

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivona Bahnik

SIGURNOSNI PROFIL HORMONSKIH KONTRACEPTIVA

Specijalistički rad

Zagreb, 2018

PSS studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky

Specijalistički rad obranjen dana _____ u/na _____
_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

Rad ima ____ listova.

Predgovor

Ovaj specijalistički rad izrađen je pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky u sklopu Zavoda za farmakologiju.

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnim savjetima i ugodnoj suradnji.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji na potpori i razumijevanju i Cvijeti na poticanju kad je bilo teško.

Sažetak

Glavne prednosti suvremenih niskodozirnih hormonskih kontraceptiva uključuju relativnu sigurnost i visok stupanj djelotvornosti, smanjujući potrebu za pobačajem ili kirurškom sterilizacijom. Cilj ovog rada je analizirati identificirane i neke od potencijalnih rizika hormonskih kontraceptiva, s posebnim naglaskom na oralnu hormonsku kontracepciju.

Iako su morbiditet i smrtnost uslijed primjene hormonskih kontraceptiva vrlo niski, ipak i dalje postoji prostor za poboljšanje praćenja njihovog sigurnosnog profila i poduzimanje mjera za sprječavanje neželjenih posljedica, posebice uzevši u obzir veliki broj osoba u svijetu koje ih primjenjuju. Ovaj rad daje pregled podataka dostupnih u znanstvenoj literaturi kao i analizu procjena koje su provela različita regulatorna tijela za lijekove s ciljem utvrđivanja omjera rizika i koristi primjene hormonske kontracepcije.

Brojne studije su provedene s ciljem utvrđivanja sigurnosnog profila različitih oblika hormonske kontracepcije, uključujući i studije koje su ispitivale specifične rizike. Danas su nuspojave hormonskih kontraceptiva najčešće blage i nestaju nastavkom korištenja. Primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva rijetko može dovesti i do teških nuspojava, kao što su venske i arterijske tromboembolije, osobito kod žena s dodatnim čimbenicima rizika.

Regulatorna tijela za lijekove su temeljem brojnih epidemioloških studija utvrdila da je, uz pravilnu primjenu i informiranje liječnika i korisnica, korist primjene hormonskih kontraceptiva veća od rizika. Sigurnosni profil se i dalje kontinuirano prati uz provođenje rutinskih i dodatnih mjera minimizacije rizika.

Summary

The main advantages of modern low-dose hormonal contraceptives include relative safety and high efficacy, which reduces the need for abortion or surgical sterilization. The objective was to analyze the identified and some of the potential risks of hormonal contraceptives, with particular emphasis on oral hormonal contraception.

Although morbidity and mortality due to the use of hormonal contraceptives is very low, monitoring of their safety profile and measures to prevent noxious and unintended responses can still be improved, especially considering the large number of women taking these medicines. This thesis presents an overview of the data available in the scientific literature as well as an analysis of the assessments performed by various health authorities in order to determine the benefit-risk ratio of hormonal contraceptives.

Numerous studies have been conducted to determine the safety profile of various forms of hormonal contraception, including studies that have been examining specific risks. Today, hormonal contraceptives side effects are usually mild and resolve with continuous use. The use of combined hormonal contraceptives can rarely lead to severe side effects, such as venous and arterial thromboembolism, especially in women with additional risk factors.

Based on a number of epidemiological studies, health authorities have determined that the benefit of use of hormonal contraceptives is greater than the risk, with the correct administration and education of healthcare providers and patients. The safety profile is continuously monitored through routine and additional risk minimisation measures.

Sadržaj

1	Uvod i pregled područja istraživanja.....	8
1.1	Endokrina kontrola reprodukcije.....	8
1.2	Hormonski kontraceptivi.....	14
1.2.1	Mehanizam djelovanja.....	15
1.2.2	Generacije.....	16
1.2.3	Načini primjene	17
1.2.4	Česte nuspojave i faktori rizika	19
2	Cilj istraživanja.....	22
3	Materijali i metode	23
3.1	Identificirani i potencijalni rizici	23
3.1.1	Venska tromboza.....	23
3.1.2	Arterijska tromboza - infarkt miokarda i moždani udar	36
3.1.3	Hipertenzija	39
3.1.4	Glavobolja i migrena.....	40
3.1.5	Tumori.....	41
3.1.6	Metabolizam glukoze i lipida	47
3.1.7	Bolesti jetre.....	48
3.1.8	Tjelesna težina.....	49
3.1.9	Amenoreja	50
3.1.10	Probojno krvarenje	50
3.1.11	Trudnoća i plodnost.....	50
3.2	Pregled procjena rizika regulatornih tijela za lijekove i predložene mjere minimizacije rizika	52
3.2.1	Mjere minimizacije rizika.....	58
4	Rasprava.....	62
5	Zaključak.....	65
6	Literatura	66
7	Životopis.....	78

Slike

Slika 1 Regulacija lučenja spolnih hormona	9
Slika 2 Fiziološki menstrualni ciklus	11
Slika 3 Biološki učinci estrogena i povezani poremećaji	13
Slika 4 Koagulacijska kaskada	28

Tablice

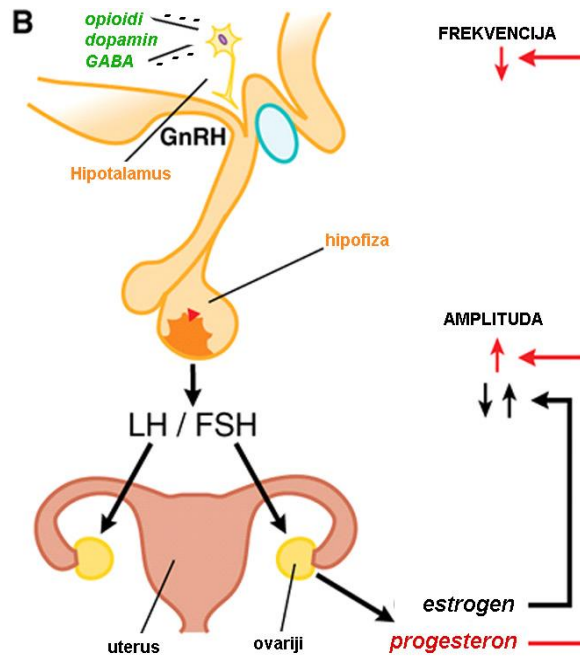
Tablica 1 Pregled generacija progestina	17
Tablica 2 Kombinirani oralni kontraceptivi na tržištu u Republici Hrvatskoj	19
Tablica 3 Učestalost venske tromboze	24
Tablica 4 Učinak oralnih kontraceptiva na homeostatske parametre	30
Tablica 5 Mjere minimizacije rizika	59

1 Uvod i pregled područja istraživanja

1.1 Endokrina kontrola reprodukcije

Hormonalna kontrola reproduktivnog sustava kod žene obuhvaća hipotalamične peptide, glikoproteinske gonadotropine iz prednjeg dijela hipofize i spolne steroide iz spolnih žlijezda (Slika 1). Spolni hormoni su odgovorni za sazrijevanje reproduktivnih organa, razvoj sekundarnih spolnih obilježja i ubrzan rast sa zatvaranjem epifiza dugih kosti tijekom puberteta, te za regulaciju cikličkih promjena u menstrualnom ciklusu i trudnoći.

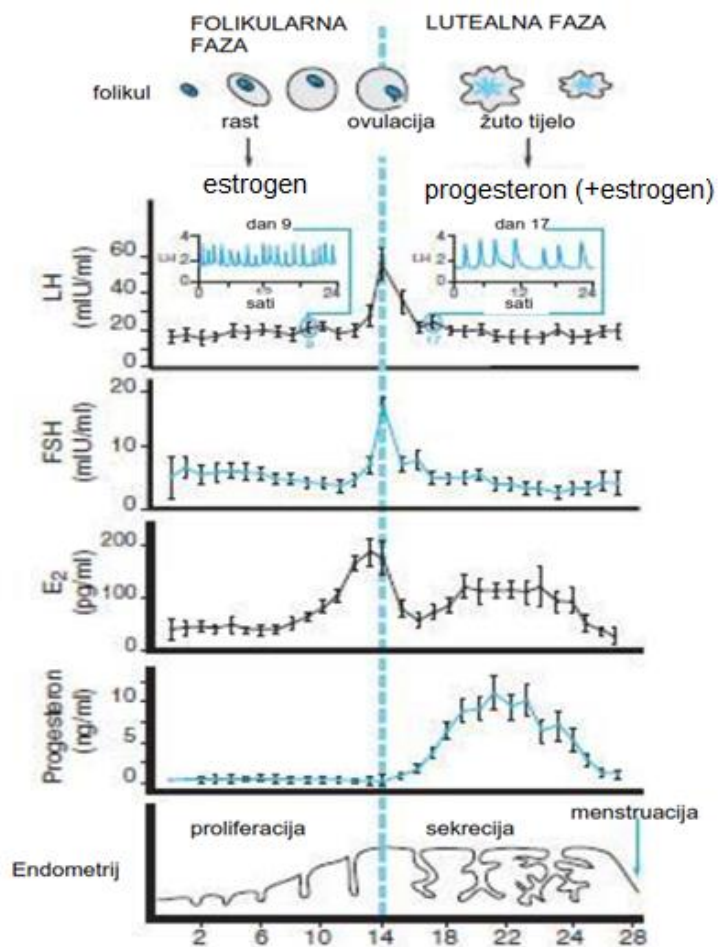
Menstrualni ciklus počinje menstruacijom, koja traje 3-6 dana i tijekom koje se odbacuje površinski sloj endometrija maternice. Endometrij se regenerira tijekom folikularne faze ciklusa nakon prestanka menstrualnog krvarenja. Iz peptidergičnih neurona hipotalamusa pulsirajućim se ritmom izlučuje hormon koji oslobađa gonadotropine (GnRH) s frekvencijom od prosječno jednog pražnjenja na sat, koji stimulira adenohipofizu na oslobađanje gonadotropnih hormona – folikulostimulacijskog hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH). Oni djeluju na ovarije i potiču razvoj malih grupa folikula, od kojih svaki sadrži jajašce (1).



Slika 1 Regulacija lučenja spolnih hormona (1)

Jedan se folikul razvije brže od ostalih i stvara Graafov folikul, dok ostali propadaju. Graafov folikul se sastoji od *teka* i *granuloza* stanica koje okružuju tekući središnji dio unutar kojeg se nalazi jajašce. Estrogeni nastaju u granuloza stanicama nakon stimulacije s FSH, iz androgenih prekursorskih molekula nastalih u teka stanicama nakon stimulacije s LH. Estrogeni su odgovorni za proliferativnu fazu regeneracije endometrija, koja traje od petog ili šestog dana do sredine ciklusa. Tijekom te faze povećava se debljina i prokrvljenost endometrija, te na vrhuncu lučenja estrogena dolazi do obilnog izlučivanja cervikalne sluzi čiji je pH 8-9, bogata je bjelančevinama i ugljikohidratima i olakšava prolaz spermijima. Povećano izlučivanje endogenih estrogena neposredno prije sredine ciklusa dovodi do povećane osjetljivosti hipofiznih stanica koje oslobađaju LH na učinke GnRH pa u sredini ciklusa dolazi do povećanog lučenja LH. To zatim uzrokuje brzo bujanje i prsnuće Graafova folikula, s posljedičnom ovulacijom. Nakon stimulacije s LH, stanice prsnutog folikula proliferiraju i nastaje žuto tijelo koje izlučuje progesteron. Progesteron djeluje na endometrij

tako da stimulira sekretornu fazu ciklusa, koja ga čini pogodnim za implantaciju oplođenog jajašca. Tijekom te faze cervikalna sluz postaje viskozija, manje alkalna, manje obilna i općenito manje pogodna za spermije. Progesteron negativnom povratnom spregom djeluje na hipotalamus i hipofizu, smanjujući oslobađanje LH. Progesteron ima i termogeni učinak, dovodeći do porasta tjelesne temperature za otprilike 0.5°C tijekom ovulacije, koja se takvom održava do kraja ciklusa. U slučaju da ne dođe do implantacije jajašca, prestaje lučenje progesterona i započinje proces menstruacije. Ako pak dođe do implantacije, žuto tijelo nastavlja lučiti progesteron koji djeluje na hipotalamus i hipofizu i sprječava daljnju ovulaciju (Slika 2). Korion (prethodnik posteljice) izlučuje humani korionski gonadotropin (HCG) koji održava sluznicu maternice tijekom trudnoće. Humani korionski gonadotropin stimulira i ovulaciju, ali fiziološka podloga tog učinka još nije poznata. Kako trudnoća napreduje, posteljica izlučuje niz hormona, uključujući gonadotropine, progesteron i estrogene. Progesteron kontrolira razvoj sekretornih alveola u mliječnoj žlijezdi, dok su estrogeni zajedno s prolaktinom odgovorni za poticanje i održavanje laktacije (2).



Slika 2 Fiziološki menstrualni ciklus (1)

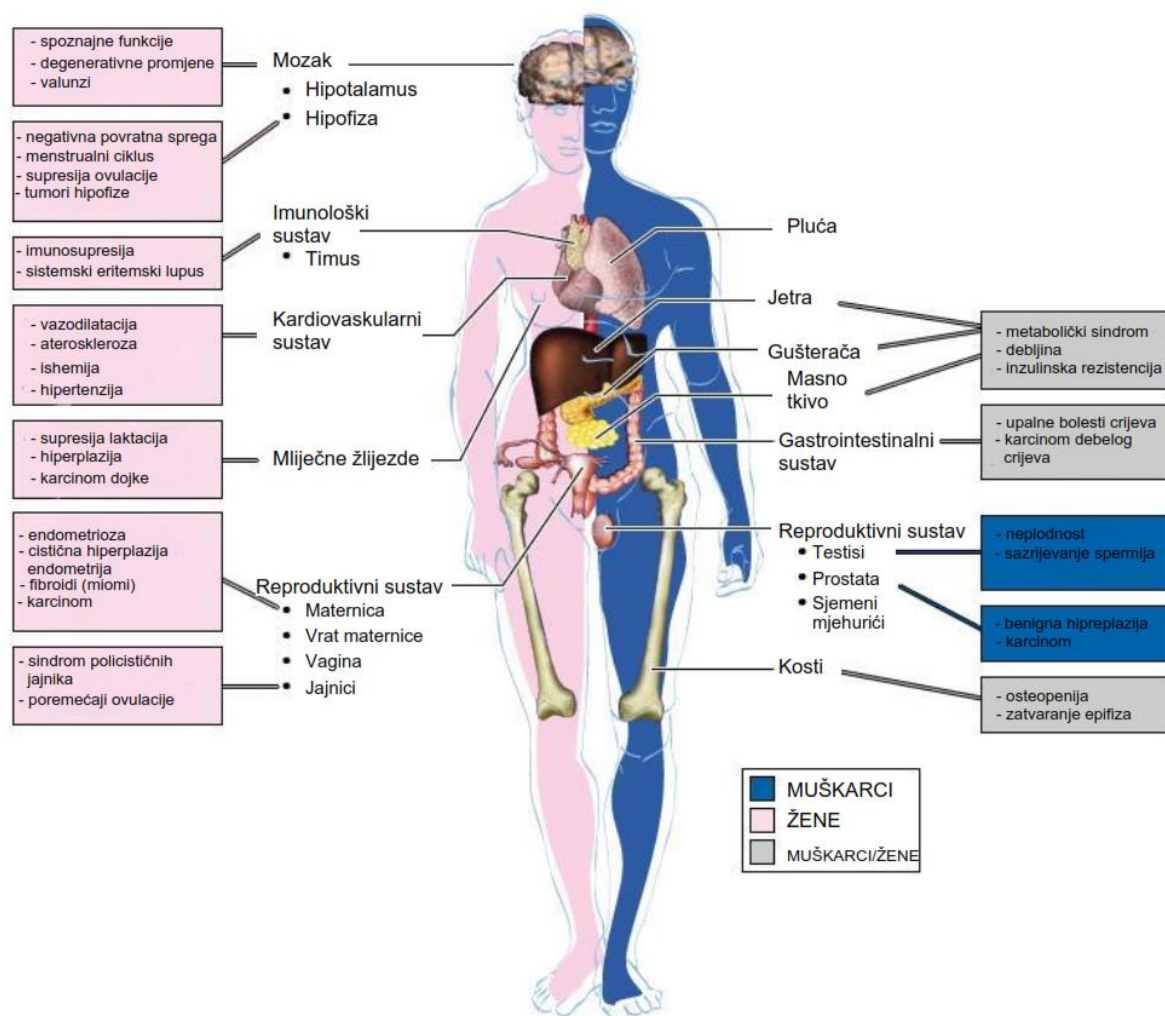
FARMAKOKINETIKA i FARMAKODINAMIKA

Glavni estrogen koji luče jajnici u generativnoj dobi žene je 17- β -estradiol koji nastaje iz androstenediona ili testosterona, aromatizacijom A prstena se pretvara u estron i estriol, koji se zatim metaboliziraju u sulfate i glukuronide, ili oksidiraju do ne-estrogena. Kod žena u postmenopauzi glavni cirkulirajući estrogen je estron koji nastaje u adipoznom tkivu iz dehidroepiandrosterona. Male količine estrogena mogu nastajati u različitim tkivima, primjerice u središnjem živčanom sustavu, kostima i sl. gdje ostvaruju lokalne estrogene učinke. Estrogen cirkulira vezan za globuline koji vežu spolne hormone i albumine. Sulfatni oblik može služiti za skladištenje ovog hormona i slobodno se pretvara u estron i estriol. Glukuronidi i sulfati imaju ograničeno prodiranje u stanice; izlučuju se uglavnom bubrezima,

s malo tubularne reapsorpcije. Egzogeni estrogene se dobro apsorbiraju u probavnom traktu, te s kože i sluznica. Nakon oralne primjene, podložni su značajnom metabolizmu prvog prolaza kroz jetru, što rezultira njihovom pretvorbom u estriol, oksidacijom do ne-estrogena i sulfatacijom i glukuronidacijom. Sintetski estrogene (npr. etinilestradiol, stilbestrol) se metaboliziraju sporije od prirodnih (npr. estradiol, estriol) (1)(2). Budući da konjugirani metaboliti estrogena podliježu i enterohepatičkoj cirkulaciji, njihovo djelovanje može biti smanjeno uz upotrebu antibiotika širokog spektra koji utječu na crijevnu floru (3). Prijenosnici u membrani hepatocita aktivno luče metabolite estrogena u žuč odakle se oslobađaju u gastrointestinalni trakt. Tijekom probavnog procesa dolazi do njihove reapsorpcije, a u slučaju konjugiranih metabolita kao što su glukuronidi, za apsorpciju je potrebna enzimatska hidroliza djelovanjem crijevne mikroflore (1). Budući da oralno primijenjeni antibiotici dovode do promjena crijevne mikroflore, glukuronidirani metaboliti estrogena se izlučuju u većoj mjeri zbog smanjene hidrolize, što rezultira nižim plazmatskim koncentracijama (4).

