



INSTITUT ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU MAJKE I DETETA SRBIJE
"DR VUKAN ČUPIĆ"
Republički centar za planiranje porodice

KLINIČKE SMERNICE ZA KOMBINOVANU HORMONSKU KONTRACEPCIJU





KLINIČKE SMERNICE ZA KOMBINOVANU HORMONSKU KONTRACEPCIJU

Beograd, 2012.

Ova publikacija je izrađena zahvaljujući finansijskoj podršci
farmaceutskih kompanija

Bayer HealthCare Pharmaceuticals i Richter Gedeon

Edicija
„Aktuelne teme o reproduktivnom zdravlju“

Izdavač:

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“
Republički centar za planiranje porodice

Urednik: Dr Katarina Sedlecky, dr sci.

Autori:

Prof. dr Gordana Lazović-Radonjić

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za ginekologiju i akušerstvo, Beograd

Dr Katarina Sedlecky, dr sci.

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd
Republički centar za planiranje porodice

Prof. dr Aleksandra Kapamadžija

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu
Ginekološko-akušerska klinika, Novi Sad

Doc. dr Ana Mitrović

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Ginekološko-akušerska klinika „Narodni Front“, Beograd

Recenzenti:

Prof. dr Atanasije Marković
Prof. dr Dušan Stanojević

Dizajn:

Radionica Rajin

Štampa:

Draslar partner

Sadržaj

Osnovne kliničke preporuke	5
Predgovor	9
Određenje	10
Mehanizam delovanja	10
Načini korišćenja	10
Karakteristike kombinovane hormonske kontracepcije	12
Kliničko ispitivanje pre propisivanja kombinovane hormonske kontracepcije	13
Početak korišćenja kombinovane hormonske kontracepcije	14
Savetovanje korisnica koje su nepravilno upotrebljavale KHK	20
Interakcija sa lekovima koji mogu da utiču na kontraceptivnu efikasnost KHK	24
Rizici, nekontraceptivne zdravstvene prednosti i sporedni efekti	25
Kontrolni pregledi korisnica KHK	32
Dužina korišćenja KHK	32
Literatura	33

Spisak skraćenica:

- KHK** - kombinovana hormonska kontracepcija
- KOK** - kombinovana oralna kontraceptivna pilula
- KTF** - kombinovani transdermalni flaster
- KVP** - kombinovani vaginalni prsten
- EE** - ethynil-estradiol
- TA** - arterijski krvni pritisak
- TM** - telesna masa
- TV** – telesna visina
- ITM** - indeks telesne mase
- VTE** – venska tromboembolija
- MI** – infarkt miokarda

Osnovne kliničke preporuke

Kontraceptivna efikasnost

Žene treba informisati da je efikasnost svih kombinovanih hormonskih kontraceptiva podjednako visoka ako se koriste pravilno i dosledno.

Kliničko ispitivanje pre propisivanja kombinovane hormonske kontracepcije

Pre propisivanja i tokom praćenja korišćenja KHK potrebni su detaljni anamnestički podaci, sa posebnim osvrtom na postojanje oboljenja poput migrene, hipertenzije, hiperlipidemije, venske tromboembolije kod potencijalne korisnice ili članova njene porodice. Treba ispitati i koje lekove upotrebljava potencijalna korisnica i da li ima štetne navike, poput pušenja duvana.

Pre propisivanja KHK potrebno je kod svih potencijalnih korisnica evidentirati arterijski krvni pritisak.

Pre propisivanja KHK potrebno je kod svih potencijalnih korisnica utvrditi indeks telesne mase (ITM)

Interakcija sa lekovima

Kontraceptivnu efikasnost KHK ne umanjuje upotreba antibiotika koji ne indukuju enzime citohroma P-450.

Ženama koje koriste lamotrigin (s izuzetkom onih koje istovremeno upotrebljavaju i natrijum-valproat) treba savetovati da, zbog povećanog rizika od pojave epileptičkih napada u fazi uzimanja KHK i potencijalne toksičnosti u pauzi između pakovanja, ne koriste KHK već drugi, nehormonski metod kontracepcije.

Ženama koje su zbog nepravilne upotrebe KHK uzele ulipristal-acetat kao urgentnu kontracepciju, treba savetovati da zbog mogućnosti umanjenja kontraceptivne efikasnosti koriste dodatnu kontracepciju narednih 14 dana (16 dana za estradiol-valerat/dienogest KOK).

Rizici, nekontracektivne zdravstvene prednosti i sporedni efekti

U poređenju sa ženama koje ne koriste KHK, kod korisnica KHK rizik za VTE je približno dva puta viši, ali je apsolutni rizik i dalje veoma mali.

Za bezbedno propisivanje KOK važno je da se isključe povišeni rizik za VTE i eventualne kontraindikacije kod potencijalne korisnice.

Podatak da je osoba prethodno imala VTE ili da ima trombogenu mutaciju predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za propisivanje KHK.

Kod žena koje daju podatak o postojanju VTE kod bliskog/ih rođaka, negativan skrining na trombofiliju ne isključuje mogućnost postojanja trombogene mutacije.

Izvođenje skrininga na trombofiliju se ne preporučuje kao redovni dijagnostički postupak pre propisivanja KHK.

Propisivanje KHK se generalno ne preporučuje ženama ≥ 35 godina života koje puše.

Korišćenje KHK može da doprinese malom porastu rizika za ishemijsku cerebralnu apopleksiju.

Migrena s aurom predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za propisivanje KHK.

Propisivanje KHK je relativno kontraindikovano kod žena sa hipertenzijom, a apsolutno kontraindikovano kada je sistolni arterijski krvni pritisak ≥ 160 mmHg ili dijastolni ≥ 95 mmHg.

Ne preporučuje se propisivanje KHK gojaznim ženama sa ITM ≥ 35 kg/m².

Rizik za razvoj karcinoma dojke je kod korisnica KHK mali i progresivno se smanjuje po prestanku korišćenja ove vrste kontracepcije.

Korišćenje KHK u maloj meri može da doprinese porastu rizika za karcinom cerviksa uterusa, koji raste sa dužinom korišćenja ove vrste kontracepcije.

Kod žena koje koriste KHK treba sprovoditi skrining na cervikalni karcinom u skladu sa nacionalnim preporukama.

Žene treba informisati da korišćenje KOK neće doprineti porastu smrtnosti.

Korišćenje KOK redukuje rizik za karcinom ovarijuma i endometrijuma, a taj protektivni efekat postoji nekoliko decenija po prestanku upotrebe te vrste kontracepcije.

Upotreba KHK može da ima povoljan efekat na akne.

Korišćenje KHK doprinosi snižavanju rizika za kolorektalni karcinom.

Korišćenje KHK može da ublaži dismenoreju i redukuje menstruaciono krvarenje.

U izboru KOK potrebno je sagledati da li kod korisnice postoji potreba za nekontraceptivnim prednostima koje pružaju pojedini preparati i njeno prethodno iskustvo s određenom vrstom KOK.

Pre početka korišćenja KHK ženu treba informisati da je krvarenje u pauzi između pakovanja obično smanjenog intenziteta i dužine u poređenju sa menstruacijom.

Ženama treba objasniti da korišćenje KHK može da dovede do promene raspoloženja, ali da nema dokaza da izaziva depresiju.

Ženama treba predočiti da ne postoje podaci o uticaju KHK na povećanje telesne mase.

Kontrolni pregledi korisnica KHK

Prvi pregled treba obaviti posle 3 meseca od početka primene KHK, kako bi se izmerio arterijski krvni pritisak i razmotrili eventualni problemi. Korisnici KHK treba predočiti da treba da se javi i ranije ako se pojave tegobe koje mogu da ukažu na razvoj ozbiljnih neželjenih delovanja.

Ako je krvni pritisak u fiziološkim granicama i tolerancija KHK zadovoljavajuća, naredne kontrole se planiraju na 6 - 12 meseci, sa napomenom da su vanredni pregledi potrebni u slučaju nastanka problema.

Ginekološki pregledi se planiraju u skladu sa nacionalnim preporukama.

Pregled dojki se kod korisnica KHK preporučuje jedanput godišnje.

Jedanput godišnje je poželjno da se kod korisnica KHK sprovede biohemijski pregled krvi.

Dužina korišćenja KHK

Ne postoji vremensko ograničenje u dužini korišćenja KHK. Ova vrsta kontracepcije može da se koristi u celokupnom periodu od menarhe do menopauze.

Kod žena starijih od 40 godina života pre propisivanja KHK treba sprovesti biohemijski pregled krvi i isključiti postojanje faktora rizika koji mogu da smanje bezbednost korišćenja KHK (hipertenzija, hiperlipidemija, gojaznost, dijabetes melitus tip 2 i dr.).

