost korisnica (*compliance*) bitno umanjuje neopravdani strah od debljanja i općeniti strah od pilula („*pill scare*“), koji se u valovima povremeno širi. Baš kao i „Yasmin-afeta“ u Hrvatskoj, i ovaj nedavni val s epicentrom u Francuskoj, koji se proširio globalno, Svjetska je znanost uniformno dokazala da pilule ne uzrokuju dodatno debljanje.<sup>1,3</sup> Neprestani porast debljine u žena ima druge uzroke.

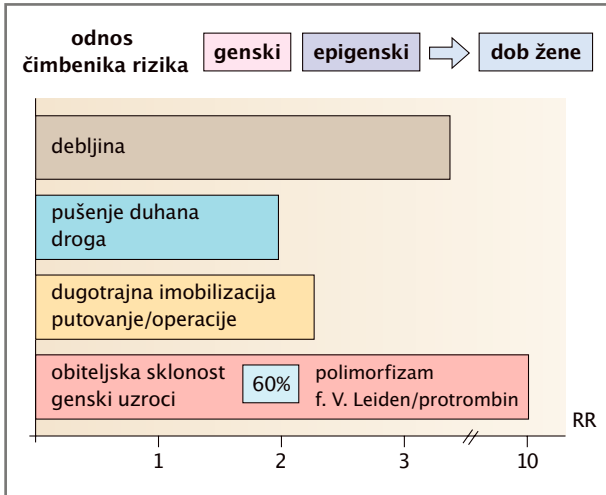
Valja podsjetiti da su psihosomatske smetnje najizraženije u tzv. „*pill free*“ razdoblju koje se nastoji skratiti produljenim uzimanjem aktivnih pilula. Za 30 do 40% žena sve je prihvatljiviji produljeni režim uzimanja pilula i dugotrajnije amenoreje.<sup>1</sup>

#### VENSKE I ARTERIJSKE TROMBOZE

U svim okolnostima povišeni estrogene u cirkulaciji povisuju rizik za venske tromboembolije (VTE). To se odnosi i na estrogene u hormonskoj kontracepciji. Neki progestageni u pilulama beznačajno i minimalno dodatno povisuju estrogenski rizik za VTE. To su progestageni 3. ili 4. generacije i ciproteron. Rasprava o razlikama pojedinih gestagena u riziku za VTE traje već 20 godina.<sup>1,9</sup>

Pri analizi rizika za vensku trombozu valja istaknuti da su snažni čimbenici rizika debljina, dob žene, puše-

SLIKA 5. Čimbenici rizika za venske tromboze



nje duhana, droga, nepokretnost, operacije, a najviše hereditarni uzroci trombofilija (slika 5).

Češći nasljedni poremećaji zgrušavanja jesu manjak antitrombina, proteina C ili proteina S, a stečeni je poremećaj antifosfolipidni sindrom koji može biti udružen s autoimunskim i upalnim bolestima. Što je više inherentnih čimbenika rizika, oni se uz pilule pojačavaju. Potvrda takve pojavnosti venskih tromboza prikazana je na slici 6.

Treba podsjetiti da se u populacijama zapadnoga svijeta učestalost debljine godišnje povećava za 2 do 3%, što slijedi i godišnji porast VTE-a od 1%. Danas su i drugačiji kriteriji i preciznija dijagnostika venskih tromboza. Manje od 20% dubinskovenskih tromboza može se komplicirati plućnom embolijom (PE), koja se i ne mora uvijek dokazati. Smrtnost od PE-a je 10–20%. Preciznim tehnikama (UZV, CT) utvrđeno je da se u općoj populaciji (bez lijekova) bilježi porast učestalosti dubinskovenske tromboze (1‰) i plućne embolije (0,3‰). To je usporedivo i s dodatnim rizikom uporabe pilula.<sup>1,10,11</sup>

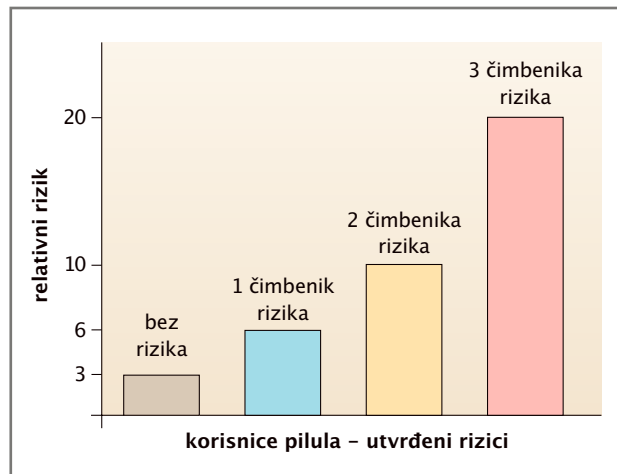
Godišnje se u Hrvatskoj dijagnosticira oko 3.500 VTE-a, od čega je manje od 500 plućnih embolija. Prošle je godine (2012.) u Klinici za plućne bolesti KBC-a Zagreb liječeno 100 bolesnika s PE-om, podjednako raspodijeljenih prema spolu. Prema dostupnim statistikama, učestalost venskih tromboza u populacijama SAD-a, EU-a i Hrvatske bila je između 8 i 18 slučajeva na 10.000 stanovnika (≈ 1 do 2‰). Dvostruko više u Europi nego u SAD-u. U 100.000 žena mlađih od 45 godina, godišnje se u općoj populaciji može očekivati:

- venske tromboze – 45 bolesnica
- plućne embolije – 10 bolesnica
- arterijske tromboze – 10 bolesnica.

