

## **Hormonska kontracepcija i hormonska supstitucionna terapija**

**Radica Stepanović-Petrović**

Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerzitet u Beogradu,  
Vojvode Stepe 450, POB 146, 11221 Beograd, Srbija

E-mail: racabbr@eunet.yu

---

### **Kratak sadržaj**

Hormonska kontracepcija (HK) je najefikasniji metod kontrole začeća, ali može biti praćena manjim ili većim neželjenim efektima, posebno u izvesnim rizičnim grupama. Najozbiljniji neželjeni efekti jesu tromboembolijski poremećaji. Zbog toga se HK ne preporučuje ženama iznad 35 godina koje puše ili imaju druge faktore rizika za kardiovaskularna oboljenja. U nekim slučajevima hormonska supstitucionna terapija (HST) nema alternativu sa sličnim efektima. Ali i ovi lekovi nose rizik od nastanka tromboze i kancera dojke. Zato, kada postoji jasna indikacija za primenu HST neophodno je primeniti najnižu efikasnu dozu hormona u toku najkraćeg perioda, kako bi se rizici sveli na najmanju moguću meru. Žene treba da budu potpuno informisane o rizicima primene ove terapije.

**Ključne reči:** koristi/rizici hormonske kontracepcije,  
koristi/rizici hormonske supstitucione terapije.

## Uvod

Kombinovanu oralnu kontracepciju (KOK) danas u svetu koristi oko 100 miliona žena. Tokom 50 godina primene, desile su se dve važne promene na ovom polju terapije: 1. značajno je smanjena estrogena komponenta, uglavnom etinilestradiol i 2. menjana je gestagena komponenta u preparatima. Osnovni cilj ovih promena bio je povećanje sigurnosti primene KOK, posebno u smislu smanjivanja rizika od venskih tromboembolija.

Jedno od veoma kompleksnih pitanja koje se tiče zdravlja žene jeste da li da koristi hormonsku supstitucionu terapiju (HST) u menopauzi. Da bi se doneo valjan odgovor, treba u svakom pojedinačnom slučaju pažljivo odmeriti potencijalne koristi i rizike (tromboemolijski poremećaji i kancer dojke) od primene HST.

### A. Hormonska kontracepcija (HK)

Hormonska kontraceptivna sredstva koja se danas *najčešće* upotrebljavaju su *kombinovani* (estrogen + progestagen) preparati za oralnu upotrebu, a ređe se koriste: injekcioni depo preparati, transdermalni flasteri i intrauterini ulošci. Preparati samo na bazi *progestagena* primenjuju se mnogo ređe, a mogu se dati oralno, injekciono (depo preparati), u formi potkožnih implanta i intrauterinih sistema.

*Kombinovana pilula (estrogen i gestagen)* može biti monofazna i multifazna (dvofazna ili trofazna). Monofazna kombinovana pilula sadrži istu vrstu i količinu lekovitih principa. Multifazne kombinovane pilule sadrže fiksne ili varijabilne doze estrogena, dok doze gestagena rastu u dve ili tri faze. Kod većine preparata estrogen je etinilestradiol, a samo manji broj sadrži mestranol. Na osnovu sadržaja estrogena razlikuju se preparati sa malom (20 $\mu$ g) i standardnom dozom (30-35 $\mu$ g) estrogena - etinilestradiola. Upotrebljeni gestageni se dele u dve generacije: gestageni II generacije (noretisteron, levonorgestrel) i gestageni III generacije (dezogestrel, gestoden). Ovi gestageni imaju jače gestageno i slabije androgeno dejstvo. Međutim, preparati III generacije češće dovode do tromboembolije u odnosu na preparate II generacije. Kombinovana pilula se uzima tokom 21-og dana jednom dnevno, nakon čega sledi pauza od 5-7 dana, tokom koje se javlja krvarenje.

Preparati koji sadrže samo male doze *gestagena* (levonorgestrel, norgestrel, linestrenol) primenjuju se svakodnevno i mogu biti dobra metoda kontracepcije za žene kod kojih je primena estrogena kontraindikovana (zbog tromboembolizma), ali im je efikasnost manja u odnosu na kombinovane pilule. Pogodne su za žene starije od 40 godina.