Predgovor

Ovaj dokument sadrži kliničke smernice za kombinovanu hormonsku kontracepciju (preparate koji se koriste oralno, transdermalno i vaginalno). Namenjen je zdravstvenim radnicima koji se bave savetovanjem i propisivanjem kontracepcije, a prvenstveno ginekolozima, lekarima opšte medicine i pedijatrima. Preporuke u ovom dokumentu su zasnovane na savremenim saznanjima i rezultatima naučnih istraživanja, kao i na stručnom mišljenju eksperata. Njima se treba rukovoditi u svakodnevnoj praksi, mada nisu zamena za kliničku procenu u individualnom terapijskom pristupu. Podsticaj za stvaranje ovog dokumenta je vodič dobre kliničke prakse koji je oktobra 2011. godine izdao Fakultet za zaštitu seksualnog i reproduktivnog zdravlja Velike Britanije (*Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, United Kingdom*).¹

Jedan od najrasprostranjenijih vidova regulisanja plodnosti u zemljama zapadne civilizacije je kombinovana oralna kontracepcija (KOK). U Srbiji je, međutim, kontrola rađanja pretežno konzervativna, a KOK koristi mali udeo žena u generativnom periodu života.² Otuda su stope neplaniranih i neželjenih trudnoća među najvišima u Evropi.³ Da bi se napravio pomak od tradicionalne ka savremenoj kontracepciji, neophodno je da zdravstveni radnici, prvenstveno lekari više vremena posvete informisanju i savetovanju žena o zdravstveno prikladnom planiranju porodice. Naime, zdravlje žene više ugrožava namerni prekid trudnoće nego bilo koji efikasan metod kontracepcije.⁴

Kliničke smernice o različitim savremenim metodima kontracepcije mogu da olakšaju i učine bezbednim propisivanje i praćenje korišćenja kontraceptiva. Posebno je korisno rukovoditi se takvim smernicama o kombinovanoj hormonskoj kontracepciji (KHK). Naime, brojna pogrešna ubeđenja i strahovi otežavaju širu primenu KHK, a njih pojačava i kontinuirana medijska antipropaganda. Propisivanje KHK i praćenje korisnica ovog metoda kontracepcije u skladu sa važećim preporukama dobre kliničke prakse olakšava procenu bezbednosti i povećava stepen zadovoljstva lekara i pacijentkinje u ovoj oblasti.

Određenje

Kombinovana hormonska kontracepcija (KHK) sadrži estrogen i progesteron i dostupna je u četiri oblika:

- Kombinovana oralna kontraceptivna pilula (KOK)
- Kombinovani transdermalni flaster (KTF)
- Kombinovani vaginalni prsten (KVP)
- Kombinovani depo-preparati

S obzirom da kombinovani depo-preparati ne postoje u Srbiji, u daljem tekstu će se razmatrati propisivanje KOK, KTF i KVP.

Trenutno svi KHK dostupni na tržištu sadrže sintetski estrogen (ethynil-estradiol - EE), osim jednog preparata KOK u čijem sastavu je estradiol-valerat (EV). Kliničke smernice mogu da se primene na sve preparate KHK, osim kada je drugačije navedeno.

Većina žena može bezbedno da koristi KHK. Ipak, postoje određeni zdravstveni problemi i navike štetne po zdravlje koji povećavaju rizike po zdravlje tokom korišćenja KHK. Ženama treba omogućiti da budu celovito informisane pre nego što se odluče da koriste KHK.

Mehanizam delovanja

Kontraceptivni efekat KHK se prvenstveno ostvaruje delovanjem na hipotalamusno-hipofizno-ovarijumsku osovinu, s rezultujućom inhibicijom sinteze i sekrecije luteinizujućeg hormona (LH) i folikulostimulišućeg hormona (FSH).¹ Promene u cervikalnom mukusu i endometrijumumu mogu, takođe, da doprinesu efikasnosti KHK.

Načini korišćenja

1. Standardni režim

Kombinovana oralna kontracepcija (KOK)

Jedno pakovanje se koristi tokom 28 dana. Tablete se uzimaju svakodnevno, uvek u isto vreme. Ako pakovanje sadrži 21 tabletu, sledi pauza od sedam dana pre početka narednog. Ako pakovanje sadrži 28 tableta, po završetku jednog, bez pauze se nastavlja s narednim pakovanjem. Redovno krvarenje je uslovljeno odlublivanjem endometrijuma i obično nastupa tokom pauze (pakovanja s 21 tabletom) ili korišćenja placebo-tableta (pakovanja sa 28 tableta).

Kombinovani transdermalni flaster (KTF)

Kontraceptivni flaster, površine 20 cm² tokom 24 sata prosečno otpušta 33,9 µg EE i 203 µg norelgestromina.⁵ Pakovanje sadrži tri flastera. Jedan nalepljeni flaster se koristi tokom nedelju dana. Zatim se zamenjuje novim flasterima u naredne dve nedelje. U četvrtoj nedelji se flasteri ne koriste da bi nastupilo krvarenje. S novim pakovanjem flastera se počinje posle sedam dana pauze.

Kombinovani vaginalni prsten (KVP)

Kontraceptivni prsten dnevno oslobađa 15 µg EE i 120 µg etonogestrela.⁶ Postavlja se u vaginu, u kojoj ostaje tokom 21 dana. Pauza od sedam dana omogućava nastupanje krvarenja, a zatim se postavlja novi KVP.

2. Prilagođeni režim

Standardni režimi KHK su osmišljeni tako da mesečno indukuju krvarenje i time imitiraju prirodni menstruacioni ciklus. Krvarenje tokom pauze ili korišćenja placebo-tableta, međutim, nije menstruacija, već nastaje zbog prekida u uzimanju i snižavanja nivoa polnih hormona u krvi.

Korišćenje KHK u produženom ili kontinuiranom režimu je moguća alternativa standardnom režimu. Sistematski pregled baze podataka Cochrane pokazuje da između ovih režima primene (produženi - kontinuirani i standardni) nema razlike u pogledu kontraceptivne efikasnosti, bezbednosti i tolerancije, a da je korišćenje produženih režima privlačno za određeni broj žena.⁷

Potencijalne prednosti produženih i kontinuiranih režima su izostanak ili proređivanje krvarenja i ublažavanje tegoba u perimenstruacionom periodu. Imaju zapažanja i da skraćivanje pauze u korišćenju aktivnih tableta sa 7 na 3-4 dana rezultuje snažnijom supresijom hipotalamusno-hipofizno-ovarijumske osovine i boljom kontraceptivnom efikasnošću.⁸

Režim krvarenja koji je prilagođen željama i potrebama korisnice ostvaruje se primenom monofaznih preparata KOK. Broj tableta koje se kontinuirano uzimaju može da bude unapred definisan (63 ili više dana) ili zavisi od želje korisnice da napravi prekid u uzimanju tableta. Pauza tokom produženih režima KOK može da bude 7 dana, ili se skraćuje na 3-4 dana.

Karakteristike kombinovane hormonske kontracepcije

Kontraceptivna efikasnost

Prema sistematskom pregledu baze podataka Cochrane, kombinovana pilula, flaster i prsten imaju sličnu efikasnost.⁹ Ako se dosledno koriste prema preporukama stopa neuspeha je 0,3%, a tokom uobičajene primene, koja podrazumeva i propuste i greške u korišćenju iznosi 9%.¹⁰

Uticao stepena uhranjenosti korisnice KOK na kontraceptivnu efikasnost je proučavan u više epidemioloških i farmakokinetičkih studija, čiji su rezultati zbirno analizirani u bazi podataka Cochrane.¹¹ Zaključeno je da za sada nije u potpunosti sagledan uticaj indeksa telesne mase (ITM) na efikasnost KOK i da je ovaj vid kontracepcije izgleda efikasan kod svih žena koje ga koriste na preporučen način.

Kontrola ciklusa

Dobra kontrola ciklusa podrazumeva da krvarenja nastupaju samo u pauzi između pakovanja ili tokom korišćenja placebo-tableta KOK. Ta krvarenja su obično smanjenog intenziteta i dužine u poređenju sa menstruacijom. Ženu treba informisati da je ponekad mogući i potpuni izostanak krvarenja. U takvim situacijama korisnici će se savetovati da nastavi s upotrebom KOK na uobičajeni način, kao i da se obrati ginekologu da bi se isključila trudnoća.