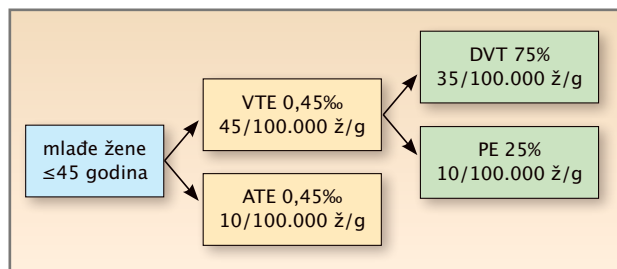
Razlike o učestalosti VTE-a u pojedinim populacijama tumače se razlikama u učestalosti genskih mutacija (f V. Leiden) i debljine.<sup>12-14</sup> U općoj populaciji žena mlađih od 45 godina bez lijekova, učestalost VTE-a je 0,5 do 1‰.<sup>13,14</sup>

Pilule s desorgestrelom, gestodenom, drospirenom i ciproteron-acetatom (III. i IV. generacija), sma-

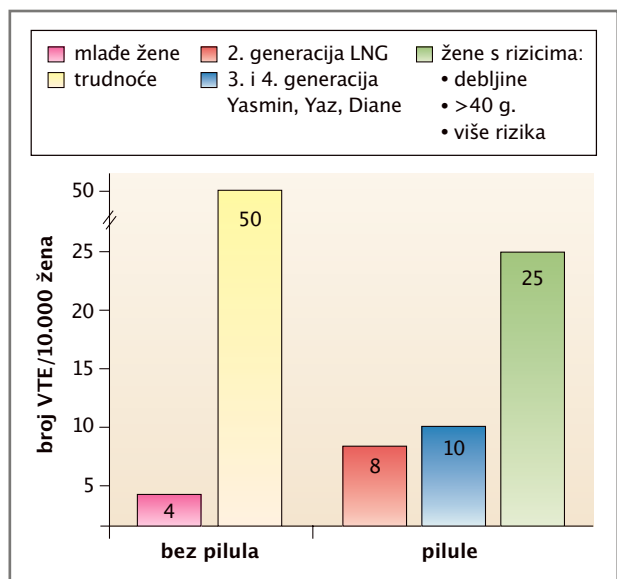
SLIKA 6. Razlike u riziku (relativni rizik) za venske tromboze uz uporabu pilula



SLIKA 7. Pojavnost venskih tromboembolija (VTE) i arterijskih tromboembolija (ATE) u općoj populaciji mlađih žena



SLIKA 8. Učestalost venskih tromboza u općoj populaciji i u korisnica pilula (broj slučajeva na 10.000 žena/godišnje)



\*LNG – levonorgestrel

traju se napretkom jer imaju bolji učinak na metaboličke pokazatelje i slab im je androgeni učinak. Prema svim novijim i kontroliranim studijama, one stvaraju statistički značajno viši rizik za venske tromboze (u odnosu na II. generaciju pilula), dodatno 1 do 2 žene na 10.000 korisnica godišnje, što iznosi najviše 0,2‰. Uz 3. i 4. generaciju pilula, tri je puta niži rizik za ATE (slika 7 i 8). Istodobno, drospirenon je nezamjenjiv u

svom antiandrogenom i psihotropnom učinku. Optimalan je za žene s povišenim krvnim tlakom i sklonošću edemima. Ciproteron je superioran u liječenju akni i pojačane dlakavosti.<sup>11,15</sup>

Usprkos navedenim činjenicama, već gotovo 20 godina traje znanstvena i neznanstvena rasprava o nižim rizicima pilula s levonorgestrelom (LNG) od KOK-a koji ima u sastavu progestagene 3. i 4. generacije (slika 9). Posebno su brojne usporedbe drospirenona (DRSP) i LNG-a u KOK-u, koje nisu uspjele dokazati posebno povišen rizik za VTE niti jednoga gestagena.<sup>1,9-11</sup>

**PILULE NISU SMRTONOSNE**

Rizik za moždani udar i infarkt miokarda vrlo je nizak u mlađih i zdravih žena. Povišenje tih rizika za 0,3 žene na 10.000 ž/g. može se očekivati samo onda kada se pilule neindicirano koriste uz pušenje duhana, korištenje droga, debljinu, visok tlak, dislipidemiju, teške migrene, antifosfolipidni sindrom i uz više kardiovaskularnih rizika.

Nedavno je objavljeno da samo u općoj populaciji, žena dobi 35-44 godine raste smrtnost od kardiovaskularnih bolesti (KVB).

Istinitost navedenih tvrdnji pokazuju dva nedavna istraživanja o smrtnosti uz pilule (slika 10).

Veliko istraživanje *Oral contraception study* na 46 tisuća žena praćenih i do 40 godina<sup>7</sup> utvrdilo je ukupnu smrtnost uz pilule (KOK) za 12% nižu od mortaliteta u općoj populaciji žena (tablica 1).