Poput ostalih steroida, vežu se na unutarstanične receptore. Postoje bar dva tipa estrogenskih receptora; ER_{α} i ER_{β} . Nakon vezanja hormona i interakcije nastalog hormon-receptor kompleksa s veznim mjestom na određenoj sekvenci gena na DNA, a ovisno o tipu receptora i prisutnosti koaktivatorskih ili korepresorskih čimbenika u jezgri, dolazi do aktivacije ili represije transkripcije gena, odnosno do tzv. genomskih učinaka estrogena (2). Estrogene reguliraju mnoge stanične procese u ciljnim tkivima tijekom rasta, razvoja i diferencijacije. Uglavnom su uključeni u regulaciju i razvoj ženskog reproduktivnog sustava, ali također djeluju u središnjem živčanom sustavu, kardiovaskularnom sustavu, a sudjeluju i u regulaciji metabolizma (5). Učinci estrogena na kardiovaskularni i živčani sustav nastaju i kao posljedica njihovog vezanja za receptore na staničnoj membrani što se smatra ne-genomskim

učincima, iako posredno dolazi do regulacije genske transkripcije (6). Biološki učinci estrogena kao i s time povezani klinički poremećaji prikazani su na sljedećoj Slika 3.



Slika 3 Biološki učinci estrogena i povezani poremećaji (7)

Estrogeni, bilo prirodni ili sintetski, imaju široku kliničku primjenu. U razdoblju prije puberteta, estrogeni se koriste u liječenju gonadne disgeneze, prekomjerne visine i genitalnih infekcija. Kod žena generativne dobi se koriste za regulaciju menstrualnih poremećaja (amenoreja, menoragija, dismenoreja), kod neplodnosti, dermatoloških poremećaja (akne, hirzutizam), uz progestine kao kontraceptivi, te u nadomjesnom liječenju za smanjenje postmenopauzalnog sindroma. Optimalna supstitucijska terapija u postmenopauzi uključuje

pažljivu procjenu simptoma, rizika za kardiovaskularne bolesti, osteoporoze, karcinoma dojke i endometrija. Za liječenje simptoma poput navala vrućine, poremećaja spavanja i atrofičnog vaginitisa preporučuje se najniža doza estrogena kroz što kraće vrijeme, a ukoliko je moguće preferira se lokalna primjena (8).

Progesteron izlučuje žuto tijelo u drugom dijelu menstruacijskog ciklusa i posteljica tijekom trudnoće. Male količine izlučuju testisi i kora nadbubrežne žlijezde. Progesteron se veže na albumin, a ne za globulin koji veže spolne steroide. Dio se pohranjuje u masnom tkivu. Metabolizira se u jetri, a produkti pregnanolon i pregnandiol se konjugiraju s glukuronskom kiselinom i izlučuju mokraćom. Sam progesteron nije aktivan nakon oralne primjene jer se nakon apsorpcije gotovo potpuno razgrađuje u jetri. Egzogeni progestini djeluju, poput ostalih steroidnih hormona, na unutarstanične receptore. Gustoća progesteronskih receptora kontrolirana je putem estrogena koji potiču njihovu sintezu u maternici, rodnici, adenohipofizi i hipotalamusu. Danas su razvijeni brojne molekule s progesteronskim djelovanjem, a međusobno se razlikuju prema farmakološkim svojstvima (

Tablica 1), prvenstveno prema afinitetu za steroidne receptore. Dvije glavne skupine progestina su: prirodni hormoni i njihovi derivati (npr. hidrokspirogesteron, medroksiprogesteron, dihidrogesteron) i derivati testosterona (npr. noretisteron, norgesterel, dezogestrel i gestoden).

Glavna terapijska primjena je za oralnu kontracepciju i nadomjesnu terapiju, te za liječenje endometrioze (2).

1.2 **Hormonski kontraceptivi**

Prve studije provedene su s oralnim kontraceptivima koji su sadržavali samo progestin noretinodrel u dozi od 10 mg, slučajno kontaminiran sintetskim estrogenom mestranolom. Smanjenjem ovog kontaminanta, povećala se učestalost probojnog krvarenja, najčešće

nuspojave pripravaka koji sadrže samo progestine. Kako bi se to izbjeglo, dodana je estrogenska komponenta (9). Prvi kombinirani hormonski kontraceptiv, Enovid® (150 mg mestranola i 9,85 mg noretinodrela), odobren je u Sjedinjenim američkim državama (SAD-u) 1960. godine. Enovid je najprije odobren 1957. za liječenje menstrualnih poremećaja. U to vrijeme, u SAD-u nije bilo moguće provesti klinička ispitivanja lijekova s kontracepcijskim učinkom pa su početne studije provedene u Portoriku.

Razvojem hormonskih kontraceptiva napravljene su izmjene u sastavu s ciljem smanjenja nuspojava i poboljšanja učinkovitost. Prva promjena bila je smanjenje doze estrogena i progestina, a zatim su razvijeni novi progestini sa smanjenim androgenim djelovanjem. Razvijene su i nove metode primjene (transdermalni i vaginalni sustavi, implantati i injekcije) kako bi se poboljšala podnošljivost lijekova i povećala suradljivost pacijentica (10).

Oralni kontraceptivi koji sadrže etinilestradiol i neki od progestina osiguravaju visoku učinkovitu i reverzibilnu kontracepciju. Utvrđena stopa neučinkovitosti kontracepcije tijekom prve godine terapije uz potpuno ispravno korištenje je 0.3%, odnosno 8% uz nepravilnu i nedosljednu upotrebu (11).

Prema podacima Ujedinjenih naroda, više od 100 milijuna žena diljem svijeta, što je oko 10% svih žena reproduktivne dobi, koristi kombinirane hormonske kontraceptive, najviše kao oralne pripravke. Izloženost je veća u razvijenim zemljama (16%) nego u zemljama u razvoju (6%) (12).

1.2.1 Mehanizam djelovanja

Kontracepcijsko djelovanje kombiniranih oralnih kontraceptiva je posljedica djelovanja hormona na hipotalamus, hipofizu i jajnike. Iako kombinirani oralni kontraceptivi sprječavaju trudnoću kroz nekoliko različitih mehanizama, njihovo primarno djelovanje je sprječavanje ovulacije. Progestinska komponenta sprječava povećanje razine LH koji je potreban za

pucanje folikula i oslobađanje jajne stanice. Također povećava gustoću sluzi vrata maternice i smanjuje pokretljivost jajovoda, što otežava prolaz sperme. Pored toga, progestini imaju antiproliferativno djelovanje na endometrij čime se smanjuje njegova debljina, što ga čini manje prihvatljivim za implantaciju. Estrogenska komponenta inhibira oslobađanja FSH iz hipofize, što dalje inhibira razvoj dominantnog folikula. Ovo zauzvrat potiče inhibiciju lučenja LH progestinom, bez kojeg se ne može doći do ovulacije i trudnoće (13).

1.2.2 Generacije

Prvo smanjenje doze progestina omogućeno je razvojem levonorgestrela, takozvanog 'progestina druge generacije'. Oralni kontraceptivi koji sadrže levonorgestrel u dozi od 250 µg koja je kasnije reducirana na 100 µg, u kombinaciji s 50, 30 ili 20 µg etinilestradiola, pojavili su se na tržištu krajem 1960-ih i još uvijek su najčešće korišteni kombinirani oralni kontraceptivi.

U potrazi za progestinima s minimalnim androgenim i neželjenim metaboličkim učincima razvijena su dva nova progestina, gestoden i dezogestrel. Oni pripadaju progestinima treće generacije. Oba progestina kombinirana su s 30 ili 20 µg etinilestradiola i smatralo se da će ovi pripravci potpuno zamijeniti progestine druge generacije. Međutim, pokazalo se da je relativni rizik od venske tromboembolije povezan s upotrebom kombiniranih kontraceptiva treće generacije veći nego kod druge generacije.

Noviji progestini koji se nalaze u sastavu kombiniranih kontraceptiva su dienogest, drospirenon i nomegestrol. Dienogest je 19-nor derivat testosterona bez androgenih, estrogenih ili mineralokortikoidnih svojstava i s izraženim anti-androgenim učinkom. Drospirenon je spironolaktonski analog s anti-mineralokortikoidnim i umjerenim antiandrogenim učincima. Nomegestrol acetat je derivat 19-norprogesterona koji se veže gotovo isključivo na progesteronski receptor (14).

Tablica 1 Pregled generacija progestina (15) (16)

Generacija progestina	Kemijska struktura	Hormonska aktivnost / Indeks selektivnosti
Prva generacija	Estrani sintetizirani iz progesterona <i>noretindron, noretinodrel, noretindron acetat, etinodiol diacetat</i>	Visoki afinitet za androgene receptore
	Pregnani sintetizirani iz 17-OH progesterona <i>medroksiprogesteron acetat, klormadinon acetat</i>	
Druga generacija	Gonani sintetizirani iz testosterona <i>levonorgestrel, norgestrel</i>	Visoki afinitet za androgene receptore
Treća generacija	Derivati levonorgestrela <i>dezogestrel, gestoden, norgestimat/norelgestromin, etonorgestrel</i>	Niski afinitet za androgene receptore Najpotentniji progestageni
Četvrta generacija	Ne-etilirani estrani <i>dienogest, drospirenon</i>	Specifično vezanje na progesteronski receptor, bez djelovanja na druge steroidne receptore Anitandrogeno djelovanje

Osim toga, bilo je i nekoliko pokušaja da se etinilestradiol zamijeni estradiolom, no ti su pripravci napušteni zbog problema s kontrolom menstrualnog ciklusa i učinkovitosti kontracepcije. Hoće li uvođenje estradiol valerata ili 17- β estradiola umjesto sintetičkog etinilestradiola ponuditi dodatne prednosti u usporedbi s klasičnom pripravcima, treba se utvrditi daljnjim studijama (13)(17).

1.2.3 Načini primjene

Razvojem hormonske kontracepcije razvijeni su i različiti načini primjene: oralni, intramuskularni, supkutani, transdermalni, intrauterini, intravaginalni i intranazalni (napušten) (18). Iako su oralni oblici i dalje najčešće korišteni, alternativni sustavi primjene razvijeni su s ciljem poboljšanja podnošljivosti i adherencije (10).

Kod oralnih pripravaka najčešće se primjenjuje stalna kombinacija estrogena i progestina tijekom tri tjedna četverotjednog ciklusa (Tablica 2). Doze progestina i (rjeđe) estrogena mogu varirati u dvije ili tri faze nakon čega slijedi faza bez lijeka. Većina fiksnih kombinacija dostupne su kao 21- ili 28-dnevni pripravci (konvencionalni ciklus). Neki 28-dnevni pripravci

sadrže 21 hormonski aktivne tablete i sedam tableta bez djelatne tvari, dok drugi sadrže 24 hormonski aktivne tablete i četiri tablete bez djelatne tvari. Dostupne su i fiksne kombinacije kombiniranih oralnih kontraceptiva s produženim ciklusom od 91 dan koji sadrži 84 hormonski aktivne tablete i sedam tableta bez djelatnih tvari ili sedam tableta s niskom dozom estrogena (19). Osim toga, razvijeni su i kombinirani pripravci etinilestradiola i levonorgestrela koji se primjenjuju kontinuirano tijekom cijele godine, odnosno sadrže 365 hormonski aktivnih tableta čime se potpuno eliminira menstrualno krvarenje (20).

Pripravci koji se primjenjuju supkutano i intramuskularno sadrže progesteron (medroksiprogesteron acetat) koji sprječava ovulaciju. Supkutani depo preparati sadrže niže doze progesterona, a primjenjuju se jednom u 12 do 14 tjedana. Iako je doza progesterona u depo pripravcima 30% niža nego kod intramuskularne formulacije, razdoblje do ponovne pojave ovulacije nakon prestanka primjene je duže, odnosno ovulacija je suprimirana nakon više od 13 tjedana od prestanka primjene. Medijan vremena za ponovnu pojavu ovulacije je 30 tjedana, s 97,4% kumulativne stope pojave ovulacije nakon 12 mjeseci (21).

Transdermalni sustavi sadrže etinilestradiol i progestin, a transdermalni naljepci (flasteri) se primjenjuju tijekom tri tjedna s pauzom od jednog tjedna (10). Razina estrogena nakon primjene transdermalnog flastera koji dostavlja 20 µg etinilestradiola prvog dana je šest puta veća nego kod oralnih oblika s 30 µg etinilestradiola (22). Učinkovitost kontracepcijskih flastera je usporediva s kombiniranim oralnim kontraceptivima, uz bolju suradljivost pacijentica (23).

Vaginalni sustavi također sadrže kombinaciju etinilestradiola i progestina, a dolaze u obliku prstena koji se koristi tijekom tri tjedna nakon čega slijedi jednotjedna pauza (10). Prsten sadrži 11,7 mg etonogestrela i 2,7 mg etinilestradiola, a oslobađa etonogestrel i etinilestradiol u prosječnoj dozi od 120 µg i 15 µg u 24 sata tijekom 3 tjedna. Prema tome, razina estrogena

nakon primjene vaginalnog prstena je 2.1 puta manja nego kod oralnih oblika s 30 µg etinilestradiola (22).

Tablica 2 Kombinirani oralni kontraceptivi na tržištu u Republici Hrvatskoj (24)

ESTROGEN	DOZA (mg)	GESTAGEN	DOZA (mg)	TRG.NAZIV
etinilestradiol	0,035	norgestimat	0,25	Cilest
etinilestradiol	0,02 ili 0,03 0,015	gestoden	2 0,06	Lyndinette, Logest Naelia, Yvon
etinilestradiol	0,03	drospirenon	3	Yasmin, Softine, Palandra, Rosanne (*28/0)
etinilestradiol	0,02	drospirenon	3	Yaz, Softinelle (*24/4), Rosanelle (*28/0)
estradiol-valerat		dienogest		Qlaira (*26/2)
etinilestradiol	0,03	dienogest	2	Donella
etinilestradiol	0,02	norelgestromin	0,15	Evra (TTS)
17β-estradiol	1,5	nomegestrol	2,5	Zoely
etinilestradiol	0,03	klormadinon	2	Belara, Estal
etinilestradiol	0,02	dezogestrel	0,15	Novynette
etinilestradiol	0,035	noretisteron	0,5;0,75;1	Trinovum
etinilestradiol	0,03;0,04;0,03	levonorgestrel	0,05;0,075;0,125	Triquilar
etinilestradiol	0,035	ciproteronacetat	2	Diane35, Belune35, Axira35

Intrauterini kontraceptivi sadrže progestin levonorgestrel, koji se otpušta u dozi 20µg u 24 h kontinuirano tijekom razdoblja do pet godina (25). Osim toga, razvijeni su i sustavi koji se ugrađuju supkutano, otpuštaju progestin koji inhibira ovulaciju i osiguravaju kontracepciju u razdoblju do tri godine (26).

1.2.4 Česte nuspojave i faktori rizika

Nuspojave hormonskih kontraceptiva su najčešće blage i nestaju nastavkom korištenja(27).

Prema podacima dostupnima u sažecima opisa svojstava kombiniranih oralnih kontraceptiva, među česte nuspojave ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) spadaju emocionalna nestabilnost, smanjeni libido, glavobolja, migrena, mučnina, promjene tjelesne težine, bol u dojčkama, metroragija, amenoreja, leukoreja i vaginalna monilijaza (28-35).

U žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive moguće su sljedeće nuspojave s mogućim ozbiljnim posljedicama:

- venski tromboembolijski poremećaji
- arterijski tromboembolijski poremećaji
- hipertenzija
- tumori jetre
- rak dojke (s obzirom na to da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, povećana učestalost u odnosu na ukupni rizik od raka dojke je mala; nije dokazana uzročna veza s korištenjem kombiniranog oralnog kontraceptiva)
- nastanak ili pogoršanje stanja za koja se ne može sa sigurnošću potvrditi da su povezana s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miom maternice, porfirija, sistemski lupus eritematosus, gestacijski herpes, Sydenhamova koreja, hemolitičko-uremički sindrom, kolestatska žutica, kloazma, akutni ili kronični poremećaji jetrene funkcije, egzogeni estrogeni mogu inducirati ili pogoršati simptome angioedema kod žena s nasljednim angioedemom (30)

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organisation, WHO), žene koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive te puše izložene su većem riziku od kardiovaskularnih bolesti, osobito od infarkta miokarda. Smjernice WHO-a ukazuju da je rizik korištenja hormonskih kontraceptiva (oralnih, flastera, vaginalnih prstena i injekcijskih pripravaka) ipak manji od koristi kod žena mlađih od 35 godina koje puše. Kod žena starijih od 35 godina koje puše manje od 15 cigareta na dan rizik je veći od koristi, a kod onih koje puše više od 15 cigareta na dan rizik je neprihvatljiv. Kod žena s hipertenzijom rizik primjene je također veći od koristi, a ako su vrijednosti krvnog tlaka veće od 160/100 mmHg rizik je

neprihvatljiv. U slučaju prisutnosti više od jednog kardiovaskularnog faktora rizika kao što su starija dob, pušenje, dijabetes, hipertenzija i dislipidemije, rizik primjene hormonskih kontraceptiva je također veći od koristi (36).

2 Cilj istraživanja

Glavne prednosti suvremenih niskodozirnih hormonskih kontraceptiva uključuju relativnu sigurnost i visok stupanj djelotvornosti, smanjujući potrebu za pobačajem ili kirurškom sterilizacijom (37).

Danas su nuspojave hormonskih kontraceptiva koji sadrže niske doze estrogena u kombinaciji s progestinima različitih farmakoloških karakteristika najčešće blage i nestaju nastavkom korištenja. Primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva rijetko može dovesti i do teških nuspojava, kao što su venske i arterijske tromboembolije, osobito u žena s dodatnim čimbenicima rizika. Uz njihovu dugotrajnu primjenu veže se i povećani rizik od raka dojke, grlića maternice te tumora jetre. Brojne studije su provedene s ciljem utvrđivanja sigurnosnog profila različitih oblika hormonske kontracepcije, uključujući i one koje su ispitivale specifične rizike.

Cilj ovog specijalističkog rada je analizirati identificirane i neke od potencijalnih rizika hormonskih kontraceptiva, s posebnim naglaskom na oralnu hormonsku kontracepciju. Prikazat će se podaci dostupni u znanstvenoj literaturi kao i analize procjena koje su provela različita regulatorna tijela za lijekove s ciljem utvrđivanja omjera rizika i koristi primjene hormonske kontracepcije.

3 Materijali i metode

3.1 Identificirani i potencijalni rizici

Identificirani rizik je svaki štetan događaj za koji postoje adekvatni dokazi o povezanosti s lijekom. Nuspojave opisane u poglavlju 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka se smatraju identificiranim rizicima, osim ako su vezane uz skupinu lijekova, a nisu zabilježene s određenim lijekom. Za potencijalne rizike postoji sumnja da su povezani s lijekom, ali ta povezanost nije potvrđena. Važni identificirani i potencijalni rizici utječu na omjer rizika i koristi ili imaju implikacije na javno zdravlje. Važnost rizika se određuje na temelju nekoliko čimbenika, uključujući utjecaj na pojedinca, ozbiljnost rizika i utjecaj na javno zdravlje. Rizici uključeni u poglavlja 4.3 kontraindikacije i 4.4 posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi sažetka opisa svojstava lijeka se smatraju važnim (38).s Identificirani i potencijalni rizici opisani u ovom radu određeni su na temelju sažetka opisa svojstava lijeka hormonski kontraceptiva i znanstvene literature.