Moguća je i pojava vanrednih krvarenja. To je posebno često tokom prvih nekoliko ciklusa korišćenja KHK. Vanredna krvarenja se sa približnom jednakom učestalošću pojavljuju kod korisnica KOK i KTF. Kontrola ciklusa je tokom korišćenja KVP približna ili bolja, u poređenju sa KOK.⁹ Kod korisnica KOK, bolja kontrola ciklusa može da se očekuje sa preparatima koji sadrže višu dozu estrogena (30-35 µg EE), nego sa onima koji sadrže 20 µg EE.¹²

Neželjena delovanja

Prema sistematskom pregledu baze podataka Cochrane o sporednim efektima koji nastaju tokom upotrebe KHK, korisnice KTF se češće žale na bolnu osetljivost dojki, dismenoreju, mučninu i povraćanje nego korisnice KOK.⁹ Učestalost mučnine, akni, razdražljivosti i depresije je ređa kod korisnica KVP nego kod korisnica KOK, dok je iritacija vaginalne sluzokože i pojačana genitalna sekrecija češća.⁹

Istrajnost u korišćenju

Odstajanje od korišćenja hormonske kontracepcije je često i obično se dešava u prvih šest meseci upotrebe.¹³ Udeo žena koje prekidaju sa primenom KHK je približan za korisnice KOK i KVP, dok je u kliničkim studijama utvrđena bolja komplijansa pri upotrebi KTF.⁹

Kliničko ispitivanje pre propisivanja kombinovane hormonske kontracepcije

Da bi se procenila bezbednost propisivanja KHK potrebni su:

1. Anamneza:

- Ispitati ranija i aktuelna oboljenja kod članova porodice
Trebalo utvrditi da li je bilo slučajeva venske tromboembolije pre 50. godine života među bliskim srođnicima*
- Ispitati ranija i aktuelna oboljenja potencijalne korisnice KOK

Posebno treba ispitati da li boluje od migrenoznih glavobolja i da li postoje faktori rizika za kardiovaskularnu bolest (pušenje, gojaznost, hipertenzija, trombofilija, prethodna venska tromboembolija i hiperlipidemija)*

- Ispitati potencijalnu korisnicu KOK o lekovima koje koristi (uključujući i biljne proizvode)

2. Fizikalni pregled:

- Izmeriti arterijski krvni pritisak (TA)
- Utvrditi telesnu masu i indeks telesne mase (ITM)

Izvođenje skrininga na trombogene mutacije pre propisivanja KHK nije opravdano, jer ti poremećaji nisu česti, a cena skrininga je visoka. Primena KHK je apsolutno kontraindikovana kod žena koje su imale vensku tromboemboliju ili su nosioci trombogene mutacije. Kada je u porodici bilo slučajeva venske tromboembolije, negativan skrining na trombogene mutacije ne može sa sigurnošću da isključi sve trombogene mutacije.*

Pre propisivanja i tokom praćenja korišćenja KHK potrebni su detaljni anamnestički podaci, sa posebnim osvrtom na postojanje oboljenja poput migrene, hipertenzije, hiperlipidemije, venske tromboembolije kod potencijalne korisnice ili članova njene porodice. Treba ispitati i koje lekove upotrebljava potencijalna korisnica i da li ima štetne navike, poput pušenja duvana.

Pre propisivanja KHK potrebno je kod svih potencijalnih korisnica evidentirati arterijski krvni pritisak.

Pre propisivanja KHK potrebno je kod svih potencijalnih korisnica utvrditi indeks telesne mase (ITM)

$$\text{ITM (kg/m}^2\text{)} = \text{TM (kg)} / \text{TV}^2 \text{ (m)}$$

Početak korišćenja kombinovane hormonske kontracepcije

Kombinovana oralna kontracepcija koja sadrži ethynil-estradiol

Ako se počne u prvih 5 dana menstruacionog ciklusa, dodatna kontraceptivna zaštita nije potrebna. Kada se sa korišćenjem počinje posle 5. dana menstruacionog ciklusa, potrebno je isključiti trudnoću (odjeljak 1) i savetovati dodatnu kontracepciju tokom prvih 7 dana.

Kombinovana oralna kontracepcija sa estradiol-valeratom

Ako se počne prvog dana menstruacionog ciklusa, dodatna kontraceptivna zaštita nije potrebna. Kada se sa korišćenjem počinje posle prvog dana menstruacionog ciklusa, potrebno je isključiti trudnoću i savetovati dodatnu kontracepciju tokom prvih 9 dana.

Kombinovani transdermalni flaster

Nema pouzdanih podataka o kontraceptivnoj efikasnosti KTF u različitim fazama menstruacionog ciklusa, pa su uputstva ista kao za kombinovanu oralnu kontracepciju sa ethynil-estradiolom.

Kombinovani vaginalni prsten

Ako se postavi u vaginu prvog dana menstruacionog ciklusa, dodatna kontraceptivna zaštita nije potrebna. U randomizovanoj komparativnoj studiji, koja je ispitivala supresiju ovarijuma kod žena koje su KVP počele da koriste 5. dana menstruacionog ciklusa i žena koje su počele da koristile KOK prvog dana menstruacionog ciklusa, folikuli većih dimenzija evidentirani su u grupi korisnica KVP, mada je ovulacija efikasno suprimirana kod svih ispitanica iz obe grupe.¹⁴

Lista za proveru pacijentkinja koje žele da počnu sa korišćenjem kombinovane hormonske kontracepcije¹⁵

Da biste utvrdili da li pacijentkinja ispunjava medicinske uslove za korišćenje KHK, postavite pitanja 1-11. čim pacijentkinja odgovori sa **DA na bilo koje pitanje**, prekinite i sledite uputstva navedena posle 11. pitanja.

NE	1. Da li trenutno dojite bebu koja ima manje od šest meseci?	DA
NE	2. Da li ste se porodili u prethodne 3 nedelje?	DA
NE	3. Da li pušite cigarete i imate više od 35 godina?	DA
NE	4. Da li imate ponovljene jake glavobolje, često na jednoj strani, i/ili pulsirajuće, koje izazivaju mučninu a koje se pogoršavaju usled svetlosti, buke ili pokreta?	DA
NE	5. Da li ste imali ili imate rak dojke?	DA
NE	6. Da li ste imali moždani udar, krvni ugrušak (tromb) u nozi ili plućima ili srčani udar?	DA
NE	7. Da li redovno koristite bilo kakve tablete za tuberkulozu (TB), epilepsiju ili antiretrovirusnu terapiju?	DA
NE	8. Da li imate problema sa jetrom, žučnom kesom ili žutom prebojenošću kože i očiju?	DA
NE	9. Da li Vam je ikada rečeno da imate visok krvni pritisak?	DA
NE	10. Da li Vam je ikada rečeno da imate dijabetes (šećernu bolest)?	DA
NE	11. Da li Vam je ikada rečeno da imate neku reumatsku bolest, kao što je lupus?	DA

Ako je odgovorila sa **NE** na **sva pitanja 1-11**, može da koristi KHK. Pređite na pitanja 12-17.

Ako je odgovorila sa **DA** na **bilo koje pitanje 1-7**, nije dobra kandidatkinja za KHK. Posavetujte je o drugim raspoloživim metodima ili je uputite dalje.

Ako je odgovorila sa **DA** na **bilo koje pitanje 8-11**, potrebne su dodatne procene. Izvršite procenu ili je uputite dalje i preporučite da u međuvremenu koristi kondome. Pogledajte obrazloženje za dodatne instrukcije.

Postavite pitanja 12-17 da biste se uverili da pacijentkinja s velikom verovatnoćom nije trudna. Čim pacijentkinja odgovori sa **DA** na **bilo koje pitanje**, prekinite i sledite uputstva navedena posle pitanja 17.

DA	12. Da li je poslednja menstruacija počela u prethodnih 7 dana?	NE
DA	13. Da li ste se porodili pre manje od 6 meseci, dojite isključivo ili skoro isključivo i niste do sada dobili menstruaciju?	NE
DA	14. Da li ste se uzdržavali od seksa od poslednje menstruacije ili porođaja?	NE
DA	15. Da li ste se porodili u prethodne 4 nedelje?	NE
DA	16. Da li ste imali spontani ili namerni pobačaj u prethodnih 7 dana?	NE
DA	17. Da li ste koristili pouzdani metod kontracepcije dosledno i ispravno?	NE

Ako je odgovorila sa **DA** na **barem jedno pitanje 12-17** i nema znakova ili simptoma trudnoće, velika je verovatnoća da nije trudna. Možete propisati KHK.

Ako je dobila poslednju menstruaciju **u prethodnih 5 dana**, može sada početi sa KHK. Nije potrebna nikakva dodatna kontraceptivna zaštita.

Ako je dobila poslednju menstruaciju **pre više od 5 dana**, kažite joj da sada **počne sa korišćenjem KHK**, ali joj savetujte **korišćenje kondoma ili uzdržavanje od seksualnih odnosa narednih 7 dana**.

