
IV HORMONSKA KONTRACENCIJA

Krajem devetnaestog vijeka došlo se do spoznaje da u trudnoći nema razvoja folikula na jajniku. To je bio poticaj razmišljanjima o eventualnoj mogućnosti imitiranja tog fiziološkog stanja. Prvi korak na tom putu načinjen je početkom dvadesetog vijeka kada je dokazano da žuto tijelo inhibira ovulaciju. U to vrijeme međutim, nisu se još stekli uslovi za postizanje takvog stanja, jer još nisu bili otkriveni hormoni ovarija. Tek izoliranjem estrogena i progesterona koje se desilo u periodu između 1929. i 1935. godine moglo se ozbiljnije razmišljati o toj mogućnosti. Međutim, čak ni tada kada je dokazano da i estrogeni i progesteron mogu zaustaviti ovulaciju, to saznanje nije našlo praktičnu primjenu sve dok nisu sintetizirani spojevi slični progesteronu, nazvani progestagenima koji su za razliku od prirodnog progesterona bili aktivni i pri oralnoj primjeni.

Prva kontraceptivna pilula "rođena" je u Porto Riku a za to su u velikoj mjeri zaslužne dvije bogate žene Margaret Sanger i Catherin McCormac koje su finansirale istraživanja biologa Gregory Pincus-a i Michael Chang-a i ginekologa John Rock-a. Oni su napravili pilulu koja se pokazala uspješnom u inhibiciji ovulacije kod žena u Porto Riku a sadržavala

je 9,85mg noretinodrela i 150 μ g mestranola. Pod nazivom *Enovid* ovaj preparat je registrovan u SAD 1959. god. kao prvo hormonalno kontracepcijsko sredstvo. Tada je taj pronalazak ocjenjen kao jedno od najvažnijih dostignuća XX vijeka.

Prvih godina primjene ovog preparata nije se govorilo o nuspojavama, već samo o visokom kontraceptivnom učinku. San o potpunoj sigurnosti i neškodljivosti oralne hormonske kontracepcije prekinut je već dvije godine kasnije –1961. god. kada je ljekar opšte prakse u Jordan, u *Lancet*-u opisao slučaj plućne embolije u žene koja je uzimala *Enovid*. U narednim godinama sve više je bilo upozoravajućih izvještaja o štetnom uticaju kontraceptivne pilule na kardiovaskularni sistem tj. na veću učestalost venskih tromboembolija, moždanih udara i infarkta miokarda. Zbog pomenute opasnosti savremeni preprati sadrže vrlo niske doze estrogena i nove vrste i doze progestagena.

Farmakologija kontracepcijskih steroida

Progestageni koji se danas koriste u kontraceptivnim preparatima su pretežno derivati 19-nortestosterona (*estrani*: noretisteron ili noretinodron, noretinodron acetat, noretinodron enantat, etinodiol diacetat, noretinodrel i linestrenol; te *gonani*: norgestrel, dezogestrel, gestoden i norgestimat) ili 17- α hidroksiprogesterona (*pregnani*: medroksiprogesteron acetat-MPA, megestrol acetat, ciproteron acetat i klormadinon acetat). Progestageni djeluju slično kao i prirodni progesteron:

- transformacija proliferacijskog endometrija u sekrecijski
- usporavanje motiliteta glatke muskulature
- usporava motilitet spermija
- utiče na stvaranje guste, oskudne cervikalne sluzi
- djeluje na metabolizam proteina i ugljenih hidrata
- djeluje na centar u hipotalamusu koji reguliše njegovu produkciju

Za razliku od prirodnih, progestageni ne povisuju bazalnu temperaturu i ne metabolišu se u pregnandiol, a djelotvorni su i nakon oralne primjene 24-36 sati. Derivati 19- nortestosterona se više koriste u inhibiciji ovulacije jer su za to potrebne znatno niže koncentracije nego derivata 17- α hidroksiprogesterona.

Međutim, nisu ni svi derivati 19- nortestosterona jednako efikasni. Tako je noretinodron oko 3,5 puta jači od noretinodron acetata i čak šest puta jači od noretinodrela. U odnosu na klasične derivate 19- nortestosterona izvjesnu prednost pokazali su *progestageni treće generacije*: dezogestrel, gestoden i norgestimat koji imaju mnogo veći afinitet prema progesteronskim nego prema androgenim receptorima, koji i u vrlo niskim dozama inhibiraju ovulaciju.