3.1.1 Venska tromboza

Flebotromboza je trombotska inkluzija u dubokom venskom sustavu. Oštećenje endotela venske stijenke mehaničkim, kemijskim, radijacijskim i drugim uzrocima te bakterijskom ili virusnom infekcijom, dokazani su, mada rjeđi, precipitirajući faktori u nastanku akutne venske tromboze. Produženo mirovanje zbog različitih razloga, primjerice nakon trauma, operacija, poroda povećavaju rizik nastanka venske tromboze. Trudnoća, primjena estrogena, neoplazme, poremećaji koagulacije, povećana viskoznost krvi uslijed poliglobulije, paraproteinemije ili dehidracije, neka su od stanja i bolesti s poznatom sklonošću trombozama (39).

Epidemiološke studije pokazuju da upotreba kombiniranih oralnih kontraceptiva povećava apsolutni rizik venske tromboze na godišnjoj razini s 0.8 na 10000 žena u premenopauzi koje ne koriste hormonsku kontracepciju na 3.0 na 10000 žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive (40). Učestalost venske tromboze prema zaključcima ponovnog ispitivanja sigurnosnog profila kombiniranih hormonskih kontraceptiva Europske agencije za lijekove (EMA) iz studenog 2013. prikazana je u Tablica 3.

Tablica 3 Učestalost venske tromboze (41)

Godišnji rizik razvoja venske tromboze	
Žene koje ne koriste kombinirane hormonske kontraceptive (pilula, flaster, prsten) i nisu trudne	Oko 2 na 10000 žena
Žene koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive koji sadrže levonorgestrel, noretisteron ili norgestimat	Oko 5-7 na 10000 žena
Žene koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive koji sadrže etonogestrel ili norelgestromin	Oko 6-12 na 10000 žena
Žene koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive koji sadrže drospirenon, gestoden ili dezogestrel	Oko 9-12 na 10000 žena
Žene koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive koji sadrže klormadinon, dienogest ili nomegestrol	Nepoznato – daljnje studije su u tijeku kako bi se procijenio rizik

Prikazane procjene ukazuju da je rizik venske tromboze sa svim kombiniranim hormonskim kontraceptivima nizak (42). Unatoč tome, zbog njihove široke primjene, kombinirani hormonski kontraceptivi su odgovorni za većinu venskih tromboza kod mladih žena s mogućim različitim posljedicama kao što su smrt, ponovna pojava venske tromboze, post-trombotički sindrom i krvarenje zbog primjene antikoagulacijskih lijekova (43). Prvi slučajevi venske tromboembolije zabilježeni su početkom 1960.-ih godina, nedugo nakon stavljanja oralnih kontraceptiva na tržište (9). Estrogenska komponenta se smatrala odgovornom za protrombotički učinak hormonske kontracepcije. Ovaj je učinak ovisan o dozi te je

smanjenjem doze estrogena na 15–30 µg etinilestradiola smanjen i rizik od nuspojava (44). Promjene progestinske komponente bile su prije svega vezane uz kemijsku strukturu. Tijekom 1980-ih i 1990-ih, razvijena je takozvana 'treća generacija' progestina (gestoden, dezogestrel, norgestimat). Zbog veće biološke raspoloživosti, smanjenog androgenog učinka i metaboličkih nuspojava, ovi su spojevi trebali zamijeniti stariji progestin levonorgestrel (45). Međutim, kasnije studije su pokazale da je kod kombiniranih hormonskih kontraceptiva koji sadrže progestine treće generacije povećana vjerojatnost razvoja venske tromboze za 1.5-3 puta u usporedbi s progesteronima druge generacije (46)(47). Studija provedena u Nizozemskoj na 1524 žena, pokazala je da upotreba kombiniranih pripravaka koji sadrže ciproteron acetat ili drospirenon ('četvrta generacija' progestina) također povećava vjerojatnost pojave venske tromboze za 2-4 puta u odnosu na one koji sadrže levonorgestrel, te je rizik sličan kao kod primjene progestina treće generacije. Također je potvrđeno da je rizik pojave venske tromboze najveći tijekom prve godine korištenja, osobito tijekom prva tri mjeseca (48). Tako je zaključeno da rizik venske tromboze ne ovisi samo o dozi estrogena, nego i o vrsti progestinske komponente, odnosno 'ukupnoj estrogenosti' pripravka (49).

UKUPNA ESTROGENOST

'Ukupna estrogenost' se povećava s povećanjem doze estrogena, a smanjuje povećanjem antiestrogene aktivnosti progestinske komponente. Smatra se da progestini treće i četvrte generacije imaju manju antiestrogenu aktivnost od levonorgestrela, a time i manje umanjuju protrombotički učinak estrogena. Prema tome, pripravci koji sadrže progestine treće i četvrte generacije imaju veću 'ukupnu estrogenost', a time i veći rizik tromboze (49)(50). Budući da se razina globulina koji veže spolne hormone povećava pod utjecajem estrogena (51), a smanjuje primjenom progestina (16), ovaj se protein može smatrati i mjerom ukupne estrogenosti kombiniranih oralnih kontraceptiva. Promjene razine tog globulina u pozitivnoj

su korelaciji s rizikom od venske tromboze uzrokovane oralnim hormonskim kontraceptivima (49).

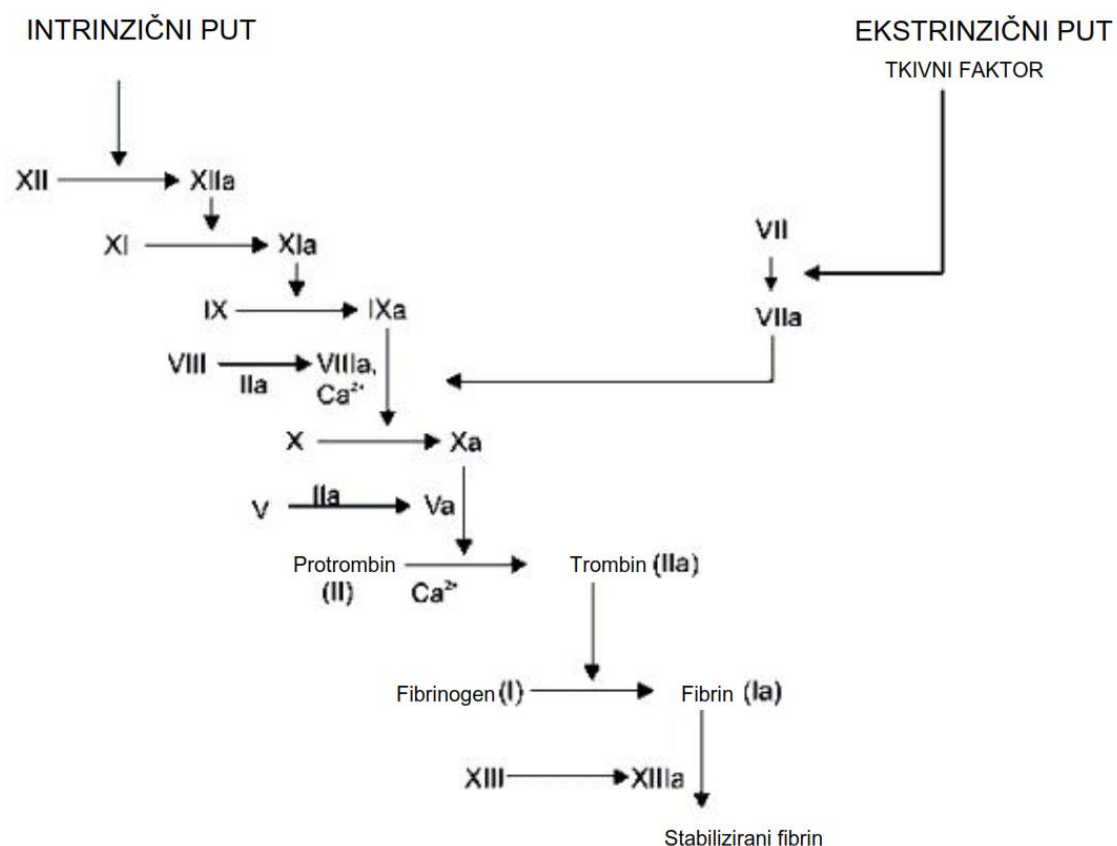
KOAGULACIJSKA KASADA

Hemostaza je fiziološki proces u organizmu i jedan od važnih obrambenih mehanizama. To je dobro kontroliran proces koji u fiziološkim uvjetima odgovara na ozljedu vaskulature stvaranjem ugruška i tako ograničava i prekida krvarenje. Važni stanični i cirkulirajući elementi procesa hemostaze koji je uspostavljaju i održavaju su trombociti, faktori zgrušavanja krvi, endotel krvnih žila, kao i inhibicijski mehanizmi agregacije trombocita, zgrušavanja i fibrinolize. Promjene koje bi dovele do neravnoteže, odnosno hipo- ili pak hiperkoagulabilnosti mogu uzrokovati neravnotežu procesa hemostaze i dovesti do krvarenja ili tromboze.

Kaskadni sustav zgrušavanja krvi dijeli se na intrinzični (pokreće se pri oštećenju endotela krvnih žila) i ekstrinzični (posredovan tkivnim faktorom pri ozlijedi tkiva) put (Slika 4). Oba puta aktivira faktor X koji u kompleksu s kofaktorom Va može konvertirati protrombin u trombin. Fibroblasti u subendotelnom matriksu izražavaju tkivni faktor. Faktor VII u cirkulaciji se brzo veže za tkivni faktor koji je dio stanične membrane pa stoga i ne cirkulira u plazmi. Kad se jednom spoje u kompleks, tkivni faktor i faktor VII aktiviraju faktor X kao i faktor IX. Ako se faktor Xa odvoji sa stanice odmah ga inaktivira antitrombin i inhibitor puta tkivnog faktora (TFPI). Na stanici se nalazi mala količina trombina koja je nastala aktivacijom faktora Xa u kompleksu s kofaktorom Va. Taj je trombin potreban za aktivaciju trombocita i faktora VIII u sljedećoj fazi zgrušavanja ili amplifikaciji. Na mjesto ozljede krvne žile vežu se trombociti koji se aktiviraju djelovanjem trombina. Jednom aktivirani, oslobađaju faktor V iz alfa granula koji je samo djelomično aktiviran. Faktor V se kompletno aktivira djelovanjem trombina ili faktora Xa. Trombin također cijepa faktora VIII od von

Willebrandova faktora i aktivira ga. U ovom trenutku na površni aktiviranog trombocita nalaze se aktivirani faktori V i VIII spremni za aktivaciju velike količine trombina. U fazi propagacije faktor IX dolazi krvlju na aktivirani trombocit i veže se s faktorom VIII u kompleks FVIIIa/ FIXa. Taj kompleks aktivira faktor X koji s faktorom Va čini protrombotski kompleks koji započinje intenzivnu fazu aktivacije trombina potrebnu za stvaranje ugruška. Trombin pretvara topivi fibrinogen u netopljivi fibrin i aktivira faktor XIII. Isto tako trombin aktivira TAFI - trombinom aktivirajući inhibitor fibrinolize.

Inhibitori prokoagulatnih proteina su antitrombin, protein C i protein S koji ograničavaju koagulacijsku aktivnost. Antitrombin inhibira uglavnom faktor Xa i faktor IIa (trombin), a njegova je aktivnost značajno pojačana djelovanjem heparina ili pentasaharida fondaparinuksa. Djelovanje antitrombina je uglavnom vezano za tekuću fazu plazme i ograničava koagulacijski proces samo na mjestu nastanka. Nasuprot tome, protein C se treba aktivirati na staničnoj površini i tako razvija antikoagulantni, profibrinolitički i imunomodulatorni učinak. Stoga se protein C veže za endotelni receptor proteina C i aktivira ga kompleks trombina i trombomodulina (52). Aktivirani protein C sa svojim kofaktorom proteinom S proteolizom inaktivira faktore Va i VIIa (53). Kad se jednom ugrušak stvori i stabilizira razoriti ga može samo plazmin. Plazmin nastaje djelovanjem tkivnog aktivatora plazminogena na plazminogen. Taj je sistem reguliran inhibitorom aktivacije plazminogena (PAI) i TAFI, oba proteina koji štite ugrušak od fibrinolize inhibirajući djelovanje tkivnog aktivatora plazminogena. Inhibitor aktivacije plazminogena inaktivira aktivirani protein C (52).



Slika 4 Koagulacijska kaskada (54)

UČINAK KOMBINIRANIH ORALNIH KONTRACEPTIVA NA KOAGULACIJSKU KASKADU

Upotreba oralnih kontraceptiva uzrokuje promjenu razine gotovo svih proteina uključenih u koagulaciju i fibrinolizu (Tablica 4). Dok hormonske promjene tijekom ciklusa kod žena koje ne koriste hormonske kontraceptive ne utječu značajno na koagulacijske proteine, hormonski kontraceptivi aktiviraju vanjski koagulacijski put i smanjuju koncentraciju TFPI-a, njegovog važnog inhibitora (55). Studija koju su proveli Tans i suradnici je pokazala da je ovaj učinak izraženiji kod treće generacije oralnih kontraceptiva (56). Oralni kontraceptivi povećavaju plazmatske razine fibrinogena, protrombina, faktora zgrušavanja VII, VIII i X i umjereno

smanjuju razinu faktora V. Povećanje razine protrombina i faktora VII te smanjenje razine faktora V su značajno izraženiji tijekom upotrebe oralnih kontraceptiva koji sadrže dezogestrel nego tijekom upotrebe onih koji sadrže levonorgestrel (57). Upotreba oralnih kontraceptiva uzrokuje smanjenje razine antitrombina, kao i koncentracije i aktivnosti TFPI-a (55)(56). Osim toga, promjene se događaju i u djelovanju proteina C. Oralni kontraceptivi uzrokuju malo povećanje koncentracije i aktivnosti ovog proteina, što je vjerojatno kompenzacijski mehanizam povišenim razinama glavnih inhibitora proteina C; α 1-antitripsina (α 1-antiproteaza) i α 2-makroglobulina (50). S druge strane, koncentracija ukupnog i slobodnog proteina S kao i njegova antikoagulantna aktivnost neovisna o aktiviranom proteinu C, znatno padaju tijekom uporabe oralnih kontraceptiva i značajno su niže kod žena koje koriste treću generaciju oralnih kontraceptiva nego u korisnica druge generacije (58).

Upotreba oralnih kontraceptiva povećava i fibrinolitičku aktivnost u plazmi (Tablica 4). Smanjena koncentracija i aktivnost PAI-1 i povećanje razine aktivatora tkivnog plazminogena (tPA) i plazminogena tijekom korištenja oralnih kontraceptiva je barem djelomično kompenzirana povišenim TAFI-em, čija je razina u plazmi viša u žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive koje sadrže dezogestrel od onih koji sadrže levonorgestrel (59). Nekoliko epidemioloških istraživanja je pokazalo da čak i umjereno povećanje plazmatske razine protrombina (60), faktora VIII (61), IX (62), XI (63) i fibrinogena, ili smanjenje razine antitrombina (64), TFPI-a (65), proteina S ili proteina C (64) može poremetiti osjetljivu ravnotežu između koagulacijskog sustava i antikoagulantnih putova i time dovesti do razvoja venske tromboze.

Tablica 4 Učinak oralnih kontraceptiva na homeostatske parametre (66)

	Druga generacija	Treća generacija
Koagulacijski faktor		
Protrombin	↑	↑*
Fibrinogen	↑	↑
Faktor V	↓	↓*
Faktor VII	↑	↑*
Faktor VIII	↑↓	↑
Faktor X	↑	↑
Antikoagulacijski sustav		
Antitrombin	↑↓	
α2-makroglobulin	↑	↑
α1-antitripsin	↑	↑
Inhibitor proteina C	↑↓	↑
Protein C	↑	↑
Protein S	↓	↓*
Rezistencija na aktivirani protein C (prema APTV-u)	↑↓	↓*
Rezistencija na aktivirani protein C (prema stvaranju trombina)	↑	↑*
Fibrinolitički sustav		
tPA, antigen	↓	↓
tPA, aktivnost	↑	↑
PAI-1, antigen, ng/ml	↓	↓
PAI-1, aktivnost, U/ml	↓	↓
Plazminogen, aktivnost, %	↑	↑
TAFI, antigen, %	↑	↑*

*Značajna razlika između druge i treće generacije

APTV= aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, tPA= aktivator tkivnog plazminogena, PAI= inhibitor aktivacije plazminogena, TAFI= trombinom aktivirajući inhibitor fibrinolize

Interakcije između genetskih i stečenih čimbenika rizika u patogenezi venske tromboze i njihovo sinergističko djelovanje može dovesti do značajnog povećanja ukupnog rizika razvoja ove bolesti (67). To objašnjava veću stopu tromboze tijekom prve godine upotrebe oralnih kontraceptiva, budući da žene s naslijeđenim nedostacima i drugim čimbenicima rizika često doživljavaju trombotske komplikacije nedugo nakon što su ih počeli koristiti i terapija se

zatim ukida. Na primjer, prosječno vrijeme između početka uporabe oralnih hormonskih kontraceptiva i tromboze u heterozigotnih nositelja mutacije faktora Leiden je manje od dvije godine u gotovo 50% slučajeva (68). Međutim, tromboza se može pojaviti i nakon nekoliko godina korištenja, što upućuje na utjecaj drugih čimbenika rizika kao što su pušenje, pretilost, traume i imobilizacija.