### **Mehanizam dejstva HK**

*Kombinovana estrogen-progestagen HK.* Povećani nivo hormona u plazmi, mehanizmom negativne povratne sprege, deluje na hipotalamus, smanjujući oslobađanje gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH), zbog čega se smanjuje sekrecija gonadotropina iz adenohipofize. Gestagena komponenta prvenstveno inhibira preovulativni skok luteinizirajućeg hormona (LH), čime sprečava ovulaciju. Estrogena komponenta dominantno suprimira sekreciju folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH), sprečavajući na taj način selekciju i razvoj dominantnog folikula, čime značajno doprinosi efikasnosti kontracepcije. Gestageni u kombinovanoj piluli povećavaju kontraktilnost uterusa, sprečavajući nidaciju oplodene jajne ćelije i povećavaju viskozitet cervikalnog mukusa, što otežava prolaz spermatozoida. Prisustvo estrogena potencira dejstvo gestagene komponente najverovatnije povećanjem koncentracije intracelularnih receptora za progesteron. Ovim se postiže smanjenje doze gestagena u piluli, uz minimalnu dozu estrogena i očuvanu efikasnost preparata.

Preparati samo na bazi *progestagena* primarno deluju tako što cervikalni mukus postaje gust i nepogodan za prolaz spermatozoida, a endometrijum atrofira i postaje nepodoban za implantaciju. Oko 40% žena koje koriste ovaj metod kontracepcije ima normalne ovulacije.

### **Korisni efekti primene KOK**

Osim sprečavanja trudnoće, KOK ima i brojna nekontraceptivna korisna dejstva:

- smanjenje dismenoreje i menoragije
- zaštita od ektopičnog graviditeta
- smanjenje incidence endometrioze
- smanjenje rizika za nastanak karcinoma ovarijuma i endometrijuma, kao i ovarijalnih cisti
- smanjenje učestalosti benignih promena dojki
- smanjenje rizika za nastanak inflamatornih bolesti male karlice (ovaj rizik može biti povećan pri primeni intrauterinih uložaka)

### **Rizici pri primeni KOK**

- Tromboembolijski poremećaji. Studije su pokazale da preparati koji sadrže dezogestrel ili gestoden (gestageni III generacije) dvostruko povećavaju rizik od nastanka tromboze dubokih vena i pluća, u poređenju sa preparatima koji sadrže levonorgestrel ili noretisteron (gestageni II generacije). Preparati koji sadrže ciproteron acetat (Diane

35) čak četiri puta povećavaju ovaj rizik. Rizik od tromboembolijskih poremećaja u zdravih žena koje nikad nisu koristile HK je 5-10 slučajeva/100.000/godišnje; u žena koje koriste HK sa II generacijom progestagena npr. levonorgestrelom taj rizik iznosi 15 slučajeva/100.000/godišnje; u žena koje koriste HK III generacije npr. sa dezogestrelom ili gestodenom rizik je 25 slučajeva/100.000/godišnje; dok u trudnica rizik od venske tromboze iznosi 60 slučajeva/100.000/godišnje. Transdermalni flasteri dvostruko češće dovode do tromboza dubokih vena i embolije pluća, u poređenju sa KOK.

- Blago je povećan rizik od nastanka karcinoma dojke. Ako se KOK primenjuje duže od 5 godina, blago je povećan i rizik od karcinoma cerviksa. Blaga povećanja rizika od nastanka karcinoma dojke i cerviksa treba staviti u odnos sa smanjivanjem rizika od nastanka karcinoma ovarijuma i endometrijuma.

**Neželjeni efekti KOK:** Najozbiljniji neželjeni efekti su tromboembolijski poremećaji, ali se mogu javiti i: nauzeja, povraćanje; probojna krvarenja; glavobolja; napetost dojki; porast telesne mase; edemi; uticaj na libido; promene raspoloženja i depresija; hloazmi i druge kožne promene; hipertenzija; iritacija oka očnim sočivima; hepatotoksičnost; amenoreja.

Efikasnost hormonskih kontraceptiva može da bude znatno smanjena zbog *interakcija* sa lekovima koji izazivaju indukciju enzima jetre: antiepileptici (barbiturati, karbamazepin, okskabezepin, fenitoin, topirammat, primidon), kantaron, rifampicin, grizeofulvin i neki antiretrovirusni lekovi (ritonavir, nevirapan). Preporučuju se dodatne mere zaštite od neželjene trudnoće za vreme primene navedenih lekova, posebno rifampicina. Neki antimikrobni lekovi npr. doksiciklin, ampicilin i dr., mogu da umanje efikasnost HK usled remećenja crevne flore.