Estrogeni (prirodni i sintetski) djeluju na:

- razvoj ženskih spolnih osobina u pubertetu
- proliferaciju i rast endometrija u prvoj fazi ciklusa
- stvaranje obilne i vodenaste cervikalne sluzi
- jačanje tonusa i hipertrofiju glatke muskulature
- metabolizam proteina, lipida i elektrolita
- na centre u hipotalamusu koji regulišu njihovu produkciju

Etinil-estradiol je prvi sintetski estrogen koji se i danas koristi u hormonskim kontraceptivima. Ustanovljeno je da 0,05mg etinil-estradiola može inhibirati ovulaciju u 85% slučajeva, ali da veće koncentracije nemaju značajnijeg efekta.

Međutim, interesantna je interakcija estrogena i progestagena. Periferno oni djeluju antagonistički na spolne organe (uterus, vagina, jajovodi, dojke), s tim što estrogeni stimulišu a progestageni inhibišu ćelijsku aktivnost. Za razliku od toga, na hipotalamo-hipofiznom nivou njihovo sinergističko djelovanje, koje se manifestuje smanjenom produkcijom gonadotropina, dovodi do inhibicije ovulacije. To je u stvari razlog zbog čega je za postizanje punog kontracepcijskog učinka dovoljno upotrijebiti neki od progestagena u njegovoj antifertilitetnoj dozi (0,4 do 0,5 μ g) koja je međutim, niža od količine potrebne za inhibiciju ovulacije, uz dodatak estrogena u dozi koja je dovoljna za kontrolu iregularnih krvarenja, iako ona nije dovoljna da sama inhibira ovulaciju.

Interakcija sa drugim lijekovima.

Sintetski steroidi mogu usporiti biološku transformaciju nekih lijekova, ali bez posebnog kliničkog značaja. Za razliku od toga neki lijekovi kao što su barbiturati, antiepileptici, antimikotici (grizeofulvin) i neki antibiotici (ampicilin, tetraciklini), antituberkulotici mogu smanjiti dejstvo hormonskih kontraceptiva. Eritromicin, trimetoprim i vitamin C pojačavaju njihov kontraceptivni učinak.

Vrste hormonske kontracepcije

Kombinovana hormonska kontracepcija

- monofazni estrogensko-progesteronski preparati
- dvofazni estrogensko-progesteronski preparati
- trofazni estrogensko-progesteronski preparati
- vaginalni prsten

Progestagenska kontracepcija

- oralna progestagenska kontracepcija
- intramuskularna progestagenska kontracepcija
- potkožni implantati
- Intrauterini ulošci sa dodatkom hormona
- vaginalni prstenovi sa progestagenom



Slika br. 8. Hormonska kontracepcija

Kombinovana hormonska kontracepcija

Kombinovani hormonski kontraceptivni preparati se nazivaju tako jer sadrže u jednoj tableti i estrogen i progesteron u određenom omjeru. Ako je taj omjer u svim tabletama isti tada je riječ o *monofaznim preparatima*. *Dvofazni preparati* u svom pakovanju sadrže 11 tableta sa jednom odnosom estrogena i gestagena a ostalih 10 sa drugim. *Trofazni preparati* sadrže tablete tri različita omjera hormonskih komponenti. Obično prvih šest tableta sadrži manji nivo i estrogena i gestagena, od uobičajenih monofaznih pilula dok drugih pet tableta sadrži nešto

veći nivo estrogena sa istom ili neznatno većom

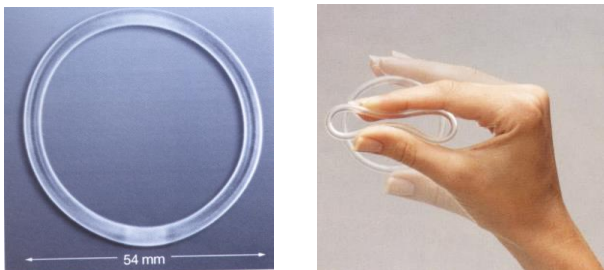
Slika br. 9. Monofazne, dvofazne i trofazne pilule



dozom gestagena. Zadnjih 10 tableta sadrži veću količinu gestagena, čak i dvostruko nego prvih šest, dok je nivo estrogena minimalan.