Značajan učinak na razvoj tromboembolije imaju nasljedni poremećaji. Genetski rizični faktori se dijele na značajne, srednje i slabe. Značajni su oni koji dovode do smanjene koncentracije antitrombina, proteina C ili proteina S. Srednje su značajni faktor V Leiden, protrombin 20210A mutacija, krvne grupe A, B i AB te fibrinogen 10034 C>T polimorfizam, a pod slabe se može svrstati veliki broj različitih poremećaja (69). Mutacija u genu za faktor V, dovodi do rezistencije na aktivirani protein C (APC) i najčešći je uzrok nasljedne tromboembolije (53)(70). Ova se rezistencija može pojaviti i bez spomenute mutacije, a dovodi do povećanog rizika za vensku trombozu (71). Brojni stečeni i genetski čimbenici rizika sinergistički smanjuju osjetljivost na APC, a ovim se mehanizmom također može objasniti i povećan rizik venske tromboze kod žena na oralnoj kontraceptivnoj terapiji (72). Zanimljiv fenomen povezan sa sustavom proteina C uočen je kod žena koje koriste oralne kontraceptive, istraživanja su naime pokazala da je antikoagulacijski učinak aktiviranog proteina C smanjen. Stečena otpornost na aktivirani protein C može se dokazati mjerenjem učinka aktiviranog proteina C na aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) (73) i na stvaranje trombina (70). Olivieri i sur. su proučavali osjetljivost na aktivirani protein C kod 50 zdravih žena koje su uzimale oralne kontraceptive i kod 50 žena u kontrolnoj skupini, a pritom su bile isključene žene s osobnom ili obiteljskom povijesti tromboembolijskih bolesti. Kod žena na oralnim kontraceptivima zabilježena je povećana razina fibrinogena i proteina C, smanjena razina proteina S i skraćeno protrombinsko vrijeme (PT) i APTV. Ovi rezultati ukazuju na to da kombinirani oralni kontraceptivi mogu pridonijeti rezistenciji na

APC, što povećava rizik od venske tromboze (73). Učinci APC-a na stvaranje trombina u plazmi žena koje koriste oralne kontraceptive uspoređeni su s odgovorom na APC u kontrolnoj skupini bez oralnih kontraceptiva. U usporedbi sa ženama koje ne koriste oralne kontraceptive, žene koje ih koriste pokazuje značajno smanjenu osjetljivost na APC ($p < 0,001$), neovisno o vrsti oralnog kontraceptiva koji se koristi. Žene koje koriste treću generaciju oralnih kontraceptiva bile su znatno manje osjetljive na APC od žena koje koriste drugu generaciju ($p < 0,001$). Međutim, razlike u osjetljivosti na APC između žena koje ne koriste oralne kontraceptive i korisnica različitih formulacija, ispitivana na temelju APTV-a, nisu uvijek imala statistički značaj. Značajna korelacija između rizika od venske tromboze i otpornosti na APC je ustanovljena ispitivanjima koja se temelje na stvaranju trombina u prisutnosti ili bez mutacije faktora V Leiden (72). Testovi otpornosti na APC temeljeni na stvaranju trombina pokazali su znatno veću otpornost na APC u svih osoba koje su koristile kombinirane kontraceptive u odnosu na osobe koje ih ne uzimaju. Uz to, rezistencija je veća kod korisnica treće generacije oralnih kontraceptiva u odnosu na drugu generaciju (70).

Osjetljivost plazme za APC ovisi o razini nekoliko faktora koagulacije i antikoagulacijskih proteina; protrombina, proteina S i TFPI (74). Razina proteina S i TFPI-a se smatraju važnim faktorom kod hormonima inducirane rezistencije na APC. Naime, razine ovih proteina su značajno smanjene tijekom upotrebe hormonskih kontraceptiva (55)(75). Nadalje, nekoliko studija je pokazalo da treća generacija oralnih hormonskih kontraceptiva uzrokuje izraženiji pad razine proteina S u odnosu na drugu generaciju (50)(74). Manje je dostupnih podataka o učincima druge i treće generacije oralnih hormonskih kontraceptiva na plazmatske razine TFPI-a. Van Vliet i sur. su pokazali da su razine u plazmi slobodnog TFPI-a također znatno niže u korisnica treće generacije oralnih hormonskih kontraceptiva koji sadrže drospirenolone ili ciproteron acetat nego u korisnica druge generacije (74). Ovi proteini značajno utječu na rezistenciju na APC kod žena koje koriste hormonsku kontracepciju, ali i kod ostalih (76), te

su razine proteina S i TFPI-a u negativnoj korelaciji s rezistencijom na APC (73). Osim toga, razina proteina S i varira zajedno s razinom TFPI-a, što upućuje na slične mehanizme u regulaciji razine ovih proteina u plazmi (77). Protein S je ne-enzimski kofaktor APC u inaktivaciji faktora Va i VIIIa, koji značajno pojačava antikoagulantnu aktivnost APC-a (78). Stoga, mehanizam kojim smanjenje razine proteina S u plazmi utječe na funkciju sustava proteina C je jasan. Međutim, doprinos niske razine TFPI-a razvoju APC rezistentnog fenotipa nije u potpunosti razjašnjen. Hackeng i sur. navode da TFPI sustav može prigušiti antikoagulacijski funkciju proteina C sustava i obrnuto. U ovom slučaju, oslabljena funkcija TFPI-a povećava prokoagulacijski potencijal plazme, a stvaranje trombina je manje učinkovito kontrolirano putem sustava proteina C. Dodatno, neodgovarajuća inhibicija faktora Xa TFPI-em može povećati razinu faktora Xa. Kako faktor Xa štiti faktor Va od inaktivacije APC-om, povećana koncentracija faktora Xa također može doprinijeti razvoju otpornosti na APC (79). Promjene u razini protrombina imaju mali doprinos razvoju otpornosti na APC, kao i povećanju rizika od venske tromboembolije. Osim toga, budući da je razlika razine protrombina tijekom korištenja treće i druge generacije oralnih hormonskih kontraceptiva prilično mala (~ 3%), razlike u riziku od venske tromboze između druge i treće generacije ne mogu se objasniti ovim mehanizmom (57).

Zbog svega gore navedenog, poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (uključujući mutacije gena za faktor V Leiden), nedostatak ili smanjena funkcija antitrombina III, proteina C i proteina S, su kontraindikacije za korištenje kombiniranih oralnih kontraceptiva (29).

DRUGI HORMONSKI KONTRACEPTIVI

Budući da se većina proteina uključenih u hemostazu sintetizira u jetri, protrombotsko djelovanje oralnih kontraceptiva se dugo smatralo posljedicom učinka prvog prolaza

estrogena i gestagena kroz jetru (80). Prema tome se očekivalo da će pripravci bez učinka prvog prolaza kroz jetru, na primjer transdermalni i vaginalni sustavi, biti sigurniji izbor od oralne hormonske kontracepcije. Iznenadujuće, epidemiološke studije su pokazale da je transdermalna hormonska kontracepcija barem jednako trombogena (81) ili ima čak 2 do 3 puta viši rizik od venske tromboze u odnosu na treću generaciju oralnih kontraceptiva (83). Cole i sur. su analizirali medicinsku dokumentaciju 49 048 žena koje su koristile transdermalni kontracepcijski sustav i 202 344 žena koje su koristile oralne kontraceptive (35 µg etinilestradiol i norgestimat). Rezultati ove analize pokazali su dvostruko povećanje stope venske tromboembolije (omjer stopa incidencije 2.2, 95% raspon pouzdanosti 1.3-3.8) među korisnicima transdermalnih kontraceptiva (20 slučajeva; 40,8 na 100 000 žena u godini) u usporedbi s oralnim kontraceptivima (37 slučajeva; 18,3 na 100 000 žena u godini) (82). Ova zapažanja su potvrđena i randomiziranom presječnom studijom koja je pokazala slične ili čak izraženije promjene u rizičnim markerima za vensku trombozu u plazmi žena koje koriste transdermalne kontraceptive u odnosu na oralne kontraceptive sličnog sastava (83). U skladu s tim, izraženije promjene rezistencije na APC, i razine proteina S i globulina koji vežu spolne hormone (SHBG) su primijećene u korisnicima transdermalnog flastera u usporedbi s oralnim kontraceptivima koji sadrže levonorgestrel ili dezogestrel (84). Pokazano je da, iako je vršna koncentracija hormona niža kod transdermalnih pripravaka nego kod oralnih, koncentracije hormona tijekom dužeg vremena su stabilnije i više kod transdermalnih pripravaka (85). Povišene razine hormona tijekom vremena mogu uzrokovati nepovoljne promjene u razinama proteina S i TFPI-a neovisno o učinku prvog prolaza kroz jetru.

Vaginalni prsten održava niže razine estrogena i progestogena u krvi u odnosu na transdermalni flaster i oralne kontraceptive (86). Pokazalo se i da vaginalni hormonski kontraceptivi koji sadrže progestin treće generacije imaju manje izražen učinak na razine

aktiviranog proteina C i SHBG u usporedbi s transdermalnim kontraceptivima, ali uzrokuju veće promjene od oralnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel (87)(50).

Putovi primjene bez učinka prvog prolaza kroz jetru ne smanjuju rizik venske tromboze u usporedbi s oblicima za oralnu primjenu. Za razliku od većine drugih proteina uključenih u koagulaciju, velike količine proteina S i TFPI-a ne sintetiziraju se u jetri, već u endotelnim stanicama krvnih žila. Prema tome, ako je sinteza tih proteina u endotelnim stanicama regulirana estrogenima i/ili gestagenima, ona neće ovisiti o učinku prvog prolaska kroz jetru nego o koncentraciji ovih hormona u sistemskej cirkulaciji (88).

Za razliku od kombiniranih hormonskih kontraceptiva, manji broj studija se bavi učincima kontraceptiva koji sadrže samo progestinsku komponentu. Neke od njih, iako ograničene malim brojem pacijentica, sugeriraju da postoji malo ili nikakvo povećanje rizika od venske tromboze pri korištenju oralnih ili parenteralnih pripravaka koji sadrže samo progestin (89)(90). Nadalje, pokazalo se da progestinski oralni kontraceptivi imaju i povoljan učinak na rizične markere venske tromboze, uključujući SHBG i rezistenciju na APC. Za razliku od kombiniranih oralnih kontraceptiva, pripravci koji sadrže samo progestin imaju antitrombotsko djelovanje koje je izraženije u žena koje koriste levonorgestrel nego u onih koje su koristile dezogestrel (50). Studija koju su proveli van Vliet i sur., ukazuje na to da intrauterini progesteronski pripravci smanjuju rezistenciju na APC, a moguće da imaju i slabi antitrombotski učinak (91). Stoga ovakvi pripravci mogu biti sigurniji izbor od oralne hormonske kontracepcije za žene s poznatim povećanim rizikom od venske tromboze.

Može se zaključiti da se rizik od venske tromboze tijekom korištenja hormonske kontracepcije povećava sljedećim redoslijedom: najmanji je kod oralnih kontraceptiva koji sadrže samo progestin i levonorgestrel-otpuštajućih intrauternih pripravaka, povećava se kod druge generacije oralnih kontraceptiva, zatim kod vaginalnih kontraceptiva, treće i četvrte

generacije oralnih kontraceptiva i oralnih kontraceptiva koji sadrže ciproteron acetat, a najveći je kod transdermalnih kontraceptiva (43).

3.1.2 Arterijska tromboza - infarkt miokarda i moždani udar

Osim povećanja rizika za tromboemboliju, kombinirani hormonski kontraceptivi povećavaju i rizik za arterijske trombotske događaje, uključujući akutni infarkt miokarda i ishemijski moždani udar (92). Kombinirani oralni pripravci su zato kontraindicirani kod prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (30).

Smatralo se da je povećanje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta najveći rizik kombiniranih hormonskih kontraceptiva s visokim dozama estrogena, a smanjenjem doze estrogena znatno je povećana i sigurnost ovih pripravaka. Unatoč tome, meta analiza studija objavljenih u literaturi između 1980. i 2002. pokazala je da i nisko-dozirni oralni hormonski kontraceptivi povećavaju rizik kardiovaskularnih bolesti. Relativni rizik¹ od infarkta miokarda bio je 1.84 (95% raspon pouzdanosti², 1.38-2.44) i 2.12 (95% raspon pouzdanosti, 1.56-2.86) za ishemijski moždani udar. Ukupni omjer izgleda³ za oba ishoda bio je 2.01 (95% raspon pouzdanosti, 1.63-2.48). Oralni kontraceptivi druge generacije bili su povezani sa značajnijim povećanjem rizika od infarkta miokarda i ishemijskog moždanog udara (1.85 [95% raspon pouzdanosti 1.03-3.32] i 2.54 [95% raspon pouzdanosti, 1.96-3.28]). Kod treće generacije rizik je bio povećan samo za ishemijski moždani udar (2.03 [95% raspon pouzdanosti, 1.15-3.57]) (93). Slični su rezultati dobiveni i meta-analizom koju su proveli Khaders i sur., omjer

¹ Omjer stope štetnih događaja događaja u eksperimentalnoj i kontrolnoj skupini.

² Interval pouzdanosti za bilo koju statističku mjeru predstavlja raspon mogućih vrijednosti unutar kojega se s izvjesnom vjerojatnosti nalazi ta statistička mjera populacije. Kao takav, interval pouzdanosti je objektivna procjena (ne)preciznosti i veličine uzorka nekog istraživanja. Stoga, na interval pouzdanosti posredno se može gledati i kao na mjerilo kvalitete uzorka istraživanja. Interval pouzdanosti je omeđen granicama. Ovisno o razini pouzdanosti koju biramo, mijenja se i raspon, tj. granice intervala. Najčešće korišteni intervali pouzdanosti u biomedicinskoj literaturi su 90%-tni, 95%-tni, 99%-tni i nešto rjeđe 99,9%-tni interval pouzdanosti. Što su granice intervala uže, preciznost procjene je veća. Tradicionalno se u literaturi najčešće koristi 95%-tni interval pouzdanosti, koji je u svezi s opće prihvaćenom razinom statističke značajnosti $P < 0,05$.

³ Omjer izgleda da su bolesnici s ishodom bili liječeni eksperimentalnim liječenjem u odnosu na kontrolnu skupinu.

izgleda za infarkta miokarda kod žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive bio je 2.48 (95% raspon pouzdanosti, 1.91-3.22) (94). Međutim, budući da je infarkt miokarda izuzetno rijedak kod inače zdravih žena reproduktivne dobi, čak i udvostručenje ovog rizika se ne smatra značajnim (95).

Povećanje rizika ishemijskog moždanog udara, koji je također rijedak kod žena reproduktivne dobi, ne smatra se značajnim (96). Rezultati meta analize studija objavljenih od 1960. do 1999. pokazuju da je rizik od ishemijskog moždanog udara povećan kod žena na terapiji oralnim kontraceptivima, čak i kod novijih pripravaka s niskim dozama estrogena. Međutim, povećanje apsolutnog rizika od moždanog udara je malo, zbog već spomenute niske incidencije moždanog udara u ovoj populaciji (97). S druge strane, rizik kod žena starijih od 35 godina koje puše može biti značajan (98). Poznato je da pušenje značajno povećava rizik od infarkta miokarda, moždanog udara i venske tromboembolije (99).

Do sličnih su zaključaka došli i Chasan-Taber i sur. analizom literature objavljene od 1967. (kada su kombinirani oralni kontraceptivi uvedeni u SAD-u) i lipnja 1997., pritom su uzete u obzir sve epidemiološke studije u kojima su ishod bile kardiovaskularne bolesti. Podaci su organizirani prema kardiovaskularnoj mjeri ishoda (infarkt miokarda, moždani udar, venska tromboza i plućne embolije), dizajnu studije, dozi estrogena i vrsti progestina. Pokazalo se da je ukupni rizik za kardiovaskularne bolesti znatno niži kod pripravaka s manje od 50 µg estrogena, uključujući i one koje sadrže progestine treće i četvrte generacije, nego kod pripravaka koji sadrže visoke doze estrogena. Pritom je rizik od infarkta miokarda niži kod oralnih hormonskih kontraceptiva koji sadrže dezogestrel i gestoden u usporedbi s levonorgestrelom, iako je kod njih veći rizik od venske tromboembolije (95).

Rizik od infarkta miokarda bio je povećan kod žena koje koriste drugu generaciju oralnih kontraceptiva, a u studiji koju su proveli Tanis i sur. razlika između druge i treće generacije

nije bila značajna, ali su rezultati sugerirali da je rizik kod treće generacije manji u odnosu na drugu generaciju oralnih kontraceptiva (relativni rizik 1.3, nasuprot 2.5) (100).

U petnaestogodišnjoj kohortnoj studiji u Danskoj, analizirani su podaci iz nacionalnih registara za 1 626 158 žena u dobi od 15 do 49 godina, bez povijesti kardiovaskularnih bolesti ili raka. Iako je apsolutni rizik od trombotskog moždanog udara i infarkta miokarda povezan s upotrebom hormonske kontracepcije bio nizak, povećan je za faktor 0.9 do 1.7 s oralnim kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol u dozi od 20 µg i za faktor 1.3 do 2.3 s onima koji sadrže 30 do 40 µg etinilestradiola. Razlike u riziku ovisno o vrsti progestina su bile relativno male. Smatra se da je ovo povećanje rizika vjerojatnije posljedica protrombotskog učinka nego stvaranja aterosklrotičnog plaka (101).

U studiji provedenoj u Engleskoj, Škotskoj i Walesu identificirano je iz evidencije liječnika opće medicine 448 žena u dobi od 16 do 44 godine koje su tijekom 5-godišnjeg razdoblja praćenja doživjele infarkt miokarda. Kod 88% žena s infarktom miokarda bili su prisutni i drugi kardiovaskularni faktori rizika, uključujući pušenje. U ovoj studiji omjer rizika za infarkt miokarda za sve žene koje su koristile oralne kontraceptive bio je 1.40 (95% raspon pouzdanosti, 0.78–2.52), zatim 1.10 (95% raspon pouzdanosti, 0.52-2.30) kod žena koje su koristile kontraceptive druge generacije i 1.96 (95% raspon pouzdanosti, 0.87-4.39) kod treće generacije. Rezultati su pokazali da oralni hormonski kontraceptivi, uključujući i pripravke treće generacije, ne povećavaju rizik od infarkta miokarda kod zdravih žena koje ne puše. S druge strane, omjer izgleda za infarkt miokarda kod žena koje puše 20 ili više cigareta dnevno je bio 12.5 (95% raspon pouzdanosti, 7.29-21.5) (102).

Iako je rizik od kardiovaskularnih bolesti pri korištenju kombiniranih oralnih kontraceptiva različit u različitim studijama, ne preporuča se njihova primjena kod žena starijih od 35 godina koje puše više od 15 cigareta na dan (103)(36). Ostali rizični faktori su starija dob,

hipertenzija, migrena, pretilost, dislipidemije i protrombotske mutacije (104). Rizik od ishemijskog moždanog udara kod žena koje su heterozigoti za faktor V Leiden i koriste oralne kontraceptive je 11.2 puta (95% raspon pouzdanosti, 4.3-29) veći nego kod žene bez faktora rizika (105). Rizik od moždanog udara kod žena koje imaju migrenu može se povećati 2 do 4 puta uz korištenje oralnih kontraceptiva (106).

Povećanje rizika infarkta miokarda nije primijećeno kod pripravaka koji sadrže samo progestin (107). Povećanje rizika arterijske tromboze pri korištenju transdermalnih i vaginalnih pripravaka nije poznat (108).

3.1.3 Hipertenzija

Smatra se da oralni kontraceptivi s visokim dozama hormona (50 µg ili više estrogena i 1 do 4 mg progestina) uzrokuju hipertenziju kod oko 5% korisnica, a mali porast krvnog tlaka očekuje se i uslijed primjene novih niskodozirnih formulacija (109). Rizik je vrlo nizak, samo 41 slučaj hipertenzije na 10 000 osoba godišnje moglo bi se pripisati upotrebi oralne kontracepcije, i smanjuje se prestankom upotrebe hormona. Međutim, nisu identificirani rizični čimbenici niti sastav kontraceptiva koji bi se doveo u vezu s većim rizikom od nastanka hipertenzije. U prospektivnoj studiji provedenoj u SAD-u u trajanju od 4 godine praćeno je 68 297 žena u dobi od 25 do 42 godine bez dijagnoze hipertenzije, dijabetesa, koronarne bolesti srca, moždanog udara i raka na početku studije. Tijekom studije je dijagnosticirano 1567 slučajeva hipertenzije. U usporedbi sa ženama koje nikada nisu koristile oralne kontraceptive, relativni rizik prilagođen dobi bio je 1.5 (95% raspon pouzdanosti, 1.2-1.8) za žene koje su koristile oralne kontraceptive i 1.1 (95% raspon pouzdanosti, 0.9 – 1.2) kod žena nakon prestanka primjene. Nakon podešavanja uzevši u obzir utjecaj dobi, indeks tjelesne mase, pušenje cigareta, obiteljsku povijest hipertenzije, tjelesnu aktivnost, unos alkohola i etničku pripadnost, osobe koje su uzimale oralne kontraceptive imale su povećani

rizik od razvoja hipertenzije (omjer rizika 1.8; 95% raspon pouzdanosti 1.5-2.3) u usporedbi sa ženama koje ih nikada nisu koristile (109).