Ako je odgovorila sa **NE** na **sva pitanja 12-17**, trudnoća se ne može isključiti. Treba da sačeka narednu menstruaciju ili uradi test na trudnoću.

Dajte joj KHK, ali joj savetujte da počne da ih koristi u bilo kom trenutku tokom prvih 5 dana sledeće menstruacije.

Preporučite da u međuvremenu koristi kondom.

Tabela 1. Početak primene kombinovane hormonske kontracepcije

Situacija	Kada početi KOH	Da li je potrebna dodatna kontracepcija?
Menstruacija u toku	U prvih 5 dana (prvi dan za estradiol-valerat/dienogest KOK)	Ne
	Bilo kada posle prvih 5 dana, ako je s velikom verovatnoćom isključena trudnoća	Da (7 dana, 9 dana za estradiol-valerat/dienogest KOK)
Žena je u amenoreji	Bilo kada, ako je s velikom verovatnoćom isključena trudnoća	Da (7 dana, 9 dana za estradiol-valerat/dienogest KOK)
Posle porođaja (žena ne doji)	Početi KOK 21. dana posle porođaja ako nije povećan rizik za vensku tromboemboliju (VTE) Posle 21. dana posle porođaja, ako je nastupila menstruacija	Ne Ne , ako počinje u prvih 5 dana menstracionog ciklusa Da (7 dana) ako počinje posle 5. dana menstracionog ciklusa Ne , ako počinje estradiol-valerat/dienogest KOK 1. dana menstracionog ciklusa Da (9 dana), ako počinje estradiol-valerat/dienogest KOK posle 1. dana menstracionog ciklusa
	Posle 21. dana posle porođaja, ako je žena u amenoreji	Da (7 dana, 9 dana za estradiol-valerat/dienogest KOK)
	Posle porođaja (žena doji)	Ne preporučuje se korišćenje KHK ako žena isključivo ili skoro isključivo doji u prvih 6 meseci posle porođaja. Ako dojenje čini polovinu ili manje obroka, može se preporučiti upotreba KHK
Posle pobačaja u prvom ili drugom trimestru trudnoće	U prvih 5 dana (prvi dan za estradiol-valerat/dienogest KOK) posle pobačaja	Ne
	Bilo kog dana posle 5. dana ako je s velikom verovatnoćom isključena trudnoća	Da (7 dana, 9 dana za estradiol-valerat/dienogest KOK)

Tabela 2. Prelazak na kombinovanu hormonsku kontracepciju s drugog metoda kontracepcije ili druge vrste kombinovane hormonske kontracepcije

Metod koji se napušta	Metod čija primena počinje	Kada početi KHK	Da li je potrebna dodatna kontracepcija?	Komentar
KHK	Drugi KHK	Početi narednog dana posle poslednje aktivne KOK, KTF, KVP	Ne	Ako je napravljena pauza od 7 dana, treba proceniti individualni rizik i potrebu za urgentnom kontracepcijom/ dodatnom zaštitom (zavisi od redovnosti korišćenja prethodnog metoda)
Intrauterini sistem s levonorgestrelom	KHK	Može se početi odmah ako je prethodni metod korišćen pravilno i redovno	Da (7 dana, za estradiol-valerat/ dienogest KOK 9 dana)	Kontraceptivni efekat prethodno korišćenog kontraceptiva se ne zasniva na inhibiciji ovulacije, pa je potrebna dodatna zaštita dok KHK ne postigne inhibiciju ovulacije.
Progestagenska oralna kontracepcija s dezogestrelom, progestagenski depo-preparati (injekcije, implantirani)	KHK	Početi narednog dana posle uzete tablete ili bilo kog dana dok još uvek traje delovanje progestagenskih depo-preparata	Ne	Kontraceptivni efekat prethodno korišćenih kontraceptiva se zasniva na inhibiciji ovulacije, tako da KHK postiže inhibiciju ovulacije pre nego što prestane dejstvo prethodnog metoda.

<p>Nehormonski metod kontracepcije (izuzimajući intrauterini uložak)</p>	<p>KHK</p>	<p>Prema uputstvu za početak korišćenja KHK</p>	<p>Ne, ako se počinje 1-5. dana menstruacionog ciklusa (prvi dan menstruacionog ciklusa za estradiol-valerat/ dienogest KOK) Da, (7 dana, 9 dana za estradiol-valerat/ dienogest KOK) ako je žena u amenoreji ili počinje bilo kog dana posle 5. dana menstruacionog ciklusa</p>	<p>Prema uputstvu za početak korišćenja KHK</p>
<p>Intrauterini uložak s bakrom (IUU)</p>	<p>KHK</p>	<p>Do 5. dana menstruacionog ciklusa. Intrauterini uložak se može tada ekstrahovati (prvi dan menstruacionog ciklusa za estradiol-valerat/ dienogest KOK)</p>	<p>Ne</p>	<p>Da (7 dana, 9 dana za estradiol-valerat/ dienogest KOK)</p> <p>Dodatna zaštita je potrebna, osim ako je korišćenje KHK započeto 7 dana pre ekstrakcije IUU (9 dana za estradiol-valerat/dienogest KOK)</p>

Urgentna kontracepcija s levonorgestrelom	KHK	Odmah po primeni urgentne kontracepcije (odluka o takvom početku je zasnovana na proceni lekara)	Da (7 dana, 9 dana za estradiol-valerat/dienogest KOK)	Postoji mogućnost da uprkos primeni urgentne kontracepcije nastane trudnoća. Lekar treba da proceni da li će žena biti u manjem riziku od trudnoće ako joj savetuje da bez odlaganja počne sa primenom KHK.
Urgentna kontracepcija s ulipristal-acetatom	KHK	Odmah po primeni urgentne kontracepcije (odluka o takvom početku je zasnovana na proceni lekara)	Da (14 dana, 16 dana za estradiol-valerat/dienogest KOK)	Ulipristal-acetat (UPA) je modulator progesteronskih receptora, pa može da umanja kontraceptivnu efikasnost KHK. Najveća količina UPA se eliminiše za nedelju dana, pa je malo verovatno da klinički značajno može da utiče na efikasnost KHK posle tog perioda.

Savetovanje korisnica koje su nepravilno upotrebljavale kombinovanu hormonsku kontracepciju

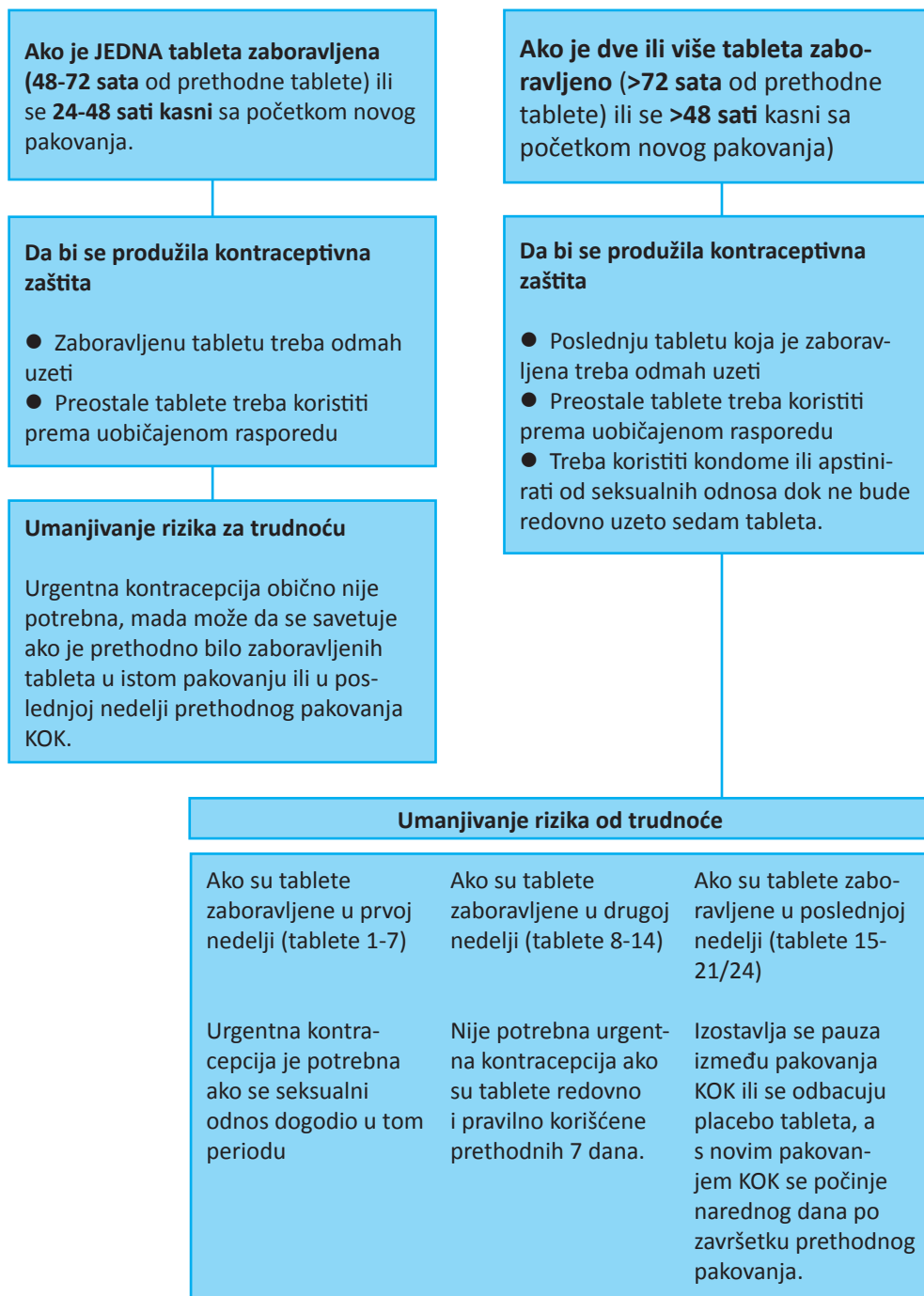
Ženama treba objasniti da kontraceptivna efikasnost metoda može da bude umanjena ako se ne pridržavaju preporučenog načina korišćenja.