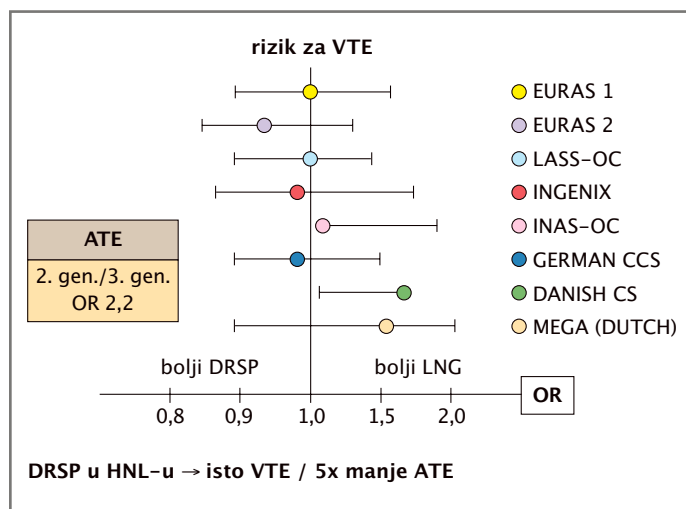
Brojna su istraživanja potvrdila da pilule s III. i IV. generacijom gestagena stvaraju dvostruko niži rizik za infarkt miokarda od druge generacije. Bivše korisnice hormonske kontracepcije imaju kasnije niži rizik za aterosklerozu i koronarnu srčanu bolest.<sup>1,3</sup>

**DIANE 35**

Diane 35 su pilule s kombinacijom 30 µg etinil-estradiola i 2 mg ciproteron-acetata (CPA), najsnažnijeg antiandrogena. Primjenjuju se u 21/7 režimu. U uporabi su od 1981. godine, u Francuskoj od 1987. godine, a u nas od 1995. godine. One su primarno lijek za seboreju, akne, pojačanu dlakavost i androgenu alopeciju. Imaju i kontracepcijski učinak, ali to nije glavna indikacija.

Antiandrogeni učinak Diane 35 temelji se na činjenicama da estrogen inhibira gonadotropne hormone

**SLIKA 9.** Značajnije i kontrolirane svjetske studije koje su uspoređivale drospirenon i levonorgestrel u riziku za pojavnost venskih tromboembolija (VTE) i arterijskih tromboembolija (ATE)



(posebno LH) i povisuje u jetri proizvedeni *sex hormone binding globulin* (SHBG). Ciproteron-acetat je gestagen s najsnažnijim antiandrogenim djelovanjem (slika 11). Inhibira androgene, njihove receptore i smanjuje aktivnost enzima 5α-reduktaze (konverzija testosterona u DHT).

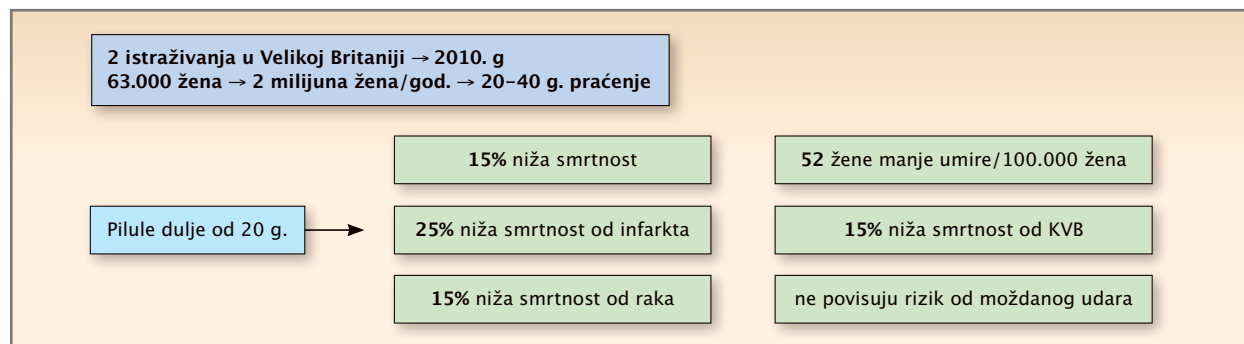
Hiperandrogenizam je najčešće pratilac sindroma policističnih jajnika. Povremeno ili dugotrajnije 60 do 80% mladih žena ima poteškoće sa seborejom i aknama, rjeđe s hirsutizmom.<sup>1,3,15</sup>

Pilule – KOK desetljećima su u prvoj liniji liječenja hiperandrogenizma (slika 12). Srednje i teže promjene

**TABLICA 1.** Ukupna smrtnost uz primjenu kombinirane oralne hormonske kontracepcije (KOK)

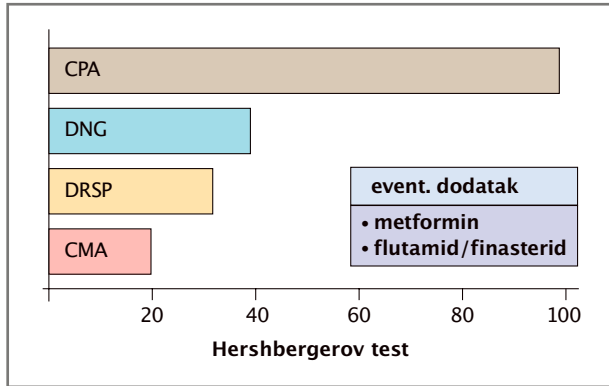
Smrtnost	RR (CI)
ukupna	0,88 (0,82–0,93)
rak	0,85 (0,78–0,93)
rak dojke	0,90 (0,74–1,08)
rak cerviksa	1,34 (0,74–2,44)
rak endometrija	0,43 (0,21–0,88)
rak jajnika	0,53 (0,38–0,72)