#### **Kontracepcija u posebnim grupama pacijentkinja**

**Adolescenti** najčešće koriste KOK ili kondome za kontracepciju. Dvostruka zaštita kondomom i nekim drugim kontraceptivnim sredstvom je poželjna, zbog zaštite i od polno prenosivih bolesti. Postkoitalnu kontracepciju ili pilulu za „jutro posle“ (levonorgestrel sam ili u kombinaciji sa etinilestradiolom u većim dozama od klasične KOK, najkasnije do 72 sata postkoitalno) mladi takođe koriste.

Ukoliko **postporodajno** majka doji dete, amenoreja izazvana laktacijom je vid zaštite od začeća u 98% slučajeva. Ukoliko majka ne doji dete, KOK se

ne koristi kao zaštita, zbog povećanog rizika od tromboze u prvim nedeljama posle porođaja, već samo preparati na bazi progestagena.

U zdravih **odraslih žena** nepušača, KOK sa malim dozama etinilestradiola (20 µg) može se koristiti do 50. godine života. Posle 50. godine mogućnost začeća je zanemarljiva.

## **B. Hormonska supstituciona terapija (HST)**

### *Kliničke karakteristike menopauzalnog sindroma*

Postepeno smanjenje hormonske aktivnosti jajnika dovodi do čitavog niza atrofičnih promena u organizmu žene u menopauzi. Ove promene se različito manifestuju kod pojedinih žena, što zavisi od:

- brzine kojom nastupa deficit estrogena
- individualnog stava svake žene prema promenama koje nastupaju.

Dok neke žene ulaze u postmenopauzalni period mirno i bez tegoba, druge doživljavaju takve promene koje im ponekad onemogućavaju normalan život. Smatra se da oko 70% žena ima beznačajne simptome ili ih nema, dok oko 30% žena ima veoma izražene tegobe.

Prolazne tegobe klimakterijuma su:

- vazomotorni simptomi: naleti vrućine, noćno preznojavanje i palpitacije
- psihološki problemi: promene raspoloženja, nervoza, depresija i poteškoće u koncentraciji, gubitak samopouzdanja, nesanica.

Trajne tegobe klimakterijuma (nastaju 5-15 godina po nastanku menopauze) su:

- kardiovaskularne (koronarna bolest i tromboza)
- osteoporoza
- atrofija estrogen zavisnih tkiva – uterusa, cerviksa, vagine i dojki
- inkontinencija
- stanjena i suva koža i promenjena distribucija dlaka.

**Izbor HST.** Za histerektomisane žene pogodna je terapija samo estrogenom, a za žene sa intaktnim uterusom kombinovana terapija estrogenom i gestagenom. U HST najčešće se koristi estradiol, a od gestagena: noretisteron, medroksiprogesteron, norgestrel i levonorgestrel.

Tokom šezdesetih godina XX veka javlja se ekspanzija u propisivanju HST. Smatralo se da je primena ovih lekova udružena sa brojnim koristima, te je terapija prepisivana radi ublažavanja akutnih i sprečavanja razvoja hroničnih simptoma. Međutim, mnogi od deklariranih korisnih efekata HST nisu bili dokazani nakon testiranja u kliničkim studijama. Osim toga, nove velike

kliničke, kao i opservacione studije pokazale su postojanje rizika od primene HST.

*Women's Health Initiative (WHI)* je prva velika randomizirana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana klinička studija, otpočeta 1998. godine, čiji je cilj bio definisanje pozitivnih i negativnih efekata primene hormonske supstitucije. Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 27.346 žena od 50 do 79 godina, od kojih je 8.505 žena koristilo kombinovanu terapiju (estrogen + gestagen), 10.739 žena je koristilo samo estrogene, a 8.102 žene placebo. Studija je trebalo da traje 8,5 godina, ali je prekinuta 2002. godine, tri godine pre nego što je bilo predviđeno. Osnovni razlog njene obustave bio je povećani rizik u grupi žena na HST od karcinoma dojke, ishemijske bolesti srca i mozga i embolije pluća u poređenju sa placebo grupom. Rizik od karcinoma kolona i frakture kuka bio je smanjen, u poređenju sa placebo grupom.