Iako hipertenzija uzrokovana oralnim kontraceptivima nije česta, smatra se važnom zbog povećanog rizika od infarkta miokarda i moždanog udara (106).

3.1.4 Glavobolja i migrena

Glavobolja i migrena pojavljuju se kod gotovo trećine žena generativne dobi. Glavobolja je također najčešće prijavljen neželjeni učinak u kliničkim ispitivanjima oralnih kontraceptiva (110). Upravo je glavobolja razlog prekida terapije kod 23% žena unutar prvih šest mjeseci primjene oralnih kontraceptiva (111). Glavobolja koja se javlja u ranoj fazi korištenja oralnih kontraceptiva obično nestaje uz nastavak korištenja. Malo je naznaka da oralni kontraceptivi imaju klinički važan učinak na glavobolju i nema dokaza koji podupiru praksu promjene kontraceptiva pri pojavi glavobolje (112).

Migrena kod žena generativne dobi povećava rizik ishemijskog, ali ne i hemoragičnog moždanog udara. Uz to, upotreba oralnih kontraceptiva, hipertenzija ili pušenje dodatno povećavaju rizik ishemijskog moždanog udara povezanog s migrenom (113). Meta analiza 14 studija provedenih između 1966. i 2004. pokazuju da se rizik od moždanog udara povećava kod osoba s migrenom (relativni rizik 2.16, 95% raspon pouzdanosti 1.89–2.48), pritom je nešto veći kod migrene s aurom (relativni rizik 2.27, 1.61–3.19) nego kod migrene bez aure (relativni rizik 1.83, 1.06–3.15), a značajno je veći kod osoba koje pritom uzimaju i oralne kontraceptive (relativni rizik 8.72, 5.05-15.05) (114).

U studiji provedenoj na 386 žena u dobi od 15 do 49 godina, žene s migrenom s vizualnom aurom imale su 1.5 veću vjerojatnost ishemijskog moždanog udara (95% raspon pouzdanosti, 1.1-2.0). Žene s migrenom s aurom koje su uz to bile pušači i trenutno su koristile oralne kontraceptive imale su 7 puta veći rizik moždanog udara (95% raspon pouzdanosti, 1.3-22.8)

nego žene s migrenom s aurom koje su bili nepušači i koristile su oralne kontraceptive. Prema tome, migrena s aurom je bila povezana s povećanim rizikom od moždanog udara, posebno kod žena bez drugih zdravstvenih stanja povezanih s moždanim udarom. Pušenje i upotreba oralnih kontraceptiva značajno su povećavali rizik od pojave migrene s aurom i posljedično moždanog udara (115).

Pad koncentracije estrogena je važan faktor za pojavu migrene kod žena (116). Zbog toga se migrene obično pojavljuju tijekom razdoblja ciklusa u kojem se primjenjuje placebo. Kod sustava kod kojih nema razdoblja bez unosa estrogena, primijećen je i slabiji intenzitet te manja učestalost migrena (117).

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije, rizik korištenja kombiniranih oralnih kontraceptiva kod žena s migrenom, osobito migrenom s aurom, veći je od koristi i ne smatra se prihvatljivim (36). Pripravci koji sadrže samo progestin se smatraju sigurnijim izborom (118).

3.1.5 Tumori

Upotreba oralne kontracepcije povezana je s povećanim rizikom od nekih vrsta tumora, kao i smanjenjem rizika od drugih. Međutim, čini se da ukupni rizik nije povećan kako se pokazalo i u studiji koja je provedena tijekom 24 godine na gotovo 50 000 žena. Kod žena koje su koristile oralne kontraceptive rizik od raka debelog crijeva, maternice i jajnika je bio niži. Učestalost karcinoma dojke bila je slična kao i u skupini koja nije koristila oralne kontraceptive, ali je primijećen trend povećanja rizika od raka vrata maternice i središnjeg živčanog sustava kod žena koje koriste oralne kontraceptive (119).

3.1.5.1 *Karcinom dojke*

Epidemiološke studije nisu pokazale povezanost između upotrebe oralnih kontraceptiva i rizika od raka dojke, a trajanje primjene i vrsta estrogena ili progestina nisu imali utjecaj na povećanje rizika (120) (121) (122).

U tri velike prospektivne studije, ni dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva nije bila povezana s povećanim rizikom od raka dojke (119) (123) (124).

Studija provedena na 4 574 žene s karcinomom dojke i 4682 žena u kontrolnoj skupini u dobi od 35 do 64 godine, od kojih je 75% trenutno ili ranije koristilo oralne kontraceptive, pokazala je da je relativni rizik raka dojke kod trenutne ili prethodne upotrebe oralnih kontraceptiva 1.0 (95% raspon pouzdanosti, 0.8-1.2), odnosno 0.9 (95% raspon pouzdanosti, 0.8-1.0). Rizik od raka dojke nije bio povezan s dozom estrogena, trajanjem primjene, početkom primjene u mlađoj dobi (starosti <20 godina) ili rasom (125).

Meta-analiza 66 prospektivnih kohortnih studija također je pokazala da povećanje rizika od raka dojke kod žena koje koriste oralne kontraceptive nije značajno (relativni rizik 1.08, 95% raspon pouzdanosti, 0.99-1.17) (126).

Meta-analiza 54 studije koja je uključila 53 297 žena s karcinomom dojke i više od 100 000 zdravih kontrola pokazala je mali porast relativnog rizika od lokaliziranog karcinoma dojke u žena mlađih od 35 godina koji je povezan s trenutnom (relativni rizik 1.24, 95% raspon pouzdanosti, 1.15-1.33) ili upotrebom oralnih kontraceptiva u prethodne 1 do 4 godine (relativni rizik 1.16; 95% raspon pouzdanosti, 1.08-1.23). Ovaj se rizik smanjuje ubrzo nakon prestanka primjene i nestaje nakon 10 godina. Istraživanje je također pokazalo da su karcinomi dojke dijagnosticirani kod žena koje su koristile oralne kontraceptive bili manje invazivni od karcinoma u žena koje nikada nisu koristile hormonsku kontracepciju (relativni rizik za širenje tumora izvan dojke 0.88; 95% raspon pouzdanosti, 0.81-0.95) (127).

Smatra se da upotreba oralne kontracepcije ne povećava rizik od raka dojke kod žena s benignim bolestima dojke ili s obiteljskom anamnezom raka dojke (120). U studiji koju su proveli Marchbanks i sur. na 4 575 žena s rakom dojke i 4 682 zdravih žena, rizik također nije bio povećan kod žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom (125). Nasuprot tome, rezultati analiza provedenih na ženama koje su uzimale oralne kontraceptive s visokim dozama estrogene komponente (prije 1975. godine) pokazali su povećanje rizika od raka dojke (relativni rizik 3.3, 95% raspon pouzdanosti, 1.6-6.7) (128).

Rizik od raka dojke u žena koji su nositelji BRCA1 i BRCA2 mutacije i koriste oralne kontraceptive je jednak kao i u općoj populaciji (129).

3.1.5.2 Karcinom vrata maternice

Karcinom cerviksa najčešći je zloćudni tumor ženskih spolnih organa, koji se na ljestvici učestalosti malignih bolesti u žena nalazi odmah iza vodećeg raka dojke. Danas sa sigurnošću znamo da je jedan od glavnih uzročnika njegova nastanka kronična (neliječena) upala rodnice i vrata maternice prouzročena humanim papiloma virusom (HPV) koji se prenosi spolnim putem. Poznato je više od 150 tipova HPV-a, a njih 15 ima onkogeni potencijal (130).

Rizik za razvoja karcinoma cerviksa povećan je kod žena koje koriste oralne kontraceptive (131) (1312). Analizom rezultata 24 epidemiološke studije koje su uključivale 16 573 žena s karcinomom cerviksa pokazano je da rizik raste proporcionalno duljini primjene oralnih kontraceptiva (omjer rizika za pet ili više godina uporabe 1.90, 95% raspon pouzdanosti 1.69-2.13). Procijenjeno je da se nakon 10 godina upotrebe oralnih kontraceptiva u razdoblju od 20. do 30. godine života kumulativna incidencija invazivnog karcinoma cerviksa do 50. godine povećava s 7.3 na 8.3 na 1000 žena u slabije razvijenim zemljama, te s 3.8 na 4.5 na 1000 u razvijenijim zemljama. Rizik se smanjio nakon prestanka upotrebe oralnih

kontraceptiva, a nakon 10 godina od prestanka upotrebe je izjednačen s rizikom kod žena koje nisu primjenjivale oralne kontraceptive (133).

Studije također ukazuju da dugotrajna uporaba oralnih kontraceptiva povećava rizik od raka vrata maternice kod žena pozitivnih na HPV. Sustavnim pregledom 28 studija, koje su uključile više od 12 000 žena s rakom vrata maternice, ustanovljeno je da se rizik povećava do četiri puta s duljom promjenom oralnih kontraceptiva kod HPV pozitivnih žena (134) (135).

Mehanizam povećanog rizika od karcinoma cerviksa kod HPV-pozitivnih žena koje koriste oralne kontraceptive je povezan s metabolitom estradiola, 16-alfa-hidroksiestronom, koji može djelovati kao kofaktor s onkogenim HPV-om za poticanje proliferacije stanica (136) (137) (138).

Nasuprot tome, rizik od raka tijela maternice je u negativnoj korelaciji s trajanjem upotrebe oralnih kontraceptiva; relativni rizik za primjenu dužu od 97 mjeseci bio je 0.1 (95% raspon pouzdanosti, 0.0-0.4) u velikoj kohortnoj studiji provedenoj između 1968. i 2004. Ovaj zaštitni učinak zadržava se i više od 20 godina nakon prestanka korištenja (122).

3.1.5.3 Karcinom jajnika

Rizik od raka jajnika se smanjuje s trajanjem upotrebe oralnih kontraceptiva; incidencija je 41%, 54% i 61% niža pri trajanju terapije 4, 8 i 12 godina. Zaštitni učinci oralnih kontraceptiva postaju očiti nakon 3 do 6 mjeseci korištenja i nastavljaju se do 15 godina nakon prekida primjene kontraceptiva, neovisno o formulaciji kontraceptiva i histološkom tipu raka (139). Ovaj učinak najvjerojatnije je posljedica različitih bioloških učinaka progestinske komponente kombiniranih oralnih kontraceptiva, koji uz to i sprječavaju ovulaciju (140). Isti učinak imaju i kombinirani oralni kontraceptivi koji sadrže novije progestine i niže doze estrogena. Analiza 45 epidemioloških studija iz 21 zemlje pokazala je

da, u usporedbi sa ženama koje nikada nisu koristile oralne kontraceptive, primjena hormona značajno smanjuje rizik od raka jajnika (relativni rizik 0.73, 95% raspon pouzdanosti 0.70-0.76) (141).

Oralni kontraceptivi također mogu imati protektivno djelovanje kod žena s BRCA1 ili BRCA2 mutacijama (142). Kod njih kontinuirana upotreba tijekom 10 godina može smanjiti rizik od epitelnog raka jajnika do razine manje ili jednake onoj kod žena bez pozitivne obiteljske anamneze (143). Studija koja je obuhvatila 207 žena s BRCA1 i BRCA2 genetskim mutacijama potvrdila je statistički značajno manje dijagnoza raka jajnika uz korištenje oralnih kontraceptiva (relativni rizik 0.5; 95% raspon pouzdanosti, 0.3-0.8). Pritom je najveća učinkovitost bila nakon 6 ili više godina upotrebe (relativni rizik 0.3, 95% raspon pouzdanosti 0.1-0.7) (142).

3.1.5.4 Karcinom endometrija

Korištenje oralnih kontraceptiva smanjuje rizik od karcinoma endometrija. Pokazalo se da je relativni rizik od karcinoma endometrija kod žena koje su koristile kombinirane oralne kontraceptive najmanje 12 mjeseci 0.6 (95% raspon pouzdanosti, 0.3-0.9) u usporedbi sa ženama koje ih nikada nisu koristile. Ovaj zaštitni učinak trajao je najmanje 15 godina nakon prestanka upotrebe, a povezan je s progestinskom komponentom oralnih kontraceptiva koja ima antiproliferativni učinak na endometrij (144).

Dok su ranije studije procjenjivale učinak pripravaka s visokim dozama hormona, studija provedena u Švedskoj potvrđuje da jednaki učinak imaju i niskodozirni pripravci. Pritom je ovaj učinak izraženiji kod formulacija koje sadrže samo progestin (145).

3.1.5.5 *Karcinom kolona*

Utjecaj oralnih kontraceptiva na rizik od kolorektalnog karcinoma nije u potpunosti jasan. Postoje epidemiološki podaci koji pokazuju da oralni kontraceptivi mogu djelovati protektivno i kod kolorektalnog karcinoma. U meta-analizi objavljenih studija ukupni procijenjeni relativni rizik od kolorektalnog karcinoma kod žena koje koriste oralne kontraceptive bio je 0.82 (95% raspon pouzdanosti, 0.74-0.92). Zaštitni učinak bio je izraženiji kod žena koje su koristile oralne kontraceptive u prethodnih 10 godina (relativni rizik 0.46, 95% raspon pouzdanosti, 0.30-0.71) (146).

Međutim, analizom dviju velikih prospektivnih studija s ukupno 181 771 ispitanica, nije potvrđen protektivni učinak oralnih kontraceptiva na razvoj kolorektalnog karcinoma; omjer ugroženosti 1.01 (0.91-1.12) i 1.03 (0.69-1.53). Moguća korist je vjerojatnija kod mlađih žena uz dulju primjenu kontraceptiva (147).

Nasuprot tome, prospektivna studija na 73 058 žena, od kojih je 37 382 koristilo oralne kontraceptive, pokazala je mali porast rizika od kolorektalnog adenoma pri korištenju oralnih kontraceptiva (omjer izgleda 1.11, 95% raspon pouzdanosti, 1.02-1.21). Rizik se smanjio prekidom upotrebe kontraceptiva (148).

3.1.5.6 *Melanom*

Utjecaj oralnih kontraceptiva na rizik od melanoma također nije u potpunosti jasan. Analizom podataka iz dviju prospektivnih kohortnih studija provedenih na 183 693 žena u premenopauzi, trenutna uporaba kontraceptiva bila je povezana s dvostrukim povećanjem rizika (relativni rizik 2.0, 95% raspon pouzdanosti, 1.2-3.4), osobito kod žena koje koriste kontraceptive 10 ili više godina (relativni rizik 3.4, 95% raspon pouzdanosti, 1.7-7.0). Ovaj je učinak povezan s djelovanjem estrogena koji povećava broj melanocita i uzrokuje

hiperpigmentaciju kože (149). Međutim, sustavna meta-analiza koja je uključivala 18 studija nije potvrdila povećani rizik od melanoma uz korištenje oralnih kontraceptiva (150).

3.1.6 Metabolizam glukoze i lipida

Kombinirani oralni kontraceptivi imaju značajne učinke na metabolizam lipoproteina. Estrogeni mogu povećati stvaranje triglicerida, što dovodi do povećane razine lipoproteina vrlo niske gustoće, ali i smanjiti razine aterogenih lipoproteina srednje i niske gustoće (LDL). Nadalje, estrogeni povećavaju razinu lipoproteina visoke gustoće (HDL), osobito HDL2 podvrste. Promjene razine HDL-a i HDL2 su posljedica kombiniranog djelovanja estrogena i relativne androgenosti progestinske komponente (151). Povećana koncentracija triglicerida može i povećati rizik od nastanka pankreatitisa za vrijeme korištenja kombiniranih oralnih kontraceptiva (152). Progestinska komponenta može povećati serumski LDL-a i snižava koncentraciju HDL-a, osobito progestini s androgenim učinkom (norgestrel i levonorgestrel). Nasuprot tome, kontraceptivi s niskim dozama noretindrona snižavaju serumski LDL i povećavaju koncentracije HDL-a u serumu zbog dominantnih učinaka estrogena i relativno male androgenosti noretindrona (153). Novi progestini, poput dezogestrela, također povećavaju HDL kolesterol u serumu i snižavaju koncentraciju LDL kolesterola. U meta-analizi 18 studija, primjena oralnih kontraceptiva koji sadrže dezogestrel povećala je razinu HDL-a za 5,8 mg/dL (0,2 mmol/L) i smanjila LDL za 4,5 mg/dL (0,1 mmol/L) (154).

Iako su promjene razine lipoproteina izraženije s visokodozirnima formulacijama, mogu biti značajne i kod pripravaka s nižim dozama (151). Nepovoljni lipidni profil povezan s upotrebom oralnih kontraceptiva mijenja se nakon prekida terapije (155).

Oralni kontraceptivi utječu i na metabolizam ugljikohidrata, prvenstveno kao posljedica djelovanja progestinske komponente. Ovi učinci su daleko manje izraženi kod niskodozirnih pripravaka i formulacija s novijim generacijama progestina (151). Jedna je studija pokazala da

upotreba oralnih kontraceptiva koji sadrže samo progestin povećava rizik od dijabetesa tipa II kod dojilja s gestacijskim dijabetesom. Dugotrajna primjena niskodozirnih kombiniranih pripravaka nije dovela do povećanja rizika od dijabetesa tipa II u usporedbi s upotrebom nehormonalne kontracepcije (156). Velika prospektivna studija također je utvrdila da kombinirani oralni kontraceptivi ne povećavaju rizik od dijabetesa tipa II (157).

3.1.7 Bolesti jetre

Niskodozirni oralni kontraceptivi, za razliku od prijašnjih formulacijama s visokim dozama estrogena i progestina, ne utječu na funkciju jetre i rezultate jetrenih analiza (158)(159). Osim toga, iako su neke studije pokazale i višestruko povećanje rizika od nastanka hepatocelularnog karcinoma, to nije potvrđeno meta-analizama (160).

Hepatocelularni adenomi pojavljuju se uglavnom kod žena u generativnoj dobi i mogu biti povezani s upotrebom oralnih kontraceptiva i drugih estrogena. To se odražava povećanjem učestalosti ove bolesti otkad su oralni kontraceptivi uvedeni 1960.-ih godina (161). Adenomi su češći uz višu dozu estrogena i dugotrajnu upotrebu (162). Promjenama u sastavu i dozama hormona u oralnim kontraceptivima smanjena je i učestalost hepatocelularnih adenoma (163).