Estrogenska komponenta većine monofaznih kontraceptivnih preparata je etinil estradiol i to u dozi od 0,2 do 0,5 μ g dok se progestagenska komponenta razlikuje. Pinkusova pilula je sadržavala noretinodrel u dozi od 10mg što je čak 10 puta više nego u preparatima koji se sada koriste. Smanjenje doze hormona koji ulaze u sastav kontraceptivne tablete dovelo je do značajnog smanjenja komplikacija i opasnosti od njihove primjene. Progestageni koji se koriste u današnjim kontraceptivnim tabletama su derivati 19-nortestosterona, 17 α -hidroksiprogesterona, a u posljednje vrijeme i progestageni tzv. treće generacije: dezogestrel, gestoden i norgestimat koji pokazuju jači afinitet prema progesteronskim nego prema androgenim receptorima čime se njihovo dejstvo približava onom kod prirodnog progesterona. Četvrta generacija progestagena ima još i antiandrogeno dejstvo što im omogućuje primjenu i kod hiperandrogenih stanja. Danas su u primjeni slijedeći gestageni sa antiandrogenim dejstvom: ciproteron acetat, klormadionon acetat, nomegestrol, dienogest i drospirenon u dozi od 0,075 do 0,5mg.

Vaginalni prsten koji se nedavno pojavio na tržištu



Slika br. 10. Vaginalni prsten NuvaRing

pod imenom Nuva Ring otpušta dnevno 15 μ g etinil-estradiola i 120 μ g etonogestrela u vremenu od tri nedjelje koliko se i drži u vagini. Mehanizam dejstva je isti kao i kod kombinovane hormonske kontracepcije, pa se ni njihova djelotvornost u pogledu zaštite od neželjene trudnoće praktično ne razlikuje.

Međutim, koncentracija estrogena je veoma niska, pa popratne pojave koje su inače posljedica estrogenog dejstva nisu izražene, s tim da je primjećen pozitivan efekat na sluznicu vagine. Insercija prstena je slična inserciji dijafragme. Prema tome, radi se o preparatu koji je po svim svojim i pozitivnim i negativnim osobinama monofazni kombinovani kontraceptiv s tim da je njegova primjena jednom mjesečno i vaginalno a ne oralno svaki dan.

Način upotrebe

Primjenom kombinovane hormonske kontracepcije nastoji se između ostalog imitirati normalan menstrualni ciklus koji je kod većine žena na 28 dana. Tako današnji preparati sadrže 21 tabletu koje se koriste sa pauzom od sedam dana što omogućuje redovna ciklična krvarenja slična normalnom menstrualnom ciklusu s tim da su ona znatno oskudnija, kraće traju i nisu bolna. Većina farmaceutskih firmi preporučuje započinjanje njihove primjene od prvog dana ciklusa što se u našoj praksi nije pokazalo dobrim jer smo imali veći broj žena sa krvarenjem u toku uzimanja pilula, te skraćen ciklus. Početak primjene od petog dana ciklusa se pokazao pogodnim iz više razloga:

1. sigurni smo da je krvarenje kada se započinje sa korištenjem pilula zaista menstruacija,
2. prvo krvarenje -menstruacija se javlja u očekivano vrijeme,
3. nema skraćanja ciklusa –ciklus traje 28 dana i
4. rijetka su krvarenja u toku uzimanja tableta.

Tablete se uzimaju jednom dnevno u isto doba dana u trajanju 21 dan, nakon čega slijedi sedmodnevna pauza. Prelomno krvarenje, koje korisnice nazivaju menstruacijom obično se javlja dva ili tri dana nakon zadnje tablete.



Neki proizvođači imaju pakovanja sa 28 tableta od kojih su 21 kontraceptivne a 7 placebo jer se pokazalo u praksi da je takav način primjene bolje prihvaćen. Kontraceptivni učinak je isti u i vrijeme pauze i u vrijeme uzimanja tableta.

Dužina primjene kontraceptivnih pilula jedino je limitirana sa starošću tj. žene nepušači - 40 godina i žene pušači - 35 godina ili u slučaju pojave komplikacija vezanih za primjenu ili prestankom potrebe za sprečavanjem neželjene trudnoće. To znači da nije potrebno praviti nikakve pauze osim onih uobičajenih sedmodnevnih, kako se to nekad običavalo činiti, jer jedino što se tim pauzama može postići jeste TRUDNOĆA. Danas se čak smatra *vitium artis* pravljenje pauze prilikom korištenja kombinovane hormonske kontracepcije bez posebnog razloga.