Kombinovana oralna kontracepcija (izuzimajući estradiol-valerat/dienogest KOK)

Zaboravljena tableta je ona koja je potpuno preskočena (na primer kada je od poslednje uzete tablete prošlo 48 sati). Dokazano je da je za inhibiciju ovulacije potrebno da se kontraceptivne tablete koriste redovno najmanje tokom 7 dana. Zaboravljanje četiri i manje tableta posle prve nedelje korišćenja ne rezultuje značajnijom folikularnom aktivnošću.¹⁶ Stoga je rizik za umanjeno kontraceptivne efikasnosti zanemarljivo mali ako se tablete zaborave u drugoj i trećoj nedelji korišćenja. Uputstvo je prikazano na grafikonu 1.

Kod korisnica estradiol-valerat/dienogest KOK, u slučajevima zaboravljanja tableta treba se rukovoditi uputstvom proizvođača.

Grafikon 1. Savetovanje u slučajevima zaboravljanja tableta



Kombinovani transdermalni flaster

U situacijama kada je flaster bio prilepljen, odnosno aktivan tokom 7 dana, može da bude odlepljen naredna dva dana bez umanjivanja kontraceptivne efikasnosti (tabela 3). Ako je taj period duži od dva dana, potrebna je dodatna kontraceptivna zaštita.¹⁷

Takođe, moguće je ostaviti flaster prilepljen tokom perioda od 9 dana, bez umanjivanja kontraceptivne efikasnosti.¹⁸ Ako je period nošenja istog kontraceptivnog flastera duži od 9 dana, potrebna je dodatna kontraceptivna zaštita ili urgentna kontracepcija ako se dogodio seksualni odnos (tabela 3).

Produžavanje perioda između dva pakovanja flastera do 9 dana ne umanjuje kontraceptivnu efikasnost, pod uslovom da je flaster pre te pauze bio pravilno korišćen tokom 7 dana.¹

Kombinovani vaginalni prsten

Produžetak pauze u korišćenju KVP za 48 sati, odnosno sa 7 na 9 dana ne umanjuje kontraceptivnu efikasnost.¹⁹ Ako je period bez KVP duži od 9 dana, potrebna je dodatna kontraceptivna zaštita ili urgentna kontracepcija ako se dogodio seksualni odnos.¹

Vanredno uklanjanje KVP tokom 48 sati ne umanjuje kontraceptivnu efikasnost.¹ Ako se to dogodilo u trećoj nedelji, treba razmotriti izostavljanje pauze u korišćenju KVP, odnosno postavljanje novog prstena odmah po uklanjanju prethodnog.¹

Moguće je i produžiti period korišćenja KVP sa tri na četiri nedelje bez umanjivanja kontraceptivne efikasnosti.²⁰ Ako se isti KVP koristi duže od četiri nedelje, potrebna je dodatna kontraceptivna zaštita.

Tabela 3. Savetovanje u slučajevima nepravilnog korišćenja kombinovanog transdermalnog flastera / kombinovanog vaginalnog prstena

Situacija	Vremenski okvir	Da li je potrebna dodatna kontracepcija?
Produžetak pauze u korišćenju flastera/ prstena	≤ 48 sati	Ne
	> 48 sati	Da (7 dana), u slučaju seksualnog odnosa treba savetovati urgentnu kontracepciju
Flaster odlepljen/ prsten zadesno uklonjen	≤ 48 sati	Ne (ako je korišćenje bilo pravilno i redovno tokom prethodnih 7 dana)
	> 48 sati	Da (7 dana), u slučaju seksualnog odnosa treba savetovati urgentnu kontracepciju
Produženo nošenje flastera	≤ 9 dana	Ne
	> 9 dana	Da (7 dana)
Produženo korišćenje prstena	≤ 4 nedelje	Ne (može se koristiti pauza između dva prstena)
	> 4 nedelje	Da (treba bez pauze odmah postaviti novi prsten)

Interakcija sa lekovima koji mogu da utiču na kontraceptivnu efikasnost KHK

(Prema nalazima kontrolisanih studija i stavovima Fakulteta za zaštitu seksualnog i reproduktivnog zdravlja Velike Britanije)

Antibiotici

Rifampicinski antibiotici (rifampicin, rifabutin) su jedini antibiotici koji mogu da snize serumsku koncentraciju ethynil-estradiola. Dodatna kontraceptivna zaštita nije potrebna dok se koriste antibiotici koji ne indukuju enzime citohroma P-450.²¹ Ako se, međutim, javi povraćanje ili dijareja, potrebno je da se primene mere dodatne zaštite od trudnoće.

Lekovi koji indukuju enzime citohroma P-450

Lekovi koji indukuju enzime pojačavaju metabolizam estrogena i progesterona, što može da rezultuje umanjnjem kontraceptivne efikasnosti. Najbolje je da žene koje koriste lekove koji indukuju enzime pređu na neki nehormonski metod kontracepcije (poput intrauterine kontracepcije). Ipak, ako će se ti lekovi upotrebljavati kraći vremenski period, korisnice KHK (KOK treba da sadrži najmanje 30 µg ethynil-estradiola) treba da primenjuju dodatne mere kontracepcije dok uzimaju lekove i narednih 28 dana po prekidu njihovog korišćenja.²¹ Da bi se povećala kontraceptivna efikasnost KHK, u tom periodu se može savetovati i produženi režim primene KHK i/ili skraćivanje pauze između pakovanja.

Lamotrigin

Serumske koncentracije lamotrigina su snižene ako se istovremeno koristi KHK.²² Otuda, tokom upotrebe KHK može da dođe do porasta učestalosti epileptičkih napada. Istovremeno, serumske koncentracije lamotrigina rastu u pauzi između pakovanja KHK, kao i posle prekida korišćenja KHK. Ako se, međutim, lamotrigin koristi istovremeno sa natrijum-valproatom, ne umanjuje se njegov terapijski efekat.²³

Ostali lekovi

Ulipristal-acetat sprečava dejstvo progesterona, pa može da umanjni efikasnost kontraceptiva koji sadrže progesteron.²⁴ Zato je dodatna kontraceptivna zaštita potrebna tokom 14 dana posle istovremenog korišćenja ulipristal-acetata i KHK (16 dana za estradiol-valerat/dienogest KOK).²¹

Neki lekovi, poput orlistata, mogu da umanje apsorpciju KOK jer izazivaju dijareju. Ako je dijareja izražena, korisnike KOK treba da koriste dodatne mere kontraceptivne zaštite. Neki lekovi mogu da izazovu mučninu i povraćanje. Ako je žena povratila u prva 2 sata od uzimanja oralne kontracepcije treba odmah da uzme novu tabletu. U slučajevima upornog povraćanja ili dijareje koja traje više od 24 sata treba primeniti uputstvo za zaboravljene tablete KOK.²¹

Kontraceptivnu efikasnost KHK ne umanjuje upotreba antibiotika koji ne indukuju enzime citohroma P-450.

Ženama koje koriste lamotrigin (s izuzetkom onih koje istovremeno upotrebljavaju i natrijum-valproat) treba savetovati da, zbog povećanog rizika od pojave epileptičkih napada u fazi uzimanja KHK i potencijalne toksičnosti u pauzi između pakovanja, ne koriste KHK već drugi, nehormonski metod kontracepcije.