Žene s bolestima jetre kao što su kronični virusni hepatitis i blaga ciroza mogu sigurno koristiti hormonske kontraceptive. Učinci etinilestradiola na jetru neovisni su o putu primjene. Niske doze progestina ne utječu izravno na funkciju jetre. Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije nema ograničenja za korištenje bilo kojeg hormonskog kontracepcijskog pripravka kod žena s blagom, kompenziranom cirozom ili kroničnim virusnim hepatitisom. U žena s akutnim hepatitisom i teškim bolestima jetre rizici nadilaze prednosti korištenja te nije preporučena primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva. Kontraceptivi koji sadrže samo progestin mogu se primjenjivati bez ograničenja. Međutim,

kod žena s teškom, dekompenziranom cirozom hormonski kontraceptivi se ne smiju primjenjivati, neovisno o formulaciji (164).

3.1.8 Tjelesna težina

Mnoge žene vjeruju da oralni kontraceptivi uzrokuju debljanje, međutim, dostupni podaci pokazuju da to nije slučaj. Jedno istraživanje provedeno na 49 zdravih žena koje započinju liječenje s oralnim kontraceptivom koji sadrži 30 µg etinilestradiola i 75 µg gestodena, pratilo je antropometrijske pokazatelje prije primjene te nakon šest ciklusa primjene oralnih kontraceptiva. Polazni indeks tjelesne mase, postotak masti i vode nije se značajno promijenio nakon šest ciklusa primjene. Kao i kod kontrolne skupine koja nije koristila oralne kontraceptive, došlo je do povećanja tjelesne težine (kod 30.6% korisnica, i 35.4 % kontrola); prosječan prirast težine u grupi koje je koristila oralne kontraceptive bio je samo 0.5 kg, što je bilo posljedica akumulacije masti, a ne tjelesne vode. Oko 20% žena u obje skupine izgubilo je težinu (165). Sustavnim pregledom 49 studija nisu pronađeni dokazi koji potkrepljuju uzročnu vezu između upotrebe kombiniranih oralnih kontraceptiva ili kontracepcijskih flastera i dobitka na težini (166).

Osim toga, neke studije su pokazale da pretilost može utjecati na metabolizam oralnih kontraceptiva i time smanjiti njihov učinak. Relativni rizik za izostanak kontraceptivnog učinka kod pretilih žena bio je u jednoj studiji 1.6 (95% raspon pouzdanosti 1.1-2.4) (166). Druge su studije pak pokazale da uzročno-posljedična veza između tjelesne težine i učinkovitosti oralnih kontraceptiva nije značajna (168) (169). Temeljem nedostatka dokaza, upute za doziranje oralnih kontraceptiva ne navode potrebu prilagodbe doze kod pretilih osoba (30).

3.1.9 Amenoreja

Smatalo se da su žene koje su koristile oralne kontraceptive izložene većem riziku od kasnijih nepravilnih menstruacijskih ciklusa ili amenoreje. Međutim, podaci upućuju na to da su incidencija amenoreje i endokrinološki nalazi kod žena s amenorejom nakon prestanka primjene cikličkih oralnih kontraceptiva isti kao i kod žena sa spontanom amenorejom koje nisu koristile hormonsku kontracepciju (170). Isto je potvrdilo i istraživanje provedeno na 187 žena koje su koristile oralne kontraceptive kontinuirano tijekom jedne godine. Nakon prestanka terapije, srednje vrijeme povratka menstrualnog ciklusa bilo je 32 dana, a do spontane menstruacije ili trudnoće je došlo u roku ≤ 90 dana kod 185 od 187 žena (98.9%) (171).

3.1.10 Probojno krvarenje

Probojno krvarenje je najčešća nuspojava oralnih kontraceptiva i često dovodi do prekida terapije. Njegova pojava ne ukazuje na smanjenje djelotvornosti, već odražava propadanje tkiva, budući da endometrij uslijed djelovanja hormona postaje krhak i atrofičan. Probojno krvarenje češće je kod primjene pripravaka s nižim dozama estrogena budući da estrogen stabilizira endometrij, te kod žena koje puše. S obzirom da do poboljšanja dolazi s vremenom, obično u prva tri mjeseca korištenja, terapija se ne bi trebala prekidati osim ako su prisutni i drugi uzroci krvarenja (172)(173). Osim toga, podaci iz meta-analize različitih studija upućuju na to da se krvarenje rjeđe javlja pri primjeni kombiniranih kontraceptiva s progestinima treće generacije u usporedbi s ranijim generacijama (174).

3.1.11 Trudnoća i plodnost

Brojne studije pokazale su da je potrebno dulje vrijeme do začeća kod žena koje su koristile oralne kontraceptive, ali te su smetnje privremene i obično ograničene na prvih nekoliko mjeseci nakon prestanka terapije. Do trudnoće dolazi kod 72%-94% žena unutar jedne godine

od prestanka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva, što je slično drugim metodama kontracepcije; kod intrauterinih kontraceptiva 71%-92%, kontraceptiva koji sadrže samo progestin 70%-95%, mehaničke zaštite 91% i prirodnih metoda 92% (175).

Neke studije upućuju i na to da upotreba oralnih kontraceptiva smanjuje rizik od primarne neplodnosti, posebno kod mlađih žena, bez obzira na trajanje upotrebe ili dozu estrogena. Usporedbom podataka dobivenih na 419 žena s dijagnozom primarne neplodnosti (bez začeca tijekom 24 uzastopna mjeseca nezaštićenog odnosa) s podacima od 2 120 kontrolnih žena ispitan je odnos između kombiniranih oralnih kontraceptiva i primarne neplodnosti. Više žena iz kontrolne skupine je koristilo oralne kontraceptive od neplodnih žena (14,2% prema 9,07%; neusklađeni omjer izgleda = 0.6), trajanje terapije je također bilo duže u kontrolnoj skupini (33.6 prema 30.1 mjeseci, omjer izgleda = 0,6) što pokazuje da ranija primjena oralnih kontraceptiva ne utječe na plodnost (176).

Slučajna primjena oralnih kontraceptiva tijekom rane trudnoće nije bila povezana s povećanjem rizika od kongenitalnih anomalija. Moguća iznimka su kongenitalne abnormalnosti urinarnog trakta, čija je učestalost povećana gotovo pet puta prema rezultatima jedne studije. S obzirom da je studija provedena na malom uzorku (17-ero djece čije su majke primjenjivale hormonske kontraceptive u nekom periodu trudnoće, od čega je 9-ero djece rođeno s abnormalnostima urinarnog trakta), potrebno je potvrditi ovu hipotezu daljnjim epidemiološkim studijama (177).

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije, osim u trudnoći, oralni kontraceptivi se ne smiju primjenjivati ni tijekom dojenja, osobito tijekom prvih šest mjeseci (36).

3.2 Pregled procjena rizika regulatornih tijela za lijekove i predložene mjere minimizacije rizika

Europska agencija za lijekove (EMA) započela je procjenu rizika kombiniranih kontraceptiva u listopadu 1995., što je zatim nastavljeno nakon objavljivanja prve četiri epidemiološke studije u prosincu 1995. i siječnju 1996. U to su vrijeme tadašnjem znanstvenom odboru prezentirani rezultati sedam studija. Rizik venske tromboembolije bio je veći kod žena koje su koristile kombinirane hormonske kontraceptive koji sadrže dezogestrel ili gestoden (treću generaciju) od onih koje su koristile formulacije koje sadrže levonorgestrel, linoestrol, ili noretisteron. Rizik je bio oko dva puta veći u prve četiri studije i značajan u ostale tri (41).

U rujnu 2001., Europska agencija za lijekove je objavila rezultate procjene rizika venske tromboembolije pri korištenju treće generacija kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže dezogestrel ili gestoden kao progestinsku komponentu. Ova je ocjena rezultat pregleda započetog 1995. godine temeljem tri neovisne epidemiološke studije koje su pokazale povećani rizik venske tromboembolije uz hormonske kontraceptive koji sadrže dezogestrel i gestoden u usporedbi s pripravcima koji sadrže levonorgestrel. Agencija je nadalje evaluirala dodatne epidemiološke studije i studije mehanizma zgrušavanja krvi te su uzeti u obzir svi podaci dostupni do rujna 2001. Zaključeno je sljedeće:

- Venska tromboembolija je rijetka nuspojava svih kombiniranih oralnih kontraceptiva. S obzirom da je rizik nizak, omjer rizika i koristi i dalje je zadovoljavajući za sve oralne kontraceptive koji su u tom trenutku bili dostupni. Prema tome, nije bilo razloga za prekid terapije kod žena koje ih primjenjuju.
- Na temelju detaljne evaluacije dostupnih znanstvenih podataka utvrđeno da je pri upotrebi oralnih kontraceptiva koji sadrže dezogestrel ili gestoden i etinilestradiol u dozi od 30 µg rizik od tromboembolije nešto veći nego kod pripravaka koji sadrže jednaku dozu estrogena i levonorgestrel. Uz to, za formulacije s dezogestrelom ili

gestodenom i etinilestradiolom u dozi od 20 µg nije utvrđen manji rizik od tromboembolije u usporedbi s pripravcima koji sadrže 30 µg etinilestradiola uz istu progestinsku komponentu.

- Rizik od tromboembolije veći je u prvoj godini korištenja svih kombiniranih oralnih kontraceptiva.
- Rizik od venske tromboembolije povezan s korištenjem kombiniranih oralnih kontraceptiva je manji od rizika venske tromboembolije u trudnoći.

Osim toga, potvrđeno je i da su pretilost, vrijeme nakon poroda, nedavni kirurški zahvati i obiteljska anamneza venske tromboze dodatni faktori rizika. Oralni hormonski kontraceptivi su kontraindicirani kod žena s venskom trombozom, infarktom miokarda ili moždanim udarom u povijesti bolesti, a preporuča se i prestanak primjene kod imobilizacije ili kirurških zahvata.

Sukladno ovim zaključcima, EMA je preporučila i nadopunu uputa i sažetka opisa svojstava ovih lijekova (178).

Dodatnu procjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol i drospirenon, EMA je objavila u svibnju 2011. Kombinirani oralni kontraceptivi koji sadrže drospirenon odobreni su u Europskoj uniji od 2000. godine pod raznim zaštićenim imenima, uključujući Yasmin[®] (etinilestradiol 0.03 mg + drospirenon 3 mg) i Yasminelle[®] (etinilestradiol 0.02 mg + drospirenon 3 mg). Rizik od venske tromboembolije je kontinuirano praćen nakon odobrenja. Temeljem sedam epidemioloških studija koje su analizirale moguću povezanost između drospirenona i venske tromboembolije zaključeno je da je rizik od venske tromboembolije vrlo mali. Kao i kod oralnih kontraceptiva koji sadrže progestine treće generacije (dezogestrel, gestoden), rezultati pregledanih studija pokazali su da pripravci koji sadrže drospirenon imaju veći rizik od venske tromboembolije od onih koji sadrže

levonorgestrel. Preporučeno je da se sažetak opisa svojstava ovih lijekova nadopuni prema navedenim zaključcima, ali ponovno nisu pronađeni razlozi za prekid terapije (179). Rezultati daljnjih evaluacija kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol i drospirenon objavljeni su u siječnju 2012. S obzirom da su od zadnje analize objavljene dvije nove epidemiološke studije, trebalo se utvrditi jesu li informacije o riziku od venske tromboembolije u sažecima opisa svojstava lijeka i uputama o lijeku proizvoda koji sadrže drospirenon još uvijek odgovarajuće. Rezultati dvije nove epidemiološke studije bili su u skladu s rezultatima prethodnih evaluacija; rizik od venske tromboembolije za kombinirane oralne kontraceptive koji sadrže drospirenon je veći nego kod pripravaka koji sadrže levonorgestrel te sličan kao kod onih koji sadrže dezogestrel ili gestoden. Također se smatra da je rizik od venske tromboembolije s bilo kojim kombiniranim oralnim kontraceptivom, uključujući one koji sadrže drospirenon vrlo mali te je zaključeno da nikakva dodatna nadopuna informacija o lijeku vezano za rizik od venske tromboembolije nije potrebna (180).

Američka agencija lijekove (FDA) je u listopadu 2012. također završila pregled epidemioloških studija o riziku od tromboembolije kod žena koje su uzimale oralne kontraceptive koji sadrže drospirenon. Na temelju ovog pregleda, FDA je zaključila da kombinirani oralni kontraceptivi koji sadrže drospirenon mogu biti povezani s većim rizikom od tromboembolije u usporedbi s drugim formulacijama kombiniranih kontraceptiva. Pregledane studije nisu dale ujednačene procjene komparativnog rizika od tromboembolije između kombiniranih kontraceptiva koji sadrže drospirenon i ostalih formulacija. Primijećeno je i da istraživanja nisu uzimala u obzir druge važne karakteristike ispitanica koje mogu utjecati na rizik od krvnih ugrušaka. Iz tih razloga nije jasno je li povećani rizik tromboembolije u nekim epidemiološkim studijama zapravo posljedica djelovanja drospirenona. FDA je zato tražila da se ovi zaključci dodaju u informacije o lijekovima koji sadrže drospirenon, odnosno da se navede kako neke epidemiološke studije pokazuju da

upotreba kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže drospirenon može dovesti i do trostrukog povećanje rizika od tromboembolije u usporedbi s proizvodima koji sadrže levonorgestrel ili neke druge progestine (181).

Tijekom 2013. godine dodatno je ispitan omjer rizika i koristi primjene Diane 35[®], koji sadrži ciproteron acetat u dozi od 2 mg i 35 µg etinilestradiola. Lijek je odobren nacionalnim postupcima u Europskoj uniji i dostupan na recept pod različitim trgovačkim imenima u svim državama članicama osim Cipra. Diane 35[®] je prvi puta odobren 1985. godine za liječenje umjerenih do teških oblika akni povezanih s osjetljivošću na androgene (sa ili bez seboreje) i/ili hirzutizmom, u žena reproduktivne dobi. Ciproteron acetat djeluje blokirajući učinke androgenih hormona. Ciproteron također suprimira ovulaciju i stoga ima kontracepcijsko djelovanje. Pregled podataka za Diane 35[®] i njegovih generičkih lijekova pokrenut je u veljači 2013. na zahtjev Francuske nakon odluke o povlačenju s tržišta Diane 35[®] i generičkih lijekova zbog ozbiljnih tromboembolijskih događaja i njihove široke primjene za kontracepciju, što nije odobrena indikacija. Procedura je pokrenuta prema članku 107i Direktive 2001/83 / EC, odnosno prema hitnoj proceduri Unije (182). Prema članku 107i, ako na temelju procjene farmakovigilancijskih podataka država članica smatra da odobrenje za stavljanje lijeka u promet treba privremeno oduzeti, u potpunosti oduzeti ili izmijeniti, mora o tome obavijestiti ostale zemlje članice, Europsku agenciju za lijekove i Europsku komisiju. Hitan postupak provjere i procjene farmakovigilancijskih podataka provodi se sukladno odredbama članaka 107.i, 107.j i 107.k Direktive 2001/83/EC (183).

Pregled ovih podataka najprije je provelo Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC). Preporuke PRAC-a poslane su zatim Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja (MRP) i decentralizirani postupak (DCP) za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka (CMDh), koja je usvojila konačni zaključak. CMDh je tijelo za regulaciju lijekova koja zastupa države članice EU, a osnovna mu je odgovornost

riješiti nesuglasice između država članica uključenih u MRP ili DCP, kako bi se osiguralo da pacijenti imaju istu razinu zaštite, bez obzira gdje se nalazili u EU. CMDh je odluku usvojio većinskim glasovanjem, što je potvrdila i Europska komisija 25. srpnja 2013. godine. Zaključeno je da prednosti Diane 35[®] i njenih generika nadmašuju rizike, pod uvjetom da se poduzmu određene mjere kako bi se smanjio rizik od tromboembolije. Prema tome, ti se lijekovi trebaju koristiti isključivo u liječenju umjerenih do teških akni povezanih s androgenom osjetljivošću i / ili hirzutizmom u žena reproduktivne dobi. Nadalje, Diane 35[®] i generički lijekovi trebali bi se koristiti samo za liječenje akni kada alternativna terapija, kao što je lokalna terapija i antibiotska terapija, nije djelotvorna. Budući da Diane 35[®] i njegovi generici djeluju kao hormonska kontracepcijska sredstva, ne bi se smjeli uzimati u kombinaciji s drugim hormonskim kontraceptivima budući da je u tom slučaju povećan rizik od tromboembolije. Rizik od tromboembolije koji se pojavljuje kod tih lijekova je nizak i dobro poznat. Međutim, kako bi se smanjio, treba provoditi dodatne mjere njegove kontrole i minimizacije, što uključuje i nadopunu informacija o proizvodu; edukativne materijale za liječnike i pacijente koji naglašavaju rizik od tromboembolije, listu provjere rizika, zajedno sa znacima i simptomima i sl. Unatoč suprotnoj preporuci PRAC-a, francuska je agencija nastavila sa suspenzijom odobrenja za stavljanje u promet ovog lijeka. Međutim, odluka Europske komisije o održavanju odobrenja s dogovorenim mjerama za smanjenje rizika pravno je obvezujuća u svim državama članicama (182).

U veljači 2016., Europska agencija za lijekove je započela ocjenu lijekova koji sadrže kombinaciju 2 mg dienogesta i 0.03 mg etinilestradiola. Ovi lijekovi dostupni su u više država članica EU kao oralni kontraceptivi i za liječenje umjerenih akni u žena kada lokalno liječenje nije dostatno.

Ocjenu je zatražila Britanska agencija za lijekove (MHRA), prema članku 31. Direktive 2001/83/EC zbog zabrinutosti da koristi primjene kombinacije dienogesta i etinilestradiola za

liječenje akni nisu dostatno dokazane. U MHRA-i su također bili zabrinuti zbog rizika od venske tromboembolije, koji nije dovoljno poznat za ovu kombinaciju djelatnih tvari, posebice uzevši u obzir da su za liječenje akni dostupni drugi lijekovi (lokalni i sistemski) s dokazanom učinkovitosti i sigurnosnim profilom.

Kombinacija etinilestradiola i dienogesta odobrena je pod različitim trgovačkim imenima putem nacionalnih postupaka u više država članica EU. U Republici Hrvatskoj nema lijekova koji sadrže dienogest i etinilestradiol odobrenih za liječenje akni. Lijekovi koji sadrže dienogest i etinilestradiol koji jesu odobreni u RH odobreni su za oralnu kontracepciju te stoga nisu bili uključeni u ovaj postupak (184).

U siječnju 2017., Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) je preporučio da se lijekovi koji sadrže navedenu kombinaciju mogu nastaviti koristiti u liječenju umjereno izraženih akni ako prethodna lokalna terapija ili sistemski antibiotici nisu bili uspješni, ali samo u žena koje su se odlučile za oralnu kontracepciju, budući da su ovi lijekovi odobreni i kao hormonski kontraceptivi. Mišljenje CHMP-a će biti proslijeđeno Europskoj komisiji, a nakon usvajanja odluka će biti pravno obvezujuća za zemlje EU (185).