Uslovi za primjenu

Prije početka uzimanja kontraceptivnih tableta nije potrebno određivati laboratorijske pretrage ali je važno obaviti kompletan ginekološki pregled, PA-PA test, pregled grudi, te mjerenje težine i krvnog pritiska. Slijedeća kontrola je u vrijeme prve pauze tj. u vrijeme krvarenja a koja ima za cilj razgovor sa korisnicom, te rješavanje eventualnih dilema do kojih obično dođe u početku primjene kontraceptivnih tableta. Nekad je potrebno promijeniti vrstu preparata što zavisi od smetnji koje su pojavile u toku uzimanja tableta. Kontrolni pregledi se obavljaju najmanje jednom godišnje, kada je pored ginekološkog pregleda, PA-PA testa, mjerenja krvnog pritiska i težine potrebno uraditi i laboratorijske pretrage (krvna slika, sedimentacija, urin, šećer u krvi i holesterol).

Apsolutne kontraindikacije:

- tromboflebitis ili tromboembolijski poremećaji
- cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti
- bolesti i tumori dojke
- bolesti i tumori jetre
- maligni tumori
- nervna oboljenja
- endokrine bolesti
- sumnja na trudnoću i trudnoća i dojenje
- nerazjašnjena krvarenja iz genitalnog trakta
- povišen krvni pritisak (160/100mmHg)
- sistemske bolesti
- glavobolja sa fokalnim neurološkim simptomima
- žene pušači starije od 35 godina

Relativne indikacije

- puerperij kraći od tri sedmice
- dijabetes
- tuberkuloza
- teške infekcije urinarnog trakta
- proširene vene
- žene pušači starije 35 godina
- žene nepušači starije do 40 godina
- adolescentice
- ozbiljne glavobolje
- prebolovan hepatitis
- žučni kamenci

Noviji stavovi u vezi sa godinama se svakodnevno mijenjaju, tako da sada je uslov za primjenu kontraceptivnih tableta kod adolescentica samo tri redovne menstruacije, a da ih mogu koristiti i žene preko 40 godina koje nemaju drugih rizika. S obzirom na rizik od tromboembolije preporučuje se prekinuti sa uzimanjem tableta prije planiranih operativnih zahvata kao i prije dugih prekontinentalnih letova.

Sporedni učinci

Početak korištenja kombinovane hormonske kontracepcije obično je povezan sa nekim subjektivnim smetnjama kao što su *muka, gađenje, nagon na povraćanje, pospanost, i neraspoloženje*. Uzimanjem tableta u večernjim satima te smetnje se značajno smanjuju a većina ih spontano prestaje u prva tri mjeseca. Moguće je da se pojavi i *oskudno krvarenje* u toku uzimanja tableta što znači da je koncentracija hormona koje sadrži tableta nedovoljna da spriječi probojno krvarenje. U tim situacijama važno je da korisnica ne prekida uzimanje tableta nego da sačeka kraj pakovanja pa da se onda javi doktoru. Ako je krvarenje sasvim slabo i ako se pojavilo na zadnjim tabletama pakovanja preparat se ne mijenja. Kod obilnijih krvarenja pogotovo onih koja su se javila u prvoj polovini pakovanja važno je isključiti greške u uzimanju tableta jer je to najčešći razlog.

Kod 5% korisnica može doći povišenja nivoa angiotenzina što ima za posljedicu *povećanje krvnog pritiska*. Zbog mogućeg uticaja na funkcije jetre može takođe doći do pojave *žutice*. Kontracepcijske tablete mogu dovesti i do povećanja koncentracije *triglicerida, holesterola, lipoproteina i šećera* u krvi. Uticaj progestagena, naročito onih koji su derivati 19-nortestoterona koji se vezuju i za androgene receptore

ide u pravcu *povećanja tjelesne mase* i pojačanog lučenja lojnih žlijezda što rezultira stvaranjem akni. Veće doze progestagena mogu napraviti relativni manjak estrogena što sa svoje strane može biti uzrokom nepravilnih krvarenja. U tim slučajevima novi kontraceptivni preparat treba da ima veću dozu estrogena.

Pozitivni učinci

Uzimanje kombinovanih kontraceptiva pozitivno utiče na pravilnost, obim i dužinu krvarenja, te na smanjenje premenstrualnih tegoba i bolova vezanih za menstruaciju, čime se preventivno djeluje na razvitak anemije. Ovi učinci su ujedno i razlog zbog čega se ženama sa obilnim, produženim i bolnim menstruacijama i endometriozom preporučuje ovaj vid kontracepcije kao terapija za njihove tegobe. Dugotrajna primjena smanjuje rizik za karcinom jajnika, endometrija, miometrija i debelog crijeva. Takođe je dokazano da korisnice kombinovanih kontraceptiva rjeđe imaju ciste na jajnicima, benigne tumore dojki, reumatoidni artritis, upale genitalnih organa i gubitak koštane mase.