Ženama koje su zbog nepravilne upotrebe KHK uzele ulipristal-acetat kao urgentnu kontracepciju, treba savetovati da zbog mogućnosti umanjenja kontraceptivne efikasnosti koriste dodatnu kontracepciju narednih 14 dana (16 dana za estradiol-valerat/dienogest KOK).

Rizici, nekontraceptivne zdravstvene prednosti i sporedni efekti

Žene treba upoznati sa nekontraceptivnim prednostima, rizicima i sporednim efektima, kako bi informisano izabrale kontraceptivni metod. Potrebno je da se razgovor prilagodi psiho-socijalnim karakteristikama i potrebama žene, kao i da se razmotre strahovi koje ona može da oseća od štetnog uticaja određene kontracepcije po zdravlje. S obzirom da za sada nema dovoljno podataka iz epidemioloških studija o estradiol-valerat/dienogest KOK, kontraceptivnom flasteru i vaginalnom prstenu, preporuke su zasnovane na podacima o KOK, a primenjuju se za sva tri vida KHK.

1. Zdravstveni rizici

Venski tromboembolizam (duboka venska tromboza i plućna embolija)

Rizik za nastanak venske tromboembolije (VTE) među ženama u reproduktivnom periodu koje ne koriste KOK je oko 4-5/10.000 godina žene.²⁵ Kod korisnika KOK rizik za VTE je približno dvostruko veći (9-10/10.000 godina žene).²⁶ Rizik za VTE je najveći u prvih nekoliko meseci korišćenja KOK, a zatim se smanjuje, ostajući viši

u poređenju sa ženama koje ne koriste ovu vrstu kontracepcije do prestanka upotrebe KOK.^{26,27} Kada se prekine korišćenje KOK, posle nekoliko nedelja rizik za VTE se vraća na onaj koji postoji kod žena koje ne koriste KOK.²⁸ Do inicijalnog porasta rizika za VTE dolazi kada je pauza u korišćenju KOK četiri i više nedelja, a ne kada se sa jedne vrste KOK prelazi na drugu vrstu KOK bez pauze ili sa pauzom kraćom od četiri nedelje. Rizik za VTE tokom trudnoće i ranog postpartalnog perioda je mnogo viši (29/10.000 godina žene i 300-400/10.000 godina žene).²⁵

Na osnovu nalaza istraživanja, veličina rizika za VTE zavisi od vrste progestagena u sastavu KOK. Smatra se da KOK koje sadrže levonorgestrel predstavljaju najbezbedniji izbor za žene koje počinju korišćenje ili prelaze sa druge kontracepcije.¹ Ustanovljeno je, naime, da ni jedna „novija generacija KOK“ ne donosi snižavanje rizika za VTE. Ipak, treba naglasiti da su svi trenutno dostupni preparati KOK bezbedni.^{1,28}

Tokom savetovanja, žene treba upoznati sa činjenicom da postoje izvesne razlike u veličini rizika za VTE u zavisnosti od vrste progestagena u sastavu KOK, ali da je taj rizik uopšte veoma mali, odnosno značajno manji u poređenju s onim koji postoji tokom trudnoće. Za bezbedno propisivanje KOK važno je da se isključi postojanje povišenog rizika za VTE i eventualnih kontraindikacija kod potencijalne korisnice. U izboru KOK potrebno je sagledati potrebu korisnice za nekontraceptivnim prednostima koje pružaju pojedini preparati i njeno prethodno iskustvo s određenom vrstom KOK.

Podaci o slučajevima VTE među članovima porodice nedovoljno su pouzdani za procenu rizika od VTE, jer mnogi slučajevi VTE nisu naslednog karaktera.²⁹ Ipak, propisivanje KOK je relativno kontraindikovano kod žena čiji su bliski rođaci (prvog stepena srodstva) imali VTE pre 50. godine života.³⁰

Propisivanje KOK je apsolutno kontraindikovano ženama koje imaju snižene nivoe prirodnih antikoagulanasa u krvi (anti-trombina III, proteina C ili proteina S) ili genske mutacije faktora V Leiden ili protrombina (G20210A), jer su u povećanom riziku za VTE.^{30,31} Kod žena sa mutacijom faktora V Leiden rizik za VTE može da bude povećan do 35 puta ako koriste KOK.³¹ Skrining na trombofiliju kod svih budućih korisnica KOK se ne preporučuje jer je skup, a rizik za VTE je relativno nizak. Pored toga, negativni nalaz ne mora da isključi sve vrste trombofilije.¹

U poređenju sa ženama koje ne koriste KHK, kod korisnica KHK rizik za VTE je približno dva puta viši, ali je apsolutni rizik i dalje veoma mali.

Za bezbedno propisivanje KOK važno je da se isključe povišeni rizik za VTE i eventualne kontraindikacije kod potencijalne korisnice.

Podatak da je osoba prethodno imala VTE ili da ima trombogenu mutaciju predstavljaju apsolutnu kontraindikaciju za propisivanje KHK.

Kod žena koje daju podatak o postojanju VTE kod bliskog/ih rođaka, negativan skrining na trombofiliju ne isključuje mogućnost postojanja trombogene mutacije.

Izvođenje skrininga na trombofiliju se ne preporučuje kao redovni dijagnostički postupak pre propisivanja KHK.

Kardiovaskularna oboljenja i apopleksija

Kod korisnica KHK koje puše duvan povišen je rizik od infarkta miokarda (MI).³² Stoga je kod žena starosti 35 i više godina korišćenje KHK kontraindikovano relativno ako puše manje od 15 cigareta dnevno, a apsolutno ako puše 15 i više cigareta dnevno.³³

Na osnovu do sada sprovedenih studija nije jasno da li KHK povećava rizik od apopleksije mozga ili ne. Naime, dok su nalazi meta-analize utvrdili dvostruko povećanje rizika od ishemijske apopleksije mozga³⁴, ostale studije nisu potvrdile da korišćenje KOK dovodi do statistički značajnog povećanja rizika za ishemijsku ili hemoragijsku apopleksiju mozga.³⁵

Nedvosmisleno je utvrđeno povećanje rizika od apopleksije kod korisnica KOK koje boluju od migrene.³⁶ Meta-analiza je pokazala da je rizik od apopleksije povećan samo kod žena koje imaju migrenu s aurom, a da korišćenje KOK kod tih žena taj rizik dodatno povećava.³⁷ Stoga je propisivanje KOK ženama koje boluju od migrene s aurom apsolutno kontraindikovano.³³

Rizik od vaskularnih oboljenja zavisi i od drugih, nezavisnih faktora, poput hipertenzije i gojaznosti. Korisnice KOK koje boluju od hipertenzije su u povećanom riziku od apopleksije i MI, ali ne i od VTE.³⁸ Propisivanje KOK je apsolutno kontraindikovano ženama koje imaju sistolni arterijski krvni pritisak ≥ 160 mmHg ili dijastolni ≥ 95 mmHg.³³ Kod žena sa dobro kontrolisanom hipertenzijom medikamentima rizik je nešto manji.³³

Gojaznost povećava rizik za kardiovaskularna, cerebrovaskularna i tromboembolijska oboljenja.^{1,35} Stoga, kod gojaznih žena treba pažljivo proceniti bezbednost korišćenja KHK. Mišljenje autora ove publikacije je da ITM ≥ 35 kg/m² predstavlja relativnu kontraindikaciju za propisivanje KHK. Svakako je važno da se kod gojaznih žena razmotri i postojanje drugih faktora rizika, poput hipertenzije, hiperlipidemije i dijabetesa melitusa tipa 2.

Propisivanje KHK se generalno ne preporučuje ženama ≥ 35 godina života koje puše.

Korišćenje KHK može da doprinese malom porastu rizika za ishemijsku cerebralnu apopleksiju.

Migrena s aurom predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za propisivanje KHK.

Propisivanje KHK je relativno kontraindikovano kod žena sa hipertenzijom, a apsolutno kontraindikovano kada je sistolni arterijski krvni pritisak ≥ 160 mmHg ili dijastolni ≥ 95 mmHg.

Ne preporučuje se propisivanje KHK gojaznim ženama sa ITM ≥ 35 kg/m².