**SLIKA 10.** Uz pilule niži je rizik za KVB i smrt<sup>6,7</sup>



\*KVB = kardiovaskularne bolesti

SLIKA 11. Ciproteron-acetat je najsnažniji antiandrogen



CPA - ciproteron-acetat; DNG - dienogest; DRSP - drospirenon; CMA - klormadinon-acetat

(akne, dlakavost) liječe se isključivo KOK-om koji sadržava CPA (Diane 35). Učinkovitost KOK-a koji sadržava CPA u liječenju simptoma hiperandrogenizma prikazana je na slici 13. Akne nastaju nenormalnim učinkom androgena na produkciju loja, folikularnu hiperkeratozu, što pogoduje nastanku komedona i sekundarnoj upali. Ciproteron-acetat smanjuje produkciju loja.<sup>16</sup>

**Dosadašnji nalazi u rizicima.** Diane pilule su od 1981. godine u uporabi kao lijek za hiperandrogenizam i sindrom policističnih jajnika (PCOS), ali istodobno one su za te bolesnice i kontracepcija. Diane su za navedene indikacije registrirane u 135 zemalja svijeta i procjenjuje se da ih je u 30 godina primjenjivalo više od 30 milijuna žena, u trajanju od 3 do 4 godine. Posljednju godinu u svijetu je Diane 35 primjenjivalo 3,1 milijuna žena, uz prijavljenih 41 venskih tromboza. Smatra se da su te komplikacije bile barem dvostruko češće, ali nisu službeno prijavljene. Kao komplikacije, prijavljena su do sada tri smrtna slučaja u korisnicima Diane, ali nije sigurno jesu li te korisnice iz Francuske. Valja podsjetiti da je PCOS samostalan i snažan čimbenik rizika za VTE i ATE.

Nema dvojbe da Diane, kao i pilule druge vrste, povisuju rizik za venske tromboze, ali za manje od 1%, a za arterijske tromboze 0,2 na 10.000 ž/g. Stoga su očekivani rizici na 3,1 milijun korisnica (1 godina u svijetu) za 2 do 3 tisuće žena. Pilule s ciproteronom imaju niži rizik za arterijske tromboze (ATE) od hormonske kontracepcije s LNG.<sup>1,3</sup>

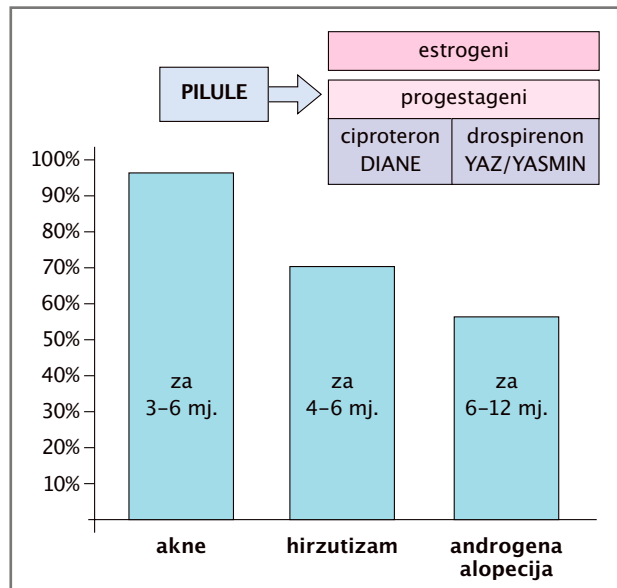
Razlozi za uočljiv nesklad između očekivane učestalosti komplikacija i onih koje se prijavljuju, jesu u brojnim subkliničkim, blažim i neprepoznanim trombozama. Također, i u drugačijim dijagnostičkim kriterijima u kontroliranim epidemiološkim studijama, koje referiraju znatno višu učestalost VTE-a.

Na slici 14 prikazana je povezanost Diane s VTE-om prema prijaviteljima agencija za lijekove.

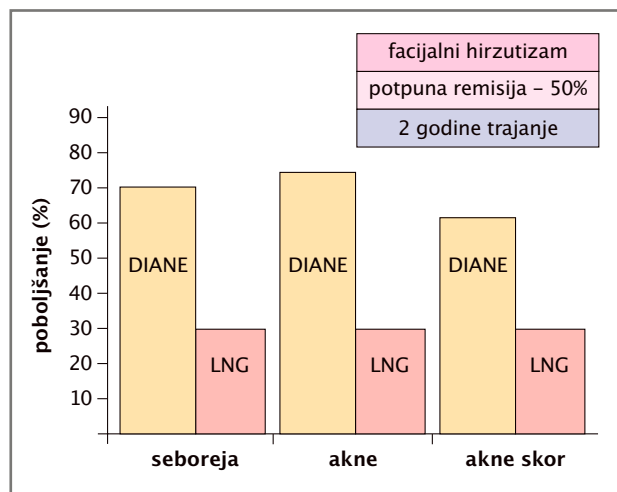
Iz navedenoga proizlazi da je u Francuskoj prijavljen apsolutni rizik za VTE od 2/100.000 žena /god., a za ATE za 0,2 žena koje su primjenjivale Diane na 100.000 ž/god.