Informacije o kombiniranim oralnim kontraceptivima se kontinuirano ažuriraju. Tako je CMDh u siječnju 2017. usvojio zajednički tekst koji će biti potrebno navesti u informacije o svim lijekovima koji sadrže etinilestradiol, a koji se odnosi na interakciju s kombinacijom lijekova ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax[®]) i dasabuvir, sa ili bez ribavirina koji se koristi u liječenju hepatitisa C (186). Tijekom kliničkih ispitivanja Viekiraxa[®] i dasabuvira sa ili bez ribavirina, prolazno povećanje alanin aminotransferaze za više od pet puta od gornje granice normalne vrijednosti zabilježeno je kod približno 1% ispitanika (35 od 3039). Povećanje alanin aminotransferaze bilo je asimptomatsko i javilo se tijekom prva 4 tjedna liječenja, bez istodobnog povećanja plazmatske koncentracije bilirubina. Vrijednosti alanin

aminotransferaze su se spontano normalizirale nakon dva tjedna od prestanka primjene lijeka. Povećanje vrijednosti alanin aminotransferaze bilo je znatno češće u skupini ispitanica koje su koristili lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinirani oralni kontraceptivi ili kontracepcijski vaginalni prstenovi. Zbog toga je zaključeno da je prije početka primjene Viekiraxa® i dasabuvira sa ili bez ribavirina potrebno promijeniti metodu kontracepcije (187).

3.2.1 Mjere minimizacije rizika

Na osnovu podataka iz pretkliničkih i kliničkih ispitivanja, farmaceutska kompanija koja želi staviti lijek na tržište Europske unije predlaže plan upravljanja rizicima koji Europska agencija za lijekove odobrava prije stavljanja lijeka na tržište. Plan upravljanja rizicima definira mjere koje kompanija poduzima u praćenju i minimizaciji rizika povezanih s lijekom. Mjere praćenja lijeka na tržištu mogu biti osnovne, tj. rutinske (prijavljivanje nuspojava, pisanje periodičkih izvješća, detekcija i analiza signala), te dodatne kao što su dodatne epidemiološke studije. Sigurnu primjenu lijeka od strane zdravstvenih djelatnika i pacijenata omogućavaju rutinske mjere minimizacije rizika (prenošenje informacije o lijeku putem sažetka ili upute o lijeku), te dodatne mjere (poput edukacijskih materijala, pisma liječnicima, ili programa prevencije trudnoće). Plan upravljanja rizicima ažurira se tijekom trajanja lijeka na tržištu na osnovu novih informacija kako bi se osigurao pozitivan omjer koristi i rizika lijeka te sigurna primjena lijeka od strane zdravstvenih djelatnika i pacijenata (188).

Dodatne mjere minimizacije rizika se uvode kako bi se spriječila ili smanjila mogućnost nuspojava povezanih s izloženošću lijeku ili kako bi se smanjila njihova težina. Uvode se kod pojedinih lijekova čija primjena nosi specifične rizike i koji stoga ne bi mogli biti ili ostati odobreni bez navedenih dodatnih mjera. Ove mjere mogu biti regulatorna ograničenja u primjeni lijeka ili edukativni materijali, primjerice knjižica, brošura ili popis čiji je cilj poboljšati razumijevanje određenog rizika i metoda za smanjenje njegove učestalosti ili

ozbiljnosti. Ako je kao mjera minimizacije rizika propisan edukativni materijal, on može biti namijenjen zdravstvenom radniku (liječnik, ljekarnik, medicinska sestra, farmaceut) ili korisniku lijeka (bolesnik, skrbnik, roditelj, partner...) kojem će pružiti informacije o potrebi i svrsi dodatnih mjera opreza. Odobravaju ih regulatorna tijela za lijekove, a samo lijekovi s nacionalno odobrenim dodatnim mjerama minimizacije rizika mogu biti na tržištu. U Hrvatskoj sadržaj mjera minimizacije rizika odobrava Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), a zdravstvenim djelatnicima ih distribuiraju nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Mjere minimizacije rizika za kombinirane hormonske kontraceptive odobrene od strane HALMED-a prikazane su u Tablica 5.

Tablica 5 Mjere minimizacije rizika (189)

Djelatna tvar	Naziv lijeka[®] doze i oblik	Rizik	Edukacijski materijal za zdravstvene radnike	Edukacijski materijal za pacijente
chlormadinonum, ethinylestradiolum	Belara filmom obložene tablete	Duboka venska tromboza Plućna embolija Srčani udar Moždani udar	Lista provjere za liječnike Popratno pismo za liječnike Popratno pismo za ljekarnike	Važne informacije za korisnicu
cyproteronum, ethinylestradiolum	Bellune 35 obložene tablete	Duboka venska tromboza Plućna embolija Srčani udar Moždani udar	Lista provjere za liječnike	Važne informacije za korisnicu
cyproteronum, ethinylestradiolum	Diane-35 obložene tablete	Duboka venska tromboza Plućna embolija Srčani udar Moždani udar	Lista provjere za liječnike	Važne informacije za korisnicu
estradiolum, dienogestum	Qlaira filmom obložene tablete	Duboka venska tromboza Plućna embolija Srčani udar Moždani udar	Lista provjere za liječnike Popratno pismo za liječnike Popratno pismo za ljekarnike	Važne informacije za korisnicu
ethinylestradiolum, chlormadinonum	Estal filmom obložene tablete	Duboka venska tromboza Plućna embolija Srčani udar Moždani udar	Lista provjere za liječnike Popratno pismo za liječnike Popratno pismo	Važne informacije za korisnicu

Djelatna tvar	Naziv lijeka [®] doze i oblik	Rizik	Edukacijski materijal za zdravstvene radnike	Edukacijski materijal za pacijente
			za ljekarnike	
ethinylestradiolum, desogestrelum	Novynette mg filmom obložene tablete	Duboka venska tromboza Plućna embolija Srčani udar Moždani udar	Lista provjere za liječnike Popratno pismo za liječnike Popratno pismo za ljekarnike	Važne informacije za korisnicu
ethinylestradiolum, drospirenonum	Yasmin filmom obložene tablete	Duboka venska tromboza Plućna embolija Srčani udar Moždani udar	Lista provjere za liječnike Popratno pismo za liječnike Popratno pismo za ljekarnike	Važne informacije za korisnicu
ethinylestradiolum, levonorgestrelum	Adexa filmom obložene tablete	Duboka venska tromboza Plućna embolija Srčani udar Moždani udar	Lista provjere za liječnike Popratno pismo za liječnike Popratno pismo za ljekarnike	Važne informacije za korisnicu
ethinylestradiolum, gestodenum	Logest obložene tablete	Duboka venska tromboza Plućna embolija Srčani udar Moždani udar	Lista provjere za liječnike Popratno pismo za liječnike Popratno pismo za ljekarnike	Važne informacije za korisnicu
etonogestrelum, ethinylestradiolum	NuvaRing intravaginalni prsten	Duboka venska tromboza Plućna embolija Srčani udar Moždani udar	Lista provjere za liječnike Popratno pismo za liječnike Popratno pismo za ljekarnike	Važne informacije za korisnicu
gestodenum, ethinylestradiolum	Lindynette obložene tablete	Duboka venska tromboza Plućna embolija Srčani udar Moždani udar	Lista provjere za liječnike Popratno pismo za liječnike Popratno pismo za ljekarnike	Važne informacije za korisnicu
norelgestromin / ethinyl estradiol	Evra	Duboka venska tromboza Plućna embolija Srčani udar Moždani udar	Lista provjere za liječnike Popratno pismo za liječnike Popratno pismo za ljekarnike	Važne informacije za korisnicu

Lista provjere za propisivača sadrži upozorenje za povećan rizik od tromboembolije pri korištenju kombiniranih hormonskih kontraceptiva. Osim toga, propisivači trebaju ispuniti upitnik čiji ih rezultati upućuju na daljnje korake. Primjerice, ako pacijentica ima bilo koju od kontraindikacija za primjenu hormonske kontracepcije, upućuje ih se da ne propisuju ove

lijekove. Navedeni su i svi ostali faktori rizika uz upozorenje da je potrebno razgovarati s pacijenticom o prikladnosti korištenja hormonske kontracepcije ukoliko je prisutan bilo koji od faktora rizika, a uključen je i podsjetnik da hormonski kontraceptivi mogu biti kontraindicirani ukoliko je prisutno više rizičnih faktora. Također se podsjeća da je potrebno educirati pacijentice o načinu primjene hormonske kontracepcije, kao i o situacijama u kojima treba obavijestiti zdravstvene radnike o primjeni hormonske kontracepcije kao kod operacija i pri produljenoj imobilizaciji. Popratno pismo također upozorava na povećan rizik od tromboembolije pri korištenju kombinirane hormonske kontracepcije, obavještava zdravstvene radnike o postojanju edukacijskih materijala i podsjeća da se svakoj pacijentici mora uručiti kartica za korisnicu. Kartica za korisnicu upozorava da svi kombinirani hormonski kontraceptivi povisuju rizik od nastanka krvnog ugruška te navodi slučajeve u kojima je rizik od nastanka krvnih ugrušaka najviši, simptome kod kojih je potrebno hitno potražiti liječničku pomoć i situacije u kojima je potrebno obavijestiti zdravstvene radnike o primjeni ovih lijekova (189).

4 Rasprava

Razvoj učinkovitih i sigurnih metoda kontracepcije smatra se jednim od velikih postignuća farmaceutske industrije u prošlom stoljeću. Unaprjeđenje oralnih kontraceptiva bilo je značajnije od svih ostalih oblika kontrole reprodukcije, a razvijeni su i farmaceutski oblici koji su ponudili različite načine primjene (intrauterino, intravaginalno, intramuskularno, transdermalno). Prihvatljivost oralnih oblika ilustrira činjenica da ih koristi preko 100 milijuna žena diljem svijeta i najčešći su oblik kontracepcije u razvijenim zemljama. Tijekom vremena se sastav i doze hormona mijenjao kako bi se smanjile nuspojave i neprihvatljivi rizici, a istovremeno održala visoka učinkovitost (14). Iako su morbiditet i smrtnost uslijed primjene oralnih kontraceptiva izuzetno niski, ipak svjedočimo smrtnim ishodima mladih žena uzrokovanih primjenom hormonskih kontraceptiva što ukazuje na potrebu za stalnim praćenjem sigurnosti i poduzimanjem mjera minimizacije detektiranih rizika.

Nuspojave hormonskih kontraceptiva su najčešće blage i nestaju nastavkom korištenja. Prema podacima dostupnima u sažecima opisa svojstava kombiniranih oralnih kontraceptiva, među česte nuspojave ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) spadaju emocionalna nestabilnost, smanjeni libido, glavobolja, migrena, mučnina, promjene tjelesne težine, bol u dojčkama, metroragija, amenoreja, leukoreja i vaginalna monilijaza.

Primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva povećava rizik venske tromboembolije, djelovanjem na gotovo sve faktore koagulacijske kaskade. Svrstana je među rijetke nuspojave, a rizik je manji od rizika pojave venske tromboembolije u trudnoći. Estrogenska komponenta kombiniranih kontraceptiva pogoduje razvoju venske tromboembolije, a ovaj je učinak izraženiji kod pripravaka koji sadrže treću ili četvrtu generaciju progestina zbog njihove manje antiestrogenske aktivnosti. Alternativne metode primjene, kao što su

transdermalni i vaginalni oblici, nisu dovele do smanjenja ovog rizika. Rizik može biti znatno povećan kod žena s dodatnim čimbenicima rizika kao što su poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, pretilost, dugotrajna imobilizacija, veći kirurški zahvati i starija životna dob. U takvim slučajevima potrebno je procijeniti stvarnu korist u odnosu na rizike, a primjena hormonske kontracepcije može biti i kontraindicirana. Regulatorna tijela za lijekove su temeljem brojnih epidemioloških studija utvrdila da je uz pravilnu primjenu i informiranje liječnika i žena koje ih koriste, korist primjene hormonskih kontraceptiva veća od rizika. Sigurnosni profil se i dalje kontinuirano prati uz provođenje rutinskih i dodatnih mjera minimizacije rizika.

Hormonski kontraceptivi mogu povećati rizik i od arterijske tromboembolije, uključujući akutni infarkt miokarda i ishemijski moždani udar. Ovaj je rizik također povećan kod žena s dodatnim faktorima rizika kao što su starija životna dob, pušenje, hipertenzija, pretilost, pozitivna obiteljska anamneza i migrene. Međutim, budući da je infarkt miokarda izuzetno rijedak kod inače zdravih žena reproduktivne dobi, čak i udvostručenje ovog rizika se ne smatra značajnim.

Neke su studije pokazale blago povećanje rizika raka dojke kod žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive, ali uzročna povezanost nije dokazana. U nekim epidemiološkim ispitivanjima je utvrđen povećan rizik karcinoma grlića maternice kod žena koje su dugotrajno koristile kombiniranu oralnu kontracepciju, no i dalje nije utvrđeno koliko na to utječu drugi čimbenici rizika, osobito kronična infekcija humanim papiloma virusom. Rizik pojave hepatocelularnih adenoma je nešto veći pri primjeni hormonske kontracepcija, ali to nije utvrđeno i za hepatocelularne karcinome. Nasuprot tome, rizik od raka jajnika i endometrija je dokazano manji uz upotrebu kombiniranih kontraceptiva, a protektivno djelovanje se zadržava i nakon prekida primjene. Kod raka kolona i melanoma, utjecaj hormonske kontracepcije nije u potpunosti razjašnjen budući da postoje oprečni podaci iz

epidemioloških studija. U nekim je studijama ukupan rizik razvoja raka bio smanjen kod žena koje su koristile kombinirane oralne kontraceptive.

Kombinirani oralni kontraceptivi, osobito visokodozirni pripravci mogu utjecati i na metabolizam lipida i ugljikohidrata. Unatoč tome, nije utvrđena veća učestalost pojave dijabetesa, a nepovoljni lipidni profil se regulira prekidom terapije.

Iako se smatra da hormonska kontracepcija može utjecati na povećanje tjelesne težine i fertilitet, za to ne postoje uvjerljivi dokazi.

5 Zaključak

Hormonska kontracepcija je najučinkovitija i sigurna metoda reverzibilne kontracepcije. Sigurnost oralnih kontraceptiva je povećana smanjenjem doze estrogena i modifikacijama progestinske komponente, a razvijeni su i drugi načini primjene s jednakom učinkovitošću i sličnim sigurnosnim profilom. Kombinirana hormonska terapija ima i dodatne terapijske koristi pa može biti indicirana kod teških oblika akni povezanih s osjetljivošću na androgene i hirsutizma.

Iako je rizik od venske i arterijske tromboembolije dokazano veći kod žena koje koriste hormonsku kontracepciju, on je, osim u rizičnim skupinama žena kod kojih je primjena kontraindicirana, i dalje manji od koristi. Rizik od nekih malignih bolesti kao što je rak grlića maternice može biti povećan, dok je rizik od raka endometrija i ovarija smanjen.

Uz rutinske mjere minimizacije rizika, nakon višestrukih evaluacija od strane regulatornih tijela za lijekove uvedene su i dodatne mjere s ciljem edukacije liječnika i pacijentica. Prema tome, uz ispravno propisivanje i primjenu, rizik od neželjenih učinaka je značajno smanjen. Hoće li dodatne promjene u sastavu, kao što je uvođenje prirodnih estrogena umjesto sintetskog etinilestradiola, ponuditi dodatne prednosti još treba utvrditi.

6 Literatura

1. Loose DS, Stancel GM. Estrogens and progestins. U: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (urednici: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL), 11. izdanje, McGraw Hill; 2006. str. 1541–71.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Golden marketing-Tehnička knjiga; Zagreb 2006, str. 429-434.
3. Orme ML, Back DJ. Factors affecting the enterohepatic circulation of oral contraceptive steroids. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:2146–52.
4. Zhanel GG, Siemens S, Slayter K, Mandell L. Antibiotic and oral contraceptive drug interactions: Is there a need for concern? Can J Infect Dis. 1999;10(6):429–33.
5. Welboren W-J, Sweep FCGJ, Span PN, Stunnenberg HG. Genomic actions of estrogen receptor alpha: what are the targets and how are they regulated? Endocr Relat Cancer. 2009;16(4):1073–89.
6. Kelly MJ, Levin ER. Rapid actions of plasma membrane estrogen receptors. Trends Endocrinol Metab. 2001;12(4):152–6.
7. UpToDate: Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care. *Dostupno na:* <https://www.uptodate.com/home>. *Pristupljeno 26. studenog 2017.*
8. Harrison RF, Bonnar J. Clinical uses of estrogens. Pharmacol Ther. 1980;11(2):451–67.
9. Tyler ET. Oral contraception and venous thrombosis. JAMA. 1963;185(2):131–2.
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. Fertil Steril. 2008;90:103–13.
11. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception. 2011;83(5):397–404.
12. UN: Majority of world's couples are using contraception. *Dostupno na:* http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2003/WallChart_CP2003_pressrelease.html. *pristupljeno 17. lipnja 2017.*
13. Kiley JW, Shulman LP. Estradiol valerate and dienogest: a new approach to oral contraception. Int J Womens Health. 2011;3:281–6.
14. Dhont M. History of oral contraception. Eur J Contracept Reprod Heal Care. 2010;15:S12–8.
15. Davtyan C. Proceedings of UCLA Healthcare. 2012;16.
16. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. Drugs. 1996;51(2):188–215.
17. Burke A. Norgestrel acetate-17 β -estradiol for oral contraception. Patient Prefer Adherence. 2013;7:607–19.
18. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Hormonal contraception: present and future. Drugs of Today. 2008;44(12):905.
19. IARC Monographs- Monographs available in PDF format. *Dostupno na:* <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/index.php>. *Pristupljeno 17. lipnja 2017*
20. Lybrel Birth Control Pill No Longer Available. *Dostupno na:* <https://www.verywell.com/lybrel-contraception-pill-906848>. *Pristupljeno 18. lipnja 2017.*
21. Jain J, Dutton C, Nicosia A, Wajszczuk C, Bode FR, Mishell DR. Pharmacokinetics, ovulation suppression and return to ovulation following a lower dose subcutaneous formulation of Depo-Provera? Contraception. 2004;70(1):11–8.