Međutim, nakon objavljivanja rezultata WHI studije, pojavio se veliki broj zamerki na dizajn studije: starost ispitanica je bila u proseku 63 godine, što nije reprezentativna populacija za HST; značajan procenat pacijentkinja je bio sa ateromatozno promenjenim krvnim sudovima; bilo je žena čije su rođake prve linije imale karcinom dojke; testiran je samo jedan lek sa fiksnom kombinacijom estrogen/gestagen, kao i samo jedan način primene, tako da su nepoznati efekti ostalih korišćenih kombinacija.

U *HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)* studiji (iz 1998. godine), koja je bila randomizirana i placebo kontrolisana, učestvovala su 2.763 žene sa koronarnom bolešću, prosečne dobi od 67 godina. Pokazano je da HST povećava rizik od infarkta miokarda i srčane smrti (iako je HDL povećan za 10%, a LDL smanjen za 11%), kao i rizik od venske i plućne embolije, nakon jedne godine lečenja.

Zbog svega navedenog, preispituju se koristi/rizici primene HST.

#### **Korisni efekti primene HST**

- Za sada je pokazano da HST (estrogena terapija i terapija estrogenom/progestinom) ublažava **vazomotorne i urogenitalne simptome**. Urogenitalni simptomi dobro reaguju i na lokalnu estrogenu terapiju.
- HST smanjuje rizik od nastanka preloma kičmenih pršljenova, kuka i drugih preloma koji su posledica **osteoporoze**. Po prekidu hormonske terapije koštana masa se gubi istim intenzitetom kao i kod nelečenih žena. Povećanje fizičke aktivnosti i suplementacija kalcijuma (1000-1500 mg/dan) i vitamina D (400-800 IU/dan) mogu takođe smanjiti rizik od nastanka osteoporoze/frakture.

### Rizici pri primeni HST

- Postoje dokazi da HST povećava rizik od **karcinoma dojke** tokom 1-2 godine od početka terapije. Rizik se povećava sa dužinom hormonske terapije, te trajanje supstitucije ne bi trebalo da bude duže od 5 godina. Rizik je veći kod kombinovane primene estrogena i gestagena nego kod primene samo estrogena.
- Kod žena sa intaktnim uterusom, primena estrogena uzrokuje hiperplaziju i **karcinom endometrijuma**, zavisno od doze i dužine terapije. Ovaj rizik se smanjuje ili eliminiše dodavanjem gestagena. U WHI studiji nije zapažen veći rizik od nastanka karcinoma endometrijuma kod žena na kombinovanoj terapiji u odnosu na placebo grupu.
- Primena HST (samo estrogena ili kombinacije) dva-tri puta povećava rizik od **tromboembolije** dubokih vena i pluća. Duga putovanja povećavaju ovaj rizik.
- Dva-tri puta je povećan rizik od nastanka **kamena u žučnoj kesi/operacija žučne kese** među ženama koje su na HST (estrogen ili estrogen/gestagen).

### Verovatni rizici i koristi pri primeni HST

- **Koronarna bolest/moždani udar.** Nekada je HST sa entuzijazmom preporučivana kao moguće kardioprotektivno sredstvo. Međutim, brojne kliničke studije su pokazale da estrogeni (samostalno ili u kombinaciji sa gestagenima) ne bi trebalo da se koriste za lečenje ili prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Naprotiv, može se reći da HST verovatno povećava rizik od nastanka koronarne bolesti među starijim ženama (preko 60-70 godina), a da je taj rizik manji u mlađih žena (preko 50 godina). Dosadašnje opservacione i WHI klinička studija govore u prilog povećanju mogućnosti nastanka moždanog udara pod dejstvom HST. Taj je rizik veći ukoliko je pacijentkinja starija.
- Rizik od nastanka **kolorektalnog karcinoma** se verovatno smanjuje prilikom primene HST.
- Na bazi malog broja opservacionih i randomiziranih studija reklo bi se da HST malo povećava rizik od nastanka **karcinoma jajnika**, a smanjuje rizik od nastanka **dijabetes melitusa tipa 2**. Rezultati WHI studije podržavaju ove mogućnosti.
- Nekoliko retrospektivnih studija je pokazalo smanjenje rizika od **demencije**, prilikom primene HST. Međutim, WHI studija je pokazala povećanje rizika od nastanka demencije. Da li možda vreme otpočinjanja terapije utiče na ove suprotstavljene rezultate, ostaje da se utvrdi.

