

Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji oralnim kontraceptivima

Sandra Vezmar, Branislava Miljković

Katedra za farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet,
Univerzitet u Beogradu,
Vojvode Stepe 450, 11221, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Ključna uloga farmaceuta u terapiji oralnim kontraceptivima je ukazivanje na moguća neželjena dejstva, klinički značajne interakcije i njihovu prevenciju i poboljšanje komplijanse. Uobičajeni neželjeni efekti oralnih kontraceptiva su: mučnina, probojna krvarenja, napetost dojki, promene raspoloženja i depresija, smanjen libido, promene na koži, mada se mogu javiti i veoma ozbiljna neželjena dejstva poput srčanog i moždanog udara, venskog tromboembolizma i hipertenzije. Oralni kontraceptivi se metabolizuju posredstvom niza izoenzima citohroma P 450 koje, takođe, mogu indukovati ili inhibirati. Najznačajnije interakcije nastaju prilikom istovremene primene oralnih kontraceptiva i induktora CYP3A4 ili supstrata CYP2B6 i CYP2C19. Komplijansa u primeni oralnih kontraceptiva je od ključnog značaja za efikasnost lekova ali je često nezadovoljavajuća posebno u populaciji adolescenata. Savetovanjem o značaju pravilne primene oralnih kontraceptiva, neželjenim reakcijama i interakcijama, farmaceut u velikoj meri može doprineti efikasnoj i bezbednoj primeni oralnih kontraceptiva.

Ključne reči: interakcije, neželjena dejstva, komplijansa,
farmaceutuska zdravstvena zaštita, oralni kontraceptivi

Uvod

Oralni kontraceptivi su namenjeni prvenstveno sprečavanju neželjene trudnoće, ali se koriste i u druge svrhe, poput: regulacije menstrualnog ciklusa, umanjenja bolnosti, obilnosti i dužine trajanja menstruacije, smanjenja rizika od zapaljenja unutrašnjih polnih organa i smanjenje rizika od karcinoma sluzokože materice.

Primena prve generacije oralnih kontraceptiva, koja je sadržavala visok udeo ženskih polnih hormona – estrogena i dve vrste progesterona – mestranol i noretisteron, dovodila je do ozbiljnih neželjenih dejstava poput zgrušavanja krvi i povećanog rizika od infarkta miokarda. U cilju smanjenja rizika od navedenih neželjenih dejstava, druga generacija preparata sadrži manji udeo i drugačiju vrstu progesterona poput levonorgestrela. No, i ovi preparati imaju neželjena dejstva poput: pojave akni, povećanja telesne mase i porasta koncentracije holesterola (1).

Treća generacija oralnih kontraceptiva, koja je danas najčešće u upotrebi, sadrži sintetski progesteron-progestagen (gestoden, noretinodrel, norgestimat, levonorgestrel i sl.) i male količine estrogena (etinilestradiol) (1,2).

Danas se podela hormonskih kontraceptiva vrši prema vrsti i dozi hormona koji je sadržan u preparatu. Najčešće se koriste kombinovani preparati koji sadrže i progesteron i estrogen. Oni mogu biti monofazni, što podrazumeva da se oba hormona primenjuju u konstantnoj dozi. Kod dvofaznih preparata se dve različite doze svakog hormona primenjuju u toku dve faze ciklusa. Najsloženiji su trofazni preparati kod kojih se u toku ciklusa povećava doza progesterona dok se doza estrogena može ali i ne mora menjati (3,4).

Terapija se zasniva na pravovremenoj primeni preparata. Najčešće se koristi od prvog dana menstrualnog ciklusa, uzima se po jedna doza dnevno u toku dvadesetjednog dana a zatim sledi pauza od sedam dana. Pravilno je primenjivati uvek jutarnju ili uvek večernju dozu, za koju se žena opredeljuje prvog dana ciklusa. Međutim, postoje i preparati sa produženjem ciklusa kod kojih se primena produžava na 84 dana umesto 21, tako da se menstruacija javlja svaka tri meseca (5).

Efikasnost oralnih kontraceptiva u velikoj meri zavisi od pravilnog načina primene lekova i komplikanse. Takođe, oni mogu ispoljiti brojna neželjena dejstva i stupati u interakcije sa drugim lekovima. Stoga je ključna uloga farmaceuta u terapiji oralnim kontraceptivima ukazivanje na moguća neželjena dejstva, klinički značajne interakcije i njihovu prevenciju i uticaj na komplikansu o čemu će biti detaljnije reči.

Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji oralnim kontraceptivima

U cilju pružanja kvalitetne zdravstvene zaštite potrebno je dobiti informacije o starosnoj dobi korisnice, indikaciji za primenu oralnih kontraceptiva, pridruženim bolestima, terapiji drugim lekovima, kao i o preparatima koje koristi za samolečenje.

Kako se korisnica može samoinicijativno odlučiti za primenu oralnih kontraceptiva bez konsultacije sa lekarom, dužnost je farmaceuta da proveri postojanje eventualnih kontraindikacija za primenu. Takođe je neophodno uputiti korisnicu na konsultaciju sa ginekologom. Oralne kontraceptive ne treba preporučivati ženama sa oboljenjima navedenim u Tabeli I (6,7).

Tabela I Stanja i bolesti kod kojih se ne preporučuje primena oralnih kontraceptiva.

Table I Conditions and diseases for which the use of oral contraceptives is not recommended.

Oralni kontraceptivi se ne preporučuju kod žena kod kojih je prisutna:

1. Nekontrolisana hipertenzija
 2. Koronarno arterijsko oboljenje
 3. Cerebrovaskularne bolesti
 4. Kongestivna srčana insuficijencija
 5. Angina pektoris
 6. Infarkt miokarda ili moždani udar
 7. Starost ≥ 35 godina udružena sa pušenjem
 8. Istorija raka dojke, uterusa ili cerviksa
 9. Dijabetes
 10. Oboljenja jetre
 11. Trombotska stanja
 12. Migrena sa fokalnim neurološkim simptomima
-

Uobičajena neželjena dejstva oralnih kontraceptiva

Oralni kontraceptivi retko dovode do ozbiljnih neželjenih reakcija (prikazanih u Tabeli II). Uobičajeni neželjeni efekti oralnih kontraceptiva su: mučnina, probojna krvarenja, napetost dojki, promene raspoloženja i depresija, smanjen libido, promene na koži i slično (8).

Tabela II Neželjene reakcije na oralne kontraceptive i mogući rizici (4)

Table II Adverse drug reactions of oral contraceptives and potential risks (4).

Ozbiljni mogući rizik	moždani udar, plućna embolija, hipertenzija, srčani udar, rizik cervikalnog raka i raka dojke, bolesti jetre i žučne kese, tumor jetre, poremećaj funkcije tireoidne žlezde, promene u metabolizmu lipida i lipoproteina, promene u koncentraciji šećera u krvi.
Neželjena dejstva	mučnina, povraćanje, povećanje telesne mase, probojna krvarenja, odstupanja od uobičajenog menstrualnog ciklusa, depresija i promene raspoloženja, glavobolje, smanjenje libida, promene na dojkama, vrtoglavice, akne.
Retka neželjena dejstva	dermatološke promene, upala desni, učestalije viralne infekcije, ciste na jajnicima, gubitak kose, bol u leđima

Najozbiljnije neželjene reakcije oralnih kontraceptiva su kardiovaskularne bolesti:

Srčani i moždani udar

Prilikom primene oralnih kontraceptiva postoji povišen rizik od kardiovaskularnih bolesti koje mogu imati smrtan ishod. Rizik od fatalnog ishoda povećan je kod primene preparata sa većom dozom hormona, žena koje su stare preko 30 godina i koje puše. Novije studije nisu pokazale postojanje rizika od kardiovaskularnih bolesti kod preparata koji sadrže manje od 50 µg etinil estradiola (9-11).

Povišen krvni pritisak

Kod manje od 5% žena koje koriste preparat javlja se hipertenzija i time povišeni rizik od srčanog napada i moždanog udara (4). Incidenca visokog krvnog pritiska je veća kod starijih žena i povećava se sa dužinom primene preparata. Ukoliko dođe do hipertenzije treba savetovati prestanak primene

oralnih kontraceptiva. Posle nekoliko nedelja od prestanka uzimanja krvni pritisak se obično vraća na normalu. Ženama u čijoj je porodici bilo članova koji su imali povišeni krvni pritisak ili koje već imaju povišen pritisak, preporučuju se drugi vidovi kontracepcije.

Venski tromboembolizam

Smatra se da povećani rizik od ovog neželjenog dejstva imaju gojazne žene, starije od 39 godina. Iako se smatra da estrogenska komponenta najviše doprinosi pojavi tromboembolije, poznato je da i progesteron može izazvati ovu neželjenu reakciju posebno dezogestrel