Karcinom dojke

Velika meta-analiza kontrolisanih studija iz 25 zemalja je pokazala da je rizik za karcinom dojke povećan za vreme korišćenja KOK (relativni rizik 1,24).³⁹ Rizik raste odmah na početku upotrebe KOK, ne zavisi od dužine korišćenja, a zatim nestaje posle 10 godina od prekida primene KOK. U drugim studijama rizik je bio približan ili manji.^{40,41} Utvrđeno je, takođe, da mortalitet od karcinoma dojke nije povećan kod korisnica KOK.⁴²

Poznato je da su žene u čijim porodicama je bilo slučajeva karcinoma dojke u povećanom riziku da obole od te maligne neoplazme.⁴³ Utvrđeno je, međutim, da korišćenje KOK kod tih žena ne povećava dodatno rizik od karcinoma dojke.⁴⁴ Zato je bezbedno da se KHK propiše ženama sa slučajevima karcinoma dojke u porodici.

Kod žena koje su nosioci BRCA1 i BRCA2 mutacija značajno je povećan rizik za karcinom dojke.⁴⁵ Još uvek nije u potpunosti rasvetljeno da li korišćenje KOK taj rizik dodatno povećava ili ne. Imajući u vidu činjenicu da upotreba KOK kod tih žena umanjuje rizik za razvoj karcinoma ovarijuma, preporuka autora ove publikacije je da KHK može da se propiše mlađim ženama.

Rizik za razvoj karcinoma dojke je kod korisnica KHK mali i progresivno se smanjuje po prestanku korišćenja ove vrste kontracepcije.

Karcinom cerviksa uterusa

Rizik za cervikalni karcinom raste sa dužinom korišćenja KOK.⁴⁶ Meta-analiza je utvrdila da je rizik povećan kod žena koje KOK koriste preko 5 godina.⁴⁷ Po prestanku upotrebe KOK rizik od invazivnog karcinoma cerviksa se snižava i posle

10 godina izjednačava s rizikom kod žena koje nikada nisu koristile KOK.⁴⁷ Povećan rizik za cervikalni karcinom ne treba da bude razlog za uskraćivanje KHK i prednosti koje ona može da ponudi. Potrebno je, naprotiv, objasniti ženama uzročnu vezu između infekcije humanim papiloma virusom (HPV) i karcinoma cerviksa uterusa, kao i protektivnu ulogu kondoma i savetovati prestanak pušenja i redovni skrining na cervikalni karcinom.

Korišćenje KHK u maloj meri može da doprinese porastu rizika za karcinom cerviksa uterusa, koji raste sa dužinom korišćenja ove vrste kontracepcije.

Kod žena koje koriste KHK treba sprovesti skrining na cervikalni karcinom u skladu sa nacionalnim preporukama.

2. Nekontraceptivne prednosti

Mortalitet

Velika kohortna studija je pokazala da je mortalitet od bilo kog uzroka kod žena koje su nekada koristile KOK snižen za 12%, a da rizik od karcinoma nije povećan.⁴⁸ Zato ženama treba predočiti da korišćenje KOK dugoročno neće uticati na sveukupni mortalitet.

Žene treba informisati da korišćenje KOK neće doprineti porastu smrtnosti.

Karcinom ovarijuma i endometrijuma

Korišćenje KOK snižava rizik od karcinoma ovarijuma i endometrijuma. Kolaborativna reanaliza 45 epidemioloških studija je pokazala da se za svakih 5 godina korišćenja KOK rizik za karcinom ovarijuma snižava za 20%.⁴⁹ Posle 15 godina upotrebe KOK rizik je približno sveden na polovinu.⁴⁹ Redukcija rizika za 50% je ustanovljena i za karcinom endometrijuma.⁵⁰ Protektivni efekat raste sa dužinom korišćenja KOK, a opada po prestanku njene primene, ali postoji još nekoliko decenija.⁵⁰

Dokazano je da korišćenje KOK redukuje i incidenciju funkcionalnih cisti ovarijuma i benignih tumora ovarijuma.^{51,52}

Korišćenje KOK redukuje rizik za karcinom ovarijuma i endometrijuma, a taj protektivni efekat postoji nekoliko decenija po prestanku upotrebe te vrste kontracepcije.

Akne

Ustanovljeno je da KOK efikasno ublažava akne.⁵³ Bolji efekat ostvaruju preparati KOK koji sadrže progestagen s antiandrogenskim efektom.⁵⁴

Upotreba KHK može da ima povoljan efekat na akne.

Koštani sistem

Prema dostupnim podacima, korišćenje KHK nema negativan uticaj na koštani sistem.⁵⁵ Štaviše, kod zdravih žena u premenopauzi koje KHK koriste duže od dve godine postoji povoljno delovanje na gustinu koštane mase.⁵⁴

Kolorektalni karcinom

Nalazi epidemioloških studija upućuju da je rizik za kolorektalni karcinom snižen kod korisnica KOK.⁵⁶ Protektivni efekat postoji za vreme i neposredno po prestanku korišćenja KOK i izgleda da ne zavisi od dužine upotrebe ove vrste kontracepcije.⁴⁰

Korišćenje KHK doprinosi snižavanju rizika za kolorektalni karcinom.

Dismenoreja i menoragija

Prema sistematskom pregledu baze podataka Cochrane, ima dokaza iz kontrolisanih randomizovanih studija da upotrebom KOK može da se ublaži primarna dismenoreja i redukuje menstruaciono krvarenje.^{57,58} Nalazi dvostruko-slepe, randomizovane studije upućuju na mogućnost ublažavanja bola uslovljenog endometriozom primenom nisko-dozne KOK.⁵⁹ Preparat estradiol-valerat/dienogest je registrovan za lečenje idiopatske menoragije kod žena koje žele KOK.⁶⁰

Korišćenje KHK može da ublaži dismenoreju i redukuje menstruaciono krvarenje.

Simptomi u perimenopauzi

Ima podataka da korišćenje KHK može da ublaži neke simptome perimenopauze.⁶¹

3. Sporedni efekti

Više sporednih efekata može da se javi tokom korišćenja KHK. Potrebno je da se oni razmotre sa budućom korisnicom pre započinjanja KHK, zajedno sa nekontra-ceptivnim prednostima i rasprostranjenim predrasudama o toj vrsti kontracepcije.

Vanredno krvarenje

Vanredno krvarenje se u početku korišćenja KOK javlja kod približno 20% žena.⁶² Vremenom se krvarenje smanjuje i prestaje. Zato se ne savetuje da žena zbog vanrednog krvarenja menja vrstu KOK u prva tri meseca upotrebe.^{1,54}

Ako se korisnica KHK obraća zbog vanrednog krvarenja potrebno je da se proceni da li pravilno i redovno koristi metod, da li upotrebljava neke lekove, da li je povraćala ili imala dijareju. Zatim treba da se proceni/isključi postojanje polno prenosive infekcije i trudnoće, kao i da se sprovede skrining na cervikalni karcinom. Treba obratiti pažnju i na mogućnost postojanja drugih tegoba, poput bola, dispare-unije, pojačane genitalne sekrecije, obilnog redovnog krvarenja ili postkoitalnog krvarenja. Posebno je važno da se ovakav klinički postupak sprovede kada se vanredno krvarenje pojavilo po isteku prva tri meseca korišćenja ove vrste kontracepcije.

Pre početka korišćenja KHK ženu treba upoznati sa očekivanim karakteristikama krvarenja, odnosno informisati da je krvarenje u pauzi između pakovanja obično smanjenog intenziteta i dužine u poređenju sa menstruacijom.

Promene raspoloženja

Istraživanja su pokazala da ne postoji jasna uzročna veza između korišćenja KHK i promene raspoloženja.⁶³ Kod najvećeg broja korisnica KHK raspoloženje nije promenjeno, dok je kod drugih pogoršano ili poboljšano. Izgleda da su pogoršanju raspoloženja sklone žene koje su prethodno bile sklone depresiji.⁶⁴

Ženama treba objasniti da korišćenje KHK može da dovede do promene raspoloženja, ali da nema dokaza da izaziva depresiju.

Povećanje telesne mase

Prema sistematskom pregledu baze podataka Cochrane, nema dovoljno podataka o uticaju KHK na telesnu masu, mada nije ni utvrđen značajan efekat ove vrste kontracepcije na promenu telesne mase.⁶⁵

Ženama treba predočiti da ne postoje podaci o uticaju KHK na povećanje telesne mase.

Kontrolni pregledi korisnica KHK

Prvi pregled treba obaviti posle tri meseca od početka primene KHK, kako bi se izmerio arterijski krvni pritisak i razmotrili eventualni problemi. Korisnici KHK treba predočiti da je potrebno da se javi i ranije ako se pojave tegobe koje mogu da ukažu na razvoj ozbiljnih neželjenih delovanja.