Racionalna terapija supstitucije hormona u menopauzi podrazumeva procenu odnosa potencijalnih koristi i rizika primene ovih lekova. HST se preporučuje samo onda kada su simptomi menopauze veoma izraženi i kada ne postoje kontraindikacije za primenu. Kontraindikacije za primenu HST su: neobjašnjiva vaginalna krvarenja; aktivno oboljenje jetre; venske tromboembolije, kancer dojke i endometrijuma, koronarna bolest (angina pectoris i infarkt miokarda), tranzitorni ishemijski udar, šlog ili dijabetes. Relativne kontraindikacije su: hipertrigliceridemija ( $>4,52$  mmol/l) i aktivno oboljenje žučne kese.

HST može da se primenjuje *kraće* ( $<5$  godina) ili *duže* ( $\geq 5$  godina). Kod pacijentkinja koje imaju čvrste indikacije za *kraću* primenu HST (izražene prolazne tegobe klimakterijuma), ali kod kojih su prisutne i kontraindikacije, treba razmotriti primenu antidepresiva (fluoksetin, paroksetin), klonidina (vazomotorne smetnje), a za genitourinarne simptome intravaginalnu primenu krema ili vaginalnog implanta sa estrogenom. *Duža* primena (*posebno kombinovane*) HST je problematična zbog povećanog rizika od kancera dojke, a mogla bi se razmotriti kod onih žena kod kojih su izraženi vazomotorni simptomi uz povećani rizik od osteoporoze (osteopenija uz porodičnu istoriju netraumatskih fraktura), odsustvo kontraindikacija i izrazito pozitivan stav pacijentkinje prema ovoj terapiji. Zbog uloge gestagena u povećanju rizika od nastanka kancera dojke, u dugotrajnoj terapiji bi trebalo pribеći cikličnoj primeni gestagena. Alternativna terapija osteoporoze: bifosfonati ili raloksifen (agonist estrogenih receptora u kostima, a antagonist ovih receptora u uterusu i dojci).

U cilju preveniranja hroničnih bolesti i kontrole simptoma u menopauzi treba primenjivati zdrav način života: prekinuti pušenje, svakodnevno se baviti adekvatnom fizičkom aktivnošću i zdravo se hraniti.

## **Zaključak**

Tokom proteklih 50 godina primene KOK, bezbednost ovih lekova je znatno povećana. Rizik od nastanka tromboembolijskih komplikacija veoma je smanjen i značajno je ispod onog koji može da nastane u trudnoći. U mnogim slučajevima HST nema alternativu sa sličnim efektima. Ali i ovi lekovi nose rizik od nastanka tromboze i karcinoma dojke. Zato, kada postoji jasna indikacija za primenu HST, treba primeniti najmanju dozu hormona u najkraćem vemenskom periodu, uz informisanje pacijentkinje o svim rizicima i prednostima ovakve terapije.



## Literatura

1. Hall JER. The female reproductive system: Infertility and contraception. U: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill Companies, 2008: 2324-34.
2. Manson JE, Bassuk SS. The menopause transition and postmenopausal hormone therapy. U: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill Companies, 2008: 2334-9.
3. Drezgić M. Terapijska supstitucija hormona u menopauzi: pro et contra. Arh farm 2005;55:65-75.
4. Martindale: The Complete Drug Reference, The Pharmaceutical Press, 2007, Electronic version.
5. BNF 59, March 2010.
6. Amy JJ, Tripathi V. Contraception for women: an evidence based overview. BMJ. 2009, 339:b2895, 563-8
7. Erkkola R. Recent advances in hormonal contraception. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007, 19, 547-53.
8. Ivanović Lj. ur., Registar lekova 2010. Efekt Print, Beograd, 2010.

---

## Summary

Hormonal contraception is the most effective method of fertility control, with possible major and minor side-effects, especially for certain groups of women. The most serious side effects are thromboembolic events. That is why, it should not be prescribed in women aged over 35 years who smoke and have the other cardiovascular risks. In some cases hormonal replacement therapy (HRT) has no alternative with similar effects. But HRT also has risks for venous thromboembolism and breast cancer. So, when there is clear indication for HRT it is necessary to use minimum effective dose of the drug for the shortest period, in order to minimize therapy risks. The patient should be informed about all risks of HRT therapy.

**Key words:** benefits/risks of hormonal contraception,  
benefits/risks of hormonal replacement therapy

---