Prema ovom prikazu učestalost venskih tromboza uz Diane znatno je niža od očekivane i dodatni je rizik za 2 do 20 žena na 100.000 bolesnica. Uzroke smrti nije

SLIKA 12. Učinkovitost antiandrogenih pilula na hiperandrogenizam



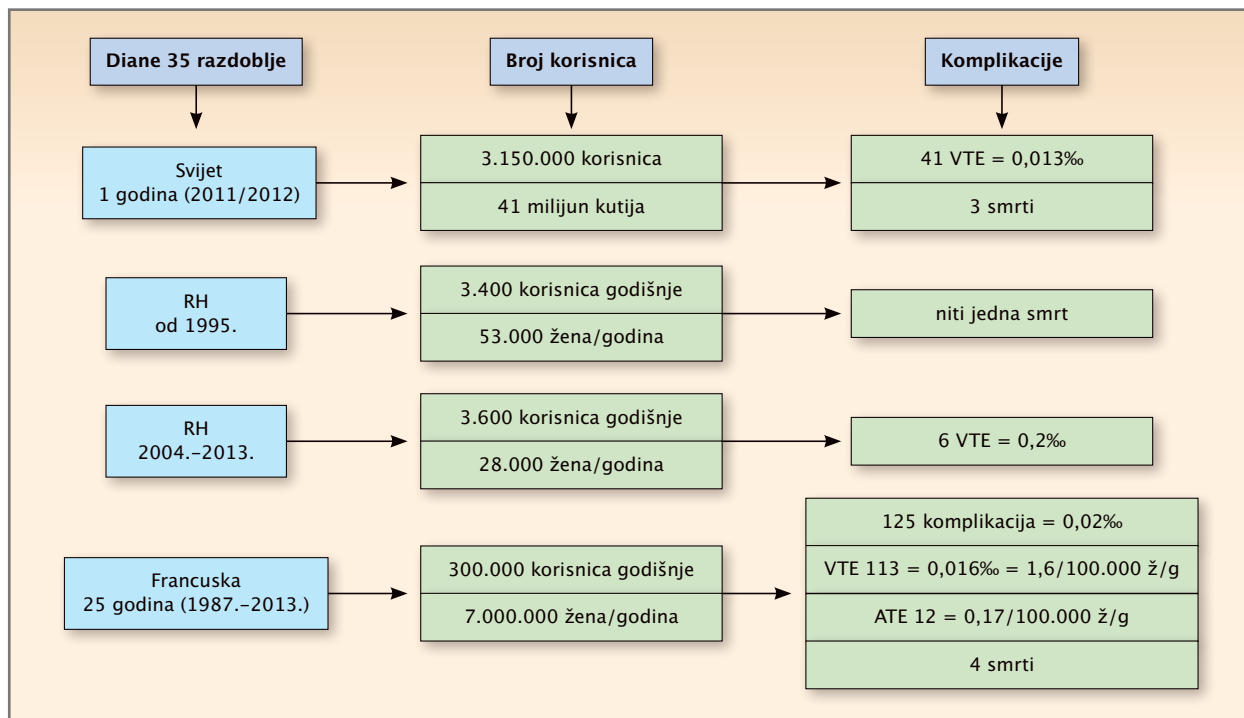
SLIKA 13. Diane 35 - poboljšanje za 6 mjeseci liječenja i usporedba s pilulama 2. generacije



moguće analizirati jer oni nigdje nisu ni objavljeni. Navodi o povezanosti s lijekom Diane nisu dovoljni, jer su umrle mogle imati niz rizika i višestruke razloge za smrt. Izostala je i usporedba s općom populacijom istih osoba, tj. koliko je VTE-a i smrti bilo u 7 milijuna žena iste dobi koje nisu primjenjivale hormonsku kontracepciju. Nedvojbeno je da su svi rizici niži od očekivanih.

Pilule su jedan od najistraživanijih pripravaka u povijesti medicine. Višekratno je dokazano da preuveličani nalazi komplikacija nastaju zbog neizbježnih preklapanja rizika, usporedbe nesukladnih populacija i činjenice da na novu vrstu pilula prelaze one žene koje su bolesnije i nezadovoljne bivšom kontracepcijom (*preferential prescribing* i *healthy user bias*). Valja ponoviti da su hiperandrogenizam, inzulinska rezistencija i PCOS samostalni rizici za aterosklerozu i kardiovaskularne bolesti. Također, te su žene u 60-70% debele ili vrlo debele, što dodatno povisuje rizike u općoj populaciji žena, a posebno uz KOK.

SLIKA 14. Prijavljene komplikacije uz Diane 35



#### O HITNOJ KONTRACENCIJI

Hitna kontracepcija (HK) metoda je sprječavanja neplanirane trudnoće koja se primjenjuje nakon nezaštićenog snošaja, a prije implantacije. Ona znatno smanjuje rizik trudnoće i označuje drugu priliku za planiranje obitelji nakon snošaja. Smatra se da za 40 do 50% mogu umanjiti učestalost abortusa.

U svjetskoj praksi u indikaciji za HK primjenjivali su se estrogene, kombinacije estrogena i gestagena (tzv. Yuzpe-metoda), danazol, mifepistron, levonorgestrel, ulipristal-acetat i maternični bakreni uložak. Antagonist progesteronskih receptora mifepistron je kao hitni kontraceptiv dostupan samo u Kini, Rusiji, i Vijetnamu. Primjena materničnog uložka u indikaciji hitne kontracepcije nije zaživjela u praksi, a u širokoj su primjeni levonorgestrel u dozi 1,5 mg (1.500 µg) koji se propisuje unutar 72 h od nezaštićenog snošaja, te ulipristal-acetat u dozi od 30 mg mikroniziranog ulipristala, koji se propisuje unutar 120 h nakon nezaštićenog snošaja.