Ako je krvni pritisak u fiziološkim granicama i tolerancija KHK zadovoljavajuća, naredne kontrole se planiraju na 6-12 meseci, sa napomenom da su vanredni pregledi potrebni u slučaju nastanka problema.^{1,66} Tokom narednih kontrola treba izmeriti arterijski krvni pritisak, telesnu masu i ITM i utvrditi eventualne izmene u zdravstvenom stanju korisnice KHK.^{1,66}

Ginekološki pregledi se planiraju u skladu sa nacionalnim preporukama. Pregled dojki se kod korisnica KHK preporučuje jednom godišnje. Poželjno je i da se jednom godišnje sprovede biohemijski pregled krvi, odnosno da se utvrdi koncentracija glukoze u krvi i ispita hepatogram i lipidni status.

Dužina korišćenja KHK

Ne postoji vremensko ograničenje u dužini korišćenja KHK.^{1,54} Ova vrsta kontracepcije može da se koristi u celokupnom periodu od menarhe do menopauze.^{1,33,54} Takođe, nepotrebno je savetovati da se povremeno prave pauze od nekoliko meseci u korišćenju KHK. Kod žena starijih od 40 godina života pre propisivanja KHK treba sprovesti biohemijski pregled krvi i isključiti postojanje faktora rizika koji mogu da smanje bezbednost korišćenja KHK (hipertenzija, hiperlipidemija, gojaznost, dijabetes melitus tip 2 i dr.).^{1,54}

Žene mogu da koriste KHK u celokupnom periodu od menarhe do menopauze.

Nepotrebno je savetovati povremene pauze od nekoliko meseci u korišćenju KHK.

Literatura:

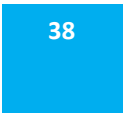
1. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Combined hormonal contraception clinical guidance. Registered in England No. 2804213 and Registered Charity No. 1019969, First published in October 2011. Dostupno na: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf>, preuzeto 20.01.2012.
2. UNICEF. Multiple Indicator Cluster Survey 2010. Preliminary findings. Dostupno na: www.unicef.rs/files/MICS4%20preliminarni%20podaci.pptx, preuzeto 20.01.2012.
3. Rašević M, Sedlecki K. The abortion issue in Serbia. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009;14:385-90.
4. Rašević M. Bela kuga i abortus. U: Rašević M i Mršević Z, urednici. *Pomeramo granice*. Beograd: Institut društvenih nauka 2007:27-42.
5. Janssen-Cilag Ltd. Evra. Summary of Product Characteristics (SPC). 2010. Dostupno na: <http://www.medicines.org/emc>; preuzeto 28.12.2011.
6. Sarkar NN. Steroidal contraceptive vaginal ring. *Int J Clin Pract* 2003;57:392-5.
7. Edelman A, Gallo MF, Jensen JT, Nicholas MD, Schulz KF, Grimes DA. Continuous or extended cycle versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:CD004695.
8. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman M, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception* 2006; 74:100-3.
9. Lopez L, Grimes D, Gallo M, Schulz K. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3:CD003552.
10. Trussell J. Contraceptive failure in United States. *Contraception* 2011; 83:397-404.
11. Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptive for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7:CD008452.
12. Gallo MF, Nanda K, Grimes D, Lopez-Lozano MR, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4:CD003989.
13. Vaughan B, Trussell J, Kost K, Singh S, Jones R. Discontinuation and resumption of contraceptive use: results from the 2002 National Survey of Family Growth. *Contraception* 2008;78:271-83.
14. Duijkers IJM, Klipping C, Verhoeven CHJ, Dieben TOM. Ovarian function with a contraceptive vaginal ring or an oral contraceptive: a randomized study. *Hum Reprod* 2004; 19: 2668-73.
15. Hatcher RA, Rinehart W, Blackburn R, Geller JS, Shelton JD. The essentials of contraceptive technology. 5th edition, Baltimore: Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; 2005.

16. Curtis KM, Chrisman CE, Mohllajee AP, Peterson HB. Effective use of hormonal contraceptives. Part I: Combined oral contraceptive pills. *Contraception* 2006; 73: 115–124.
17. Pierson RA, Archer DF, Moreau M, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Ortho Evra/ Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after and intentional dosing error. *Fertil Steril* 2003; 80:34–42.
18. Abrams LS, Skee DM, Wong FA, Anderson NJ, Leese PT. Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol from two consecutive contraceptive patches. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:1232–7.
19. Mulders TM, Dieben TO, Bennink HJ. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod.* 2002; 17:2594–9.
20. Organon. Nuvaring: Summary of Product Characteristics (SPC). 2010. Dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/>; preuzeto 10.01.2012.
21. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Drug Interactions with Hormonal Contraception. 2011. Dostupno na: <http://www.fsrh.org/admin/uploads/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf>; preuzeto 30.12.2011.
22. Contin M, Albani F, Ambrosetto G, Avoni P, Bisulli F, Riva R, et al. Variation in lamotrigine plasma concentrations with hormonal contraceptive monthly cycles in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47:1573–5.
23. Tomson T, Luef G, Sabers A, Pittschieler S, Ohman I. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology* 2006; 67:1297–9.
24. HRA Pharma UK Ltd. ellaOne: Summary of Product Characteristics (SPC). 2009. Dostupno na: <http://www.emc.medicines.org.uk>; preuzeto 19.12.2011.
25. Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007; 75:328–36.
26. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kuhl-Habichl D. The safety of drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75:344–54.
27. Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis; a five year national case-control study. *Contraception* 2002; 65:197–205.
28. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346:1582–8.
29. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: observational study. *BMJ* 2001; 322: 1024–5.
30. Vandenbroucke JP, van der Meer F, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Family history and risks of venous thromboembolism with oral contraception. *BMJ* 2001; 323:752.
31. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet 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; 344:1453–7.

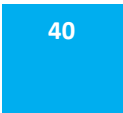
32. World Health Organization. Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Acute myocardial infarction and the combined pill: results of an international multicentre case control study. *Lancet* 1997; 349:1202–9.
33. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use - fourth edition. Geneva:World Health Organization; 2009.
34. Baillargeon JP, 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* 2006; 90:3863–70.
35. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 346:505–10.
36. Etmnan M, Takkouche B, Caamaño Isorna F, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330:63–6.
37. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3914.
38. Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006; 73:179–88.
39. 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.
40. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliot AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptive: cohort data from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2007; 335:651.
41. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025–32.
42. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* 2010; 82:221–9.
43. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to a family history of breast cancer. For the Nurse's Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:365–71.
44. Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009; 80:372–80.
45. Narod SA, Dubé M, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Institute* 2002; 94:1773–9.
46. Moreno V. Oral contraceptives and cervical cancer. *Lancet* 2002; 360:409.
47. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for

- 16573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370: 1609–20.
48. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliot AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 340(c927): 1–9.
 49. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. 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.
 50. Cancer and Steroid Hormones (CASH). Combined oral contraceptive use and risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987; 257:796–800.
 51. Lanes SF, Birman B, Walker AM, Singer S. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynaecol* 1992; 166:956–61.
 52. Westhoff C, Britton JA, Gammon MD, Wright T, Kelsey JL. Oral contraceptives and benign ovarian tumours. *Am J Epidemiol* 2000; 152:242–6.
 53. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD004425.
 54. Speroff L, Darney PD. *A Clinical Guide for Contraception*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
 55. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2:CD006033.
 56. Hannaford P, Elliot A. Use of exogenous hormones by women and colorectal cancer: evidence from the Royal College of General Practitioner's Oral Contraception Study. *Contraception* 2005; 71:95–8.
 57. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhoea (Review). *Cochrane Database of Systematic Review* 2009; 2:CD002120.
 58. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD000154.
 59. Harada T, Momeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90:1583–8.
 60. Bayer HealthCare, Bayer Schering Pharma. Odobreni sažetak karakteristika leka Qlaira®. Beograd, datum poslednje revizije teksta: oktobar 2011.
 61. Blumel JE, Casterlo-Branco C, Binfa L, Aparicio R, Mamani L. A scheme of combined oral contraceptives for women more than 40 years old. *Menopause* 2001; 8:286–9.
 62. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare in collaboration with the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *The Management of Unscheduled Bleeding in Women Using Hormonal Contraception*. 2009. Dostupno na: <http://www.fsrh.org/pdfs/UnscheduledBleedingMay09.pdf>; preuzeto 25.12.2011.
 63. O'Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* 2009; 75:299–304.

64. Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1523–30.
65. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8(4):CD003987.
66. Radna grupa za izradu preporuka o hormonskoj i intrauterinoj kontracepciji. Kontracepcija i reproduktivno zdravlje - Preporuke za korišćenje kombinovane hormonske i intrauterine kontracepcije. Beograd: Republički centar za planiranje porodice; 2006.



Beleške:





Bayer HealthCare



RICHTER GEDEON

Realizaciju ove publikacija pomogle su farmaceutske kompanije
Bayer HealthCare Pharmaceuticals i Richter Gedeon