U novije vrijeme sve više se potencira primjena kombinovanih kontraceptiva kod adolescentica mlađih žena bez djece jer se pokazalo da se na taj način sačuvao veći broj jajnih ćelija što povećava njihove šanse za trudnoćom u kasnijem periodu. Interesantno je spomenuti da se ove tablete koriste kod pripreme za indukciju ovulacije u postupku vantjelesne oplodnje.

ZAŠTITNI EFEKTI

kombinovane hormonske kontracepcije

- vanmaterična trudnoća
- rak jajnika
- rak endometrija
- rak debelog crijeva
- benigne bolesti dojke
- funkcionalne ciste jajnika
- osteoporoza
- reumatoidni artritis

TERAPIJSKI EFEKTI

kombinovane hormonske kontracepcije

- rast i razvoj mioma
- endometrioza
- hronične upale genitalnih organa
- poboljšava libido
- menoragija
- polimenoreja i oligomenoreja
- anemija
- dismenoreja
- premenstrualni sindrom
- akne
- hirzutizam

Fertilnost

Mogućnost zanošenja nakon prestanka upotrebe kombinovanih kontraceptiva kod žena sa prethodno redovnim menstrualnim ciklusima ostaje praktično nepromijenjena. Kod nekih korisnica može prvi ciklus biti produžen, a kod nekih je moguće da se menstruacija i ne javi te se govori o tzv. *postpilularnoj amenoreji* koja se liječi stimulacijom ovulacije. Međutim, ako se planira trudnoća preporuka je da se sačekaju bar dvije menstruacije (bez tableta).

Komplikacije i opasnosti

Najčešće se spominju kardiovaskularna oboljenja, te mogući nastanak karcinoma dojke i grlića. Rijetka, ali opasna komplikacija je nastanak adenoma jetre, koji se spontano povlači prestankom uzimanja pilula.

Povećana sklonost nastanku tromboembolijskih oboljenja može dovesti do duboke venske tromboze, embolije pluća ili mozga, te infarkta miokarda. S obzirom na ozbiljnost ove vrste komplikacija potrebno je sve korisnice upoznati sa simptomima kao što su: jaka bol u listovima, grudima ili trbuhu, jaka glavobolja, smetnje vida i žutica. Moderni niskodozažni preparati sveli su ovaj rizik na minimum.

Progestagenska kontracepcija

Kao što samo ime kaže radi se o primjeni samo progestagena u niskoj dozi koja ne sprečava ovulaciju ali djelujući lokalno na cerviks, cervikalnu sluz i endometrij postiže svoj kontraceptivni efekat. Ovaj vid hormonske kontracepcije se može primijeniti kod skoro svih žena pa čak i kod dojilja ali je značajan za žene u petoj deceniji, pogotovo one koje imaju obilne i produžene menstruacije. S obzirom da je fertilitnost ove grupe žena inače manja, kontraceptivni učinak progestagenske kontracepcije praktično na istom nivou kao kombinovane hormonske kod mlađih žena.



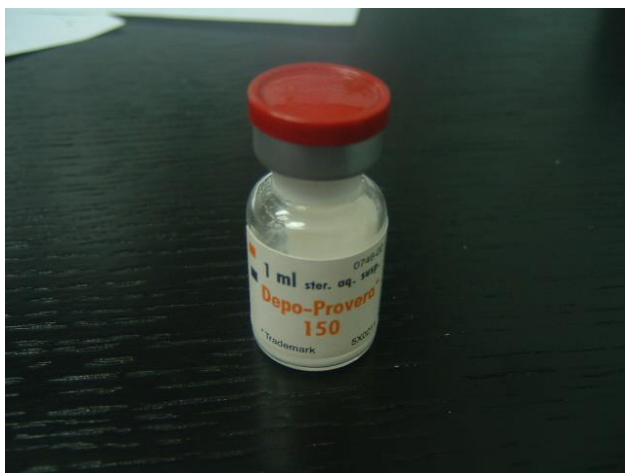
Slika br. 12. Progestagenska kontracepcija

Problem kod progestagenske kontracepcije su neredovne menstruacije i sporo uspostavljenje ciklusa nakon prestanka primjene, što za žene preko 40 godina i nije neki problem.