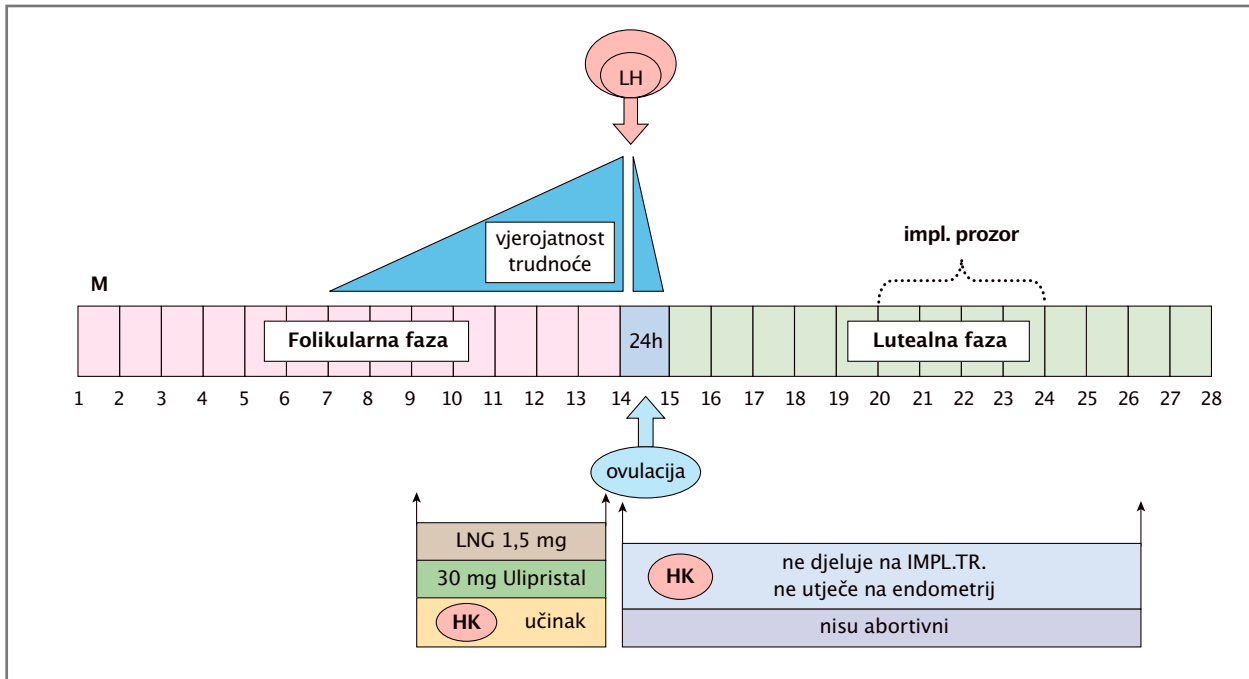
Etičke dvojbe koje se vežu uz HK često proizlaze iz predrasuda vezanih uz mehanizam djelovanja hitnih kontraceptiva odnosno njihova eventualnog abortivnog djelovanja nakon što do začeca već dođe. Danas više nema nikakvih znanstvenih dvojbi oko činjenice da tablete za HK nisu abortivi. Također, tablete za HK nisu učinkovite ako je do trudnoće već došlo. Dokazano je da tada oni ne djeluju teratogeno. Nadalje, temeljeno na dostupnim znanstvenim činjenicama i stavovima relevantnih stručnih udruženja treba istaknuti kako tablete za hitnu kontracepciju djeluju mehanizmom sprječavanja ovulacije nakon čega više nisu učinkovite. Tablete za hitnu kontracepciju mogu djelovati na debljinu endometrija, no taj učinak nema kliničkoga značenja (slika

15). Bakreni maternični uložak u hitnoj kontracepciji primarno djeluje mehanizmom sprječavanja oplodnje. U slučaju etičkih dvojbi korisnica i/ili liječnika, na raspolaganju je čitav niz metoda za utvrđivanje ovulacije, kojima se može osigurati primjena hitne kontracepcije u skladu s vjerskim i etičkim uvjerenjima.<sup>5,17-20</sup>

Radna skupina za hitnu kontracepciju Svjetske federacije ginekologa i opstetričara (FIGO) sustavno je evaluirala dostupne eksperimentalne i kliničke dokaze mehanizma djelovanja levonorgestrela u hitnoj kontracepciji. Utvrdili su da postoje čvrsti dokazi da levonorgestrel u hitnoj kontracepciji djeluje mehanizmom inhibicije ovulacije. Levonorgestrel je učinkovit u sprječavanju ovulacije ako se primijeni prije početka LH-vala, no ako se primijeni u periovulacijskom razdoblju nakon početka LH-vala učinkovitost levonorgestrela uspoređiva je s placebom. Nadalje, prema zaključcima FIGO-a, postoje čvrsti dokazi da učinak levonorgestrela na endometriju ne pridonosi učinkovitosti levonorgestrela u indikaciji hitne kontracepcije. Premda levonorgestrel u većim dozama može utjecati na debljinu endometrija, nema utjecaja na progesteronske receptore, implantacijske proteine ni endometrijski glikodelin. Na posljepku, dokaze djelovanja levonorgestrela na motilitet spermija u indikaciji hitne kontracepcije FIGO ocjenjuje neuvjerljivim, a sam mehanizam djelovanja mogućim.