22. van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCJ. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72(3):168–74.
23. Audet MC, Moreau M, Koltun WD i sur. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(18):2347–54.
24. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Hrvatska udruga poslodavaca u zdravstvu; Zagreb 2017.
25. Mirena® IUD. *Dostupno na: <https://www.mirena-us.com/about-mirena/>*. Pristupljeno 18. lipnja 2017.
26. Implanon Prescribing Information. *Dostupno na: <http://www.implanon-usa.com/en/consumer/index.shtml>*. Pristupljeno 18. lipnja 2017. Pristupljeno 18. lipnja 2017.
27. Dawson K. Side effects of oral contraceptives. *Nurse Pract*. 1979;4(6):53–5.
28. Lindynette 0,075 mg + 0,02 mg obložene tablete - Baza lijekova. *Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lindynette-0075-mg-002-mg-oblozene-tablete/11034/>* Pristupljeno 22. lipnja 2017.
29. Yasmin 0,03 mg/3 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova. *Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Yasmin-003-mg-3-mg-filmom-oblozene-tablete/11447/>* Pristupljeno 19. veljače 2017.
30. Yaz 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova. *Dostupno na <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Yaz-002-mg-3-mg-filmom-oblozene-tablete/13357/>* Pristupljeno 29. svibnja 2017.
31. Belara 0,03 mg/2 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova. *Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Belara-003-mg-2-mg-filmom-oblozene-tablete/11110/>* Pristupljeno 22. lipnja 2017.
32. Novynette 0,020 mg + 0,150 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova. *Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Novynette-0020-mg-0150-mg-filmom-oblozene-tablete/11036/>* Pristupljeno 22. lipnja 2017.
33. Donella 0,03 mg + 2 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova. *Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Donella-003-mg-2-mg-filmom-oblozene-tablete/12827/>* Pristupljeno 22. lipnja 2017.
34. Adexa 0,03 mg + 0,15 mg filmom obložene tablete - Baza lijekova. *Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Adexa-003-mg-015-mg-filmom-oblozene-tablete/12458/>* Pristupljeno 22. lipnja 2017.
35. Zoely. *Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001213/human_med_001452.jsp&mid=WC0b01ac058001d124* Pristupljeno 22. lipnja 2017.
36. Medical eligibility criteria for contraceptive use. *Dostupno na: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/* Pristupljeno 17. travnja 2017.
37. Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:S343-8.
38. Guideline on good pharmacovigilance practice Annex I - Definitions. *Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf* Pristupljeno 17. ožujka 2018.
39. Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B VB. *Interna medicina 1*. Naprijed; Zagreb 1991. str. 752
40. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous

- thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*. 1994;344(8935):1453–7.
41. European Medicines Agency: Referrals - Combined hormonal contraceptives. *Dostupno na:* http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000581.jsp&mid=WC0b01ac05806b6b24. *Pristupljeno 5. lipnja 2017.*
 42. European Medicines Agency: Human medicines - Combined hormonal contraceptives. *Dostupno na:* http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Combined_hormonal_contraceptives/human_referral_prac_000016.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f. *Pristupljeno 19. veljače 2017.*
 43. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2010;126(1):5–11.
 44. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel B V, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol*. 1991;133(1):32–7.
 45. Skouby SO, Petersen KR. Clinical experience with the recently developed progestogens. *Int J Fertil*. 1991;32–7.
 46. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995;346:1589–93.
 47. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1995;346:1582–8.
 48. van Hylekama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921–b2921.
 49. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(6):482–90.
 50. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM i sur. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood*. 2003;103(3):927–33.
 51. Goebelsmann U, Mashchak CA, Mishell DR. Comparison of hepatic impact of oral and vaginal administration of ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(7):868–77.
 52. Zupančić-Šalek S. Homeostaza. *Paediatr Croat*. 2005;49:237–9.
 53. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T i sur. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369:64–7.
 54. Simple Coagulation Cascade with Mnemonics. *Dostupno na:* <http://epomedicine.com/medical-students/simple-coagulation-cascade-mnemonics/>. *Pristupljeno 19. studenog 2017.*
 55. Harris GM, Stendt CL, Vollenhoven BJ, Gan TE, Tipping PG. Decreased plasma tissue factor pathway inhibitor in women taking combined oral contraceptives. *Am J Hematol*. 1999;60(3):175–80.
 56. Tans G, Curvers J, Middeldorp S i sur. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):15–21.
 57. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE i sur. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):4–8.

58. Koenen RR, Christella M, Thomassen LGD, Tans G, Rosing J, Hackeng TM. Effect of oral contraceptives on the anticoagulant activity of protein S in plasma. *Thromb Haemost.* 2005;93(5):853–9.
59. Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W i sur. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):9–14.
60. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88(10):3698–703.
61. Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Eikenboom JC, Bos R, Bertina RM. Factor V antigen levels and venous thrombosis: risk profile, interaction with factor V leiden, and relation with factor VIII antigen levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1382–6.
62. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood.* 2000;95(12):3678–82.
63. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2000;342(10):696–701.
64. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E i sur. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood.* 1998;92(7):2353–8.
65. Dahm A, Van Hylckama Vlieg A, Bendz B, Rosendaal F, Bertina RM, Sandset PM. Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis. *Blood.* 2003;101(11):4387–92.
66. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thromb Res.* 2010;126(1):5–11.
67. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353:1167–73.
68. Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update.* 1999;5(6):672–80.
69. Rosendaal FR, reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:301–4.
70. Rosing J, Tans G, Nicolaes GA i sur. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol.* 1997;97(1):233–8.
71. de Visser MCH, van Hylckama Vlieg A, Tans G i sur. Determinants of the APTT- and ETP-based APC sensitivity tests. *J Thromb Haemost.* 2005;3(7):1488–94.
72. Tans G, van Hylckama Vlieg A, Thomassen MCLGD i sur. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. *Br J Haematol.* 2003;122(3):465–70.
73. Olivieri O, Friso S, Manzato F i sur. Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br J Haematol.* 1995;91(2):465–70.
74. van Vliet HAAM, Bertina RM, Dahm AEA i sur. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2008;6(2):346–51.
75. Malm J, Laurell M, Dahlbäck B. Changes in the plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception. *Br J Haematol.* 1988;68(4):437–43.
76. Tchaikovski SN, van Vliet HAAM, Thomassen MCLGD i sur. Effect of oral contraceptives on thrombin generation measured via calibrated automated thrombography. *Thromb Haemost.* 2007;98(6):1350–6.
77. Dahm AEA, Sandset PM, Rosendaal FR. The association between protein S levels and anticoagulant

- activity of tissue factor pathway inhibitor type 1. *J Thromb Haemos*. 2008;6(2):393–5.
78. Rosing J, Hoekema L, Nicolaes GA i sur. Effects of protein S and factor Xa on peptide bond cleavages during inactivation of factor Va and factor VaR506Q by activated protein C. *J Biol Chem*. 1995;270(46):27852–8.
 79. Hackeng TM, Maurissen LFA, Castoldi E, Rosing J. Regulation of TFPI function by protein S. *J Thromb Haemost*. 2009;7:165–8.
 80. Hümpel M, Wendt H, Pommerenke G, Weiss C, Speck U. Investigations of pharmacokinetics of levonorgestrel to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception*. 1978;17(3):207.
 81. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 µg of ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006;73(3):223–8.
 82. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol*. 2007;109:339–46.
 83. Johnson J V, Lowell J, Badger GJ, Rosing J, Tchaikovski S, Cushman M. Effects of oral and transdermal hormonal contraception on vascular risk markers: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111:278–84.
 84. Kluff C, Meijer P, LaGuardia KD, Fisher AC. Comparison of a transdermal contraceptive patch vs. oral contraceptives on hemostasis variables. *Contraception*. 2008;77(2):77–83.
 85. Devineni D, Skee D, Vaccaro N i sur. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a transdermal contraceptive patch and an oral contraceptive. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(4):497–509.
 86. van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCJ. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72(3):168–74.
 87. Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Tchaikovski S, Helmerhorst FM. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Thromb Res*. 2009;123(3):429–35.
 88. Cosman F, Baz-Hecht M, Cushman M i sur. Short-term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: a randomized-controlled study and review of the literature. *Thromb Res*. 2005;116(1):1–13.
 89. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet*. 1999;354:1610–1.
 90. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1999;4(2):67–73.
 91. van Vliet HAAM, Tchaikovski SN, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the resistance to activated protein C (APC). *Thromb Haemost*. 2009;101(4):691–5.
 92. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA i sur. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2013;87(1):93–100.
 93. Baillargeon J-P, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3863–70.
 94. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception*. 2003;68(1):11–7.

95. Chasan-Taber L, Stampfer MJ. Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 1998;128(6):467–77.
96. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1996;348:498–505.
97. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA.* 2000;284(1):72–8.
98. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Shapiro S. Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2001;161(8):1065–70.
99. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA.* 1979;242(11):1150–4.
100. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM i sur. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;345(25):1787–93.
101. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2257–66.
102. Dunn N, Thorogood M, Faragher B i sur. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ.* 1999;318(7198):1579–83.
103. Schiff I, Bell WR, Davis V i sur. Oral contraceptives and smoking, current considerations: recommendations of a consensus panel. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:S383–4.
104. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA i sur. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(5):1545–88.
105. Slioter AJC, Rosendaal FR, Tanis BC, Kemmeren JM, van der Graaf Y, Algra A. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2005;3(6):1213–7.
106. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB, WHO Programme for Mapping Best Practices in Reproductive Health. Contraception for women in selected circumstances. *Obstet Gynecol.* 2002;99(6):1100–12.
107. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):678–700.
108. Thrombotic risk of contraceptive transdermal patches and the contraceptive vaginal ring. *Prescrire Int.* 2013;22(143):266, 268–9.
109. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE i sur. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation.* 1996;94(3):483–9.
110. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptives: integrating evidence, guidelines, and clinical practice. *Headache.* 2005;45(3):224–31.
111. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:577–82.
112. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3):636–49.
113. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ.* 1999;318:13–8.
114. Etmnan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2005;330:63.

115. MacClellan LR, Giles W, Cole J i sur. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke*. 2007;38(9):2438–45.
116. Scharff L, Turk DC, Marcus DA. Triggers of headache episodes and coping responses of headache diagnostic groups. *Headache*. 1995;35(7):397–403.
117. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache*. 2007;47(1):27–37.
118. Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E, Pellegrinelli A, Viana M. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? *J Headache Pain*. 2013;14(1):66.
119. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner’s oral contraception study. *BMJ*. 2007;335:651
120. Long-term oral contraceptive use and the risk of breast cancer. The centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. *JAMA*. 1983;249(12):1591–5.
121. Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med*. 1986;315(7):405–11.
122. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer*. 2006;95(3):385–9.
123. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE i sur. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses’ Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997;8(1):65–72.
124. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*. 2013;88(6):678–83.
125. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG i sur. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2025–32.
126. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ i sur. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):139–47.
127. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347:1713–27.
128. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR i sur. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA*. 2000;284(14):1791–8.
129. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM i sur. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4188–98.
130. Hrvatska liga protiv raka: Rak vrata maternice. *Dostupno na: <http://hlpr.hr/rak/vijest/rak-vrata-maternice>. Pristupljeno 1. lipnja 2017.*
131. Ursin G, Peters RK, Henderson BE, d’Ablaing G, Monroe KR, Pike MC. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet*. 1994;344:1390–4.
132. Thomas DB, Ray RM. Oral contraceptives and invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Am J Epidemiol*. 1996;144(3):281–9.
133. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A i sur. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370:1609–21.

134. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A i sur. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003;361:1159–67.
135. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N i sur. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359:1085–92.
136. Auborn KJ, Woodworth C, DiPaolo JA, Bradlow HL. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis. *Int J Cancer*. 1991;49(6):867–9.
137. de Villiers E-M. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer*. 2003;103(6):705–8.
138. Salazar EL, Sojo-Aranda I, López R, Salcedo M. The evidence for an etiological relationship between oral contraceptive use and dysplastic change in cervical tissue. *Gynecol Endocrinol*. 2001;15(1):23–8.
139. Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The Reduction in Risk of Ovarian Cancer Associated with Oral Contraceptive Use. *N Engl J Med*. 1987;316(11):650–5.
140. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(1):32–8.
141. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371:303–14.
142. Narod SA, Risch H, Moslehi R i sur. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(7):424–8.
143. Gross TP, Schlesselman JJ. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1994;83(3):419–24.
144. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA*. 1987;257(6):796–800.
145. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 1999;10(4):277–84.
146. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2001;84(5):722–7.
147. Charlton BM, Wu K, Zhang X i sur. Oral Contraceptive Use and Colorectal Cancer in the Nurses' Health Study I and II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(8):1214–21.
148. Charlton BM, Giovannucci E, Fuchs CS i sur. A prospective study of oral contraceptive use and colorectal adenomas. *Cancer Causes Control*. 2016;27(6):749–57.
149. Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC i sur.. Oral contraceptive use and risk of melanoma in premenopausal women. *Br J Cancer*. 1999;81(5):918–23.
150. Pfahlberg A, Hassan K, Wille L, Lausen B, Gefeller O. Systematic review of case-control studies: oral contraceptives show no effect on melanoma risk. *Public Health Rev*. 1997;25(3–4):309–15.
151. Krauss RM, Burkman RT. The metabolic impact of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1177–84.
152. Goldenberg NM, Wang P, Glueck CJ. An observational study of severe hypertriglyceridemia, hypertriglyceridemic acute pancreatitis, and failure of triglyceride-lowering therapy when estrogens are given to women with and without familial hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta*. 2003;332(1–2):11–9.

153. LaRosa JC. Effects of oral contraceptives on circulating lipids and lipoproteins: maximizing benefit, minimizing risk. *Int J Fertil.* 1989;34:71–84.
154. Lobo RA, Skinner JB, Lippman JS, Cirillo SJ. Plasma lipids and desogestrel and ethinyl estradiol: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1996;65(6):1100–9.
155. Greenlund KJ, Webber LS, Srinivasan S, Wattigney W, Johnson C, Berenson GS. Associations of oral contraceptive use with serum lipids and lipoproteins in young women: the Bogalusa Heart Study. *Ann Epidemiol.* 1997;7(8):561–7.
156. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 1998;280(6):533–8.
157. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ i sur. Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia.* 1992;35(10):967–72.
158. Dickerson J, Bressler R, Christian CD. Liver function tests and low-dose estrogen oral contraceptives. *Contraception.* 1980;22(6):597–603.
159. Szlendak-Sauer K, Radowicki S, Skórzewska K. The impact of a new low dose oral contraceptive containing drospirenone on lipid profile, carbohydrate metabolism and hepatic function. *Ginekol Pol.* 2009;80(2):99–102.
160. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007;47(4):506–13.
161. Hepatocellular Adenoma: Background, Pathophysiology, Epidemiology. *Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/170205-overview>. Pristupljeno 3. lipnja 2017.*
162. Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-Cell Adenomas Associated with Use of Oral Contraceptives. *N Engl J Med.* 1976;294(9):470–2.
163. Edmondson HA, Reynolds TB, Henderson B, Benton B. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann Intern Med.* 1977;86(2):180–2.
164. Kapp N. WHO provider brief on hormonal contraception and liver disease. *Contraception.* 2009;80(4):325–6.
165. Reubinoff BE, Grubstein A, Meirow D, Berry E, Schenker JG, Brzezinski A. Effects of low-dose estrogen oral contraceptives on weight, body composition, and fat distribution in young women. *Fertil Steril.* 1995;63(3):516–21.
166. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;(1):CD003987.
167. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstet Gynecol.* 2002;99:820–7.
168. Brunner Huber LR, Hogue CJ, Stein AD, Drews C, Zieman M. Body mass index and risk for oral contraceptive failure: a case-cohort study in South Carolina. *Ann Epidemiol.* 2006;16(8):637–43.
169. Dinger JC, Cronin M, Möhner S, Schellschmidt I, Minh T Do, Westhoff C. Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(3):263.e1-9.
170. Jacobs HS, Knuth UA, Hull MG, Franks S. Post-“pill” amenorrhoea--cause or coincidence? *Br Med J.* 1977;2:940–2.
171. Davis AR, Kroll R, Soltes B, Zhang N, Grubb GS, Constantine GD. Occurrence of menses or pregnancy after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril.* 2008;89(5):1059–63.
172. ESHRE Capri Workshop Group, Collins J, Crosignani PG. Endometrial bleeding. *Hum Reprod Update.* 2007;13(5):421–31.

173. Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(2):628–32.
174. Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gülmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane database Syst Rev.* 2011;(5):CD004861.
175. Barnhart KT, Schreiber CA. Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives. *Fertil Steril.* 2009;91(3):659–63.
176. Bagwell MA, Thompson SJ, Addy CL, Coker AL, Baker ER. Primary infertility and oral contraceptive steroid use. *Fertil Steril.* 1995;63(6):1161–6.
177. Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Oral contraceptive use after conception in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Teratology.* 1995;51(1):30–6.
178. European Medicines Agency: Referrals - Combined hormonal contraceptives. *Dostupno na:* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/12/WC500017650.pdf. *Pristupljeno 5. lipnja 2017.*
179. European Medicines Agency: Referrals - Combined hormonal contraceptives. *Dostupno na:* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106708.pdf. *Pristupljeno 5. lipnja 2017.*
180. European Medicines Agency: Referrals - Combined hormonal contraceptives. *Dostupno na:* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500121387.pdf. *Pristupljeno 5. lipnja 2017.*
181. FDA Drug Safety Communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. *Dostupno na:* <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm>. *Pristupljeno 6. lipnja 2017.*
182. European Medicines Agency: Human medicines - Cyproterone- and ethinylestradiol-containing medicines. *Dostupno na:* http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Cyproterone_and_ethinylestradiol-containing_medicines/human_referral_prac_000017.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f. *Pristupljeno 5. lipnja 2017.*
183. EUR-Lex. *Dostupno na:* <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX:32001L0083>. *Pristupljeno 5. lipnja 2017.*
184. Započela ocjena lijekova koji sadrže kombinaciju 2 mg dienogesta i 0.03 mg etinilestradiola za liječenje akni *Dostupno na:* <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2016/Zapocela-ocjena-lijekova-koji-sadrze-kombinaciju-2-mg-dienogesta-i-003-mg-etinilestradiola-za-lijecenje-akni/1498>. *Pristupljeno 5. lipnja 2017.*
185. Novosti sa sjednice CHMP-a iz siječnja 2017. godine. *Dostupno na:* <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2017/Novosti-sa-sjednice-CHMP-a-iz-sijecnja-2017-godine/1681>. *Pristupljeno 5. lipnja 2017.*
186. Novosti sa sjednice CMDh-a iz siječnja 2017. godine. *Dostupno na:* <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2017/Novosti-sa-sjednice-CMDh-a-iz-sijecnja-2017-godine/1684>. *Pristupljeno 5. lipnja 2017.*
187. Viekirax 12.5 mg/75 mg/50 mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SPC). *Dostupno na:* <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29784#INTERACTIONS>. *Pristupljeno 25. studenog 2017.*
188. PLIVAMED: Upravljanje rizicima - maksimalan učinak minimizacijskih mjera. *Dostupno na:* <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/12248/Upravljanje-rizicima-maksimalan-ucinak-minimizacijskih-mjera.html>. *Pristupljeno 5. lipnja 2017.*

189. Mjere minimizacije rizika. *Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>. Pristupljeno 5. lipnja 2017.*

Skraćenice

APC	aktivirani protein C
APTV	aktivirano tromboplastinsko vrijeme
CHMP	Povjerenstvo za humane lijekove
CMDh	Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove
DCP	decentralizirani postupak
EU	Europa
EMA	Europska agencija za lijekove
FDA	Food and Drug Administration
FSH	folikulostimulacijski hormon
GnRH	hormon koji oslobađa gonadotropine
HCG	humani korionski gonadotropin
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HDL	lipoprotein visoke gustoće
HPV	humani papiloma virus
LDL	lipoprotein srednje i niske gustoće
LH	luteinizirajući hormon
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
MRP	postupak međusobnog priznavanja
PAI	inhibitor aktivacije plazminogena
PRAC	Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije
PT	protrombinsko vrijeme
SAD	Sjedinjene američke države
SHBG	globulin koji vežu spolne hormone
TAFI	trombinom aktivirajući inhibitor fibrinolize
TFPI	inhibitor puta tkivnog faktora
tPA	aktivator tkivnog plazminogena
WHO	World Health Organisation