Postoje četiri načina primjene ove vrste hormonske kontracepcije: tablete, intramuskularne injekcije, implantati i vaginalni prstenovi.

Progestagenske tablete se piju svaki dan u isto vrijeme ali i za vrijeme menstruacije zbog metaboličke razgradnje pilule koja se dešava unutar 24 sata, te zbog vrlo niskih doza hormona.

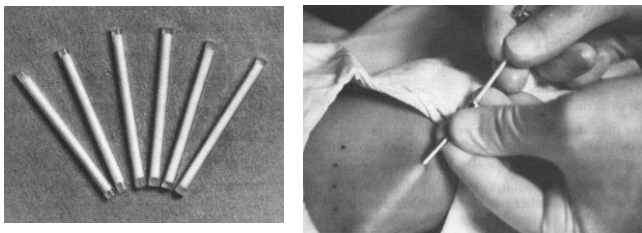
Intramuskularne injekcije se daju svaka tri mjeseca, a sadrže depo preparat progestagena koji se otpušta u dozi koja može da napravi kontraceptivni učinak.



Slika br. 13. Intramuskularni depo progestagen

Implantanti tanki cilindri, dugi 3-4cm koji se stavljaju pod kožu nalaktice. U njima je smještena aktivna kontracepcijska komponenta koja polagano otpušta

hormonski aktivnu supstancu tokom 5 godina i tako osigurava neplodnost. Ta vrsta kontracepcije u svijetu je poznata kao “Norplant I i Norplant II”.



Slika br. 14. Implantati i njihova insercija pod kožu

Vaginalni prstenovi su impregnirani progestagenom koji se svakodnevno otpušta u konstantnoj količini od 20 μ g levonorgestrela u vaginu odakle prelazi u krvotok. Ova doza je dovoljna da djeluje na cervikalnu sluz, endometrij i motilitet spermija u periodu od tri mjeseca. Kao i dijafragme i oni su različitih dimenzija ali za razliku od njih nisu barijerna sredstva. Njihov promjer je od 50-60 mm a debljina 7,5 do 9,5mm.

Intrauterini ulošci sa progestagenom proširili su indikacije običnih intrauterinih uložaka i na žene sa miomima, te obilnim i produženim menstruacijama. Njihovo progestagensko djestvo traje pet godina. U tom periodu svakodnevno se otpušta 20ug levonorgestrela. Prednost ovakve primjene progestagena je u tome što je njegovo djestvo uglavnom lokalno na endometrij. Koncentracija levonorgestrela u krvotoku

značajno je niža nego u korisnica kombinovane hormonske kontracepcije ili potkožnih implantata. Međutim, njegova koncentracija u endometriju je 1000 puta veća nego u krvotoku što dovodi do značajne atrofije endometrijalnog epitela, uz jaku decidualnu reakciju sličnu onoj u ranoj trudnoći. Trajna izloženost visokoj količini gestagena dovodi do ometanja kretanja spermija i do nemogućnosti implantacije. Sve ovo su razlozi zbog čega je ova metoda postala najdjelotvornija privremena metoda kontracepcije. Jedina mana je da zbog uznapredovale atrofije endometrija može doći i do amenoreje, ali je zbog toga njeno polje djelovanja prošireno i na žene sa endometrioza i perimenopausalnim krvarenjima.

Preparati registrovani u Bosni i Hercegovini

Hormonska kontracepcija	Proizvođač	Doza estrogena (µg)	Doza i vrsta gestagena (µg)
MONOFAZNI			
Stediril	Wyeth	50	Norgestrel 500
Stediril D	Wyeth	50	Levonorgestrel 250
Stediril M	Wyeth	30	Levonorgestrel 150
Microgynon 30	Shering	35	Levonorgestrel 150
Microgynon 50	Shering	50	Levonorgestrel 250
Cilest	Janssen-Cilag	35	Norgestimat 250
Diane 35	Shering	35	Ciproteronacetat 2
VIŠEFAZNI			
Trinovum	Janssen-Cilag		Noretisteron 500-750-1000
Triquilar	Shering		Levonorgestrel 50-75-125
PROGESTAGEN			
Depo-provera	Shering		Medroxi-progesteron 150

Yasmin (30µg etinil-estradiol + 3000µg drospirenol) je u fazi registracije