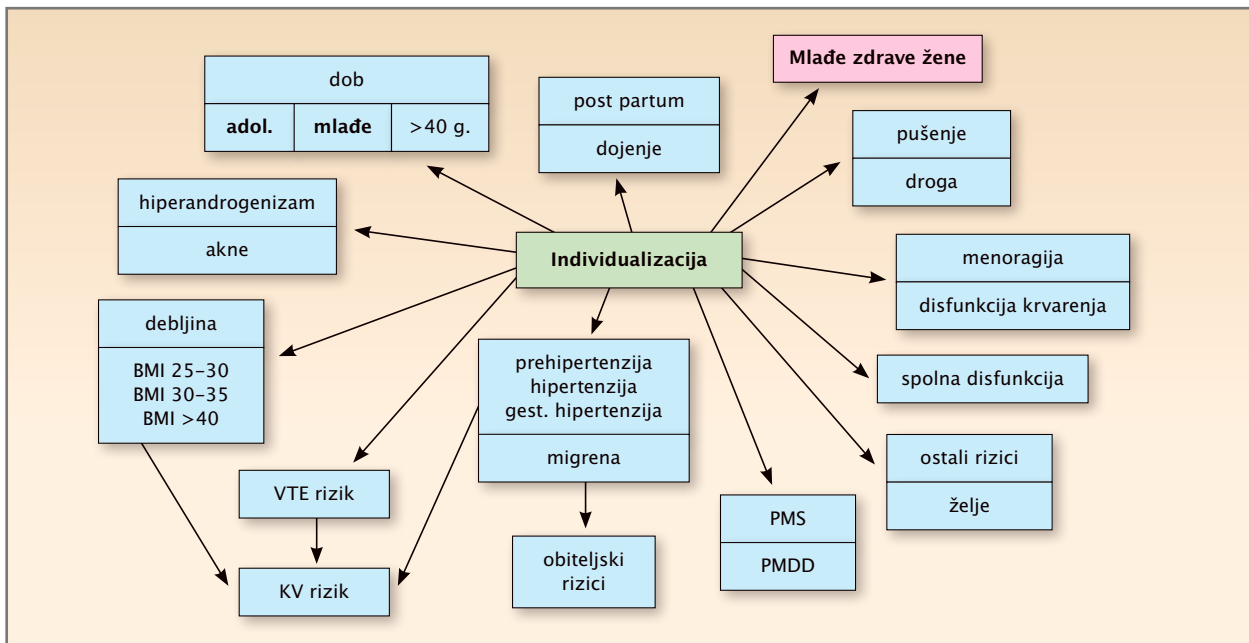
Ulipristal-acetat djeluje mehanizmom sprječavanja ili odgađanja ovulacije. Za razliku od levonorgestrela, učinkovit je i u kritičnom periovulacijskom razdoblju, tj. nakon početka LH-vala, upravo kad su spolni odnosi najčešći, a rizik trudnoće najveći. Ulipristal-acetat može spriječiti ili odgoditi rupturu folikula većih od 18 mm. Štoviše, čak i na sam dan vršne koncentracije LH-a ulipristal može odgoditi ovulaciju na 24–48 sati. Nakon

SLIKA 15. Hitna kontracepcija - vrijeme primjene i učinkovitost - modificirano prema Gemzell-Danielsonu, 2013.



M - menstruacija; HK - hitna kontracepcija; IMPL - implantacija

SLIKA 16. Čimbenici koji utječu na individualiziran odabir hormonske kontracepcije



postizanja vršne koncentracije LH-vala učinkovitost ulipristala u stabilizaciji folikula usporediva je s placebom. Učinci ulipristal-acetata na endometrij ovisni su o dozi, a 30 mg UPA-e nema negativan učinak na implantaciju.

Valja jednostavno zaključiti da današnji HK – levonorgestrel i ulipristal-acetat ne mogu spriječiti oplodnju, implantaciju i ranu trudnoću. Ne povisuju učestalost spontanog pobačaja i ne djeluju teratogeno. Oni jednostavno interferiraju s ovulacijom.

Imajući na umu tri važne činjenice: 1. petodnevno preživljenje spermija u reproduktivnim organima, unutar kojih spermij može „pričekati“ ovulaciju i oploditi

jajnu stanicu; 2. varijabilnost fertilnoga prozora i ovulacije; 3. najveću učestalost spolnih odnosa u periovulacijskom razdoblju nakon početka LH-vala; može se zaključiti da je najveći dio žena koje traže drugu priliku za planiranje obitelji pod određenim stupnjem rizika za trudnoću. Jasan je stav regulatora i relevantnih stručnih udruženja, prema kojem svakoj ženi koja želi spriječiti trudnoću nakon nezaštićenoga spolnog odnosa ili zatajanja kontracepcijske metode treba preporučiti hitnu kontracepciju neovisno o fazi ciklusa. Hitna kontracepcija visoko je sigurna za korisnice te se vrlo dobro podnosi. Ne smije se propisivati trudnicama, a u dojilja treba



slijediti preporučene mjere opreza, tj. trajanje razdoblja izdavanja (levonorgestrel 8 sati, ulipristal-acetat 32 sata). Nuspojave tableta za hitnu kontracepciju najčešće su blage i spontano prolaze unutar 24 sata. Za postizanje maksimalnih učinaka hitne kontracepcije na individualnoj i populacijskoj razini važno je kontinuirano unaprjeđivanje znanja populacije, neposredno savjetovanje korisnica i proaktivno propisivanje hitne kontracepcije.

Ova analiza i prikaz, sigurno će u budućnosti doživjeti promjene, jer će se postupno objavljevati i znanstvene studije o rizicima Diane 35. Posljedice ove Francuske objave su neizbježne. Strah od svih vrsta pilula brzo se proširio, znatno će se smanjiti uporaba hormonske kontracepcije i porast će učestalost neželjenih trudnoća, koje će se rješavati abortusom. Jedino pozitivno jest ponovno upozorenje da pilule nisu bezazlene, te da je nužan probir prije početka primjene, treba paziti na

kontraindikacije, a odabir kontracepcije treba biti individualiziran (slika 16).

#### ZAKLJUČAK

Niskodozirana kombinirana oralna kontracepcija danas je nezamjenjiv oblik pouzdane kontracepcije. Osim kontracepcijskoga ima i vrlo korisne nekontracepcijske učinke. Kad se poštuje individualizacija u odabiru vrste pripravka i kontraindikacije, tada su rizici vrlo niski. Jedini znatniji, ali nizak rizik je za vensku tromboemboliju i iznosi 0,5–1%. Iste rizike imaju i pilule Diane 35 koje su primarno lijek za hiperandrogenizam. Moderna hitna kontracepcija (levonorgestrel i ulipristal) znatan su doprinos u sprječavanju neželjenih trudnoća. Hitna kontracepcija nije abortivno sredstvo, i potpuno je neučinkovita nakon oplodnje.

## Are re-emerging fears about contraception justified?

**SUMMARY** Hormonal contraception includes combined oral contraception (COC), progesterone pills, long-term contraception (implants, depot injections), patches, vaginal rings and levonorgestrel-releasing intrauterine systems. Around 120 million women worldwide use contraception. The most used form of contraception is COC, which is continually improved either by changes in the oestrogen dose or type of progestagen and method of administration. Contraception pills exert high contraceptive efficiency (99%), have numerous non-contraceptive benefits and are often used primarily as a therapy. COC always contains oestrogens, which increase the risk of venous thrombosis (VT). In addition, some progestagens mildly increase the oestrogen-related risk of VT. Absolute VT risk related to different types of pills is 7 to 10 cases per 10,000 women annually. Long-term use of pills has been shown to decrease the risk of cardiovascular diseases and mortality. Diane 35 pills are primarily indicated for the treatment of hyperandrogenism and do not carry significantly higher risk than other pills. Emergency contraception offers an irreplaceable protection from unwanted pregnancy. It is highly efficient when used 3 to 5 days after the intercourse. Emergency contraception does not prevent implantation or pregnancy and is not a method of abortion.

**KEY WORDS** acne; contraception; contraception, postcoital; contraceptive agents; contraceptive devices; venous thrombosis

#### LITERATURA

1. Speroff L, Darney PD. A Clinical Guide for Contraception. Wolters Kluwer, NY, 2011.
2. Šimunić V i sur. Kontracepcija i reprodukcijsko zdravlje. Zagreb: Foto Soft; 2002.
3. Šimunić V i sur. Dobrobit i rizici oralne hormonske kontracepcije. Zagreb: Foto Soft; 2008.
4. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2002;346(26):2025–32.
5. World Health Organization. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Lancet. 1998;352(9126):428–33.
6. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. Contraception. 2010;82(3):221–9.
7. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. BMJ. 2010;927:340–9.
8. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. Lancet. 2003;361(9364):1159–67.
9. Cronin GM. Oral contraception and VTE publications. BMJ. 2009;18.
10. Watson HG. Sex hormones and thrombosis Semin Hematol. 2007;44(2):98–105.
11. Martínez F, Vecilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2007;12(2):97–106.
12. Reid RL, Westhoff C, Mansour D. Oral contraceptives and venous thromboembolism consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. J Fam Plann Reprod Health Care. 2010;36(3):117–22.
13. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. Thromb Res. 2010;126(1):5–11.
14. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. Contraception. 2013;87(1):93–100.
15. Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008;112(4):773–81.
16. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (1):CD004425.
17. Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD001324.
18. FIGO. International Consortium for emergency contraception 2012. Emergency contraceptive pills. Medical services and delivery guidelines. [http://www.cecinfo.org/publications/PDFs/resources/Medical\\_and\\_Service\\_Delivery\\_Guidelines\\_Eng\\_2012.pdf](http://www.cecinfo.org/publications/PDFs/resources/Medical_and_Service_Delivery_Guidelines_Eng_2012.pdf)
19. Šprem Goldštajn M, Pavičić Baldani D, Vrčić H, Orešković S. Emergency contraception: can we benefit from lessons learned. Coll Antropol. 2012;36(1):345–9.
20. Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper CC, Grimes DA. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review). Cochrane Database Syst Rev. 2007;CD005497.

#### ADRESA ZA DOPISIVANJE

prof. dr. sc. Velimir Šimunić, dr. med.  
Zavod za humanu reprodukciju, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Petrova 13, 10000 Zagreb  
E-mail: velimir.simunic@gmail.com  
Telefon: + 385 1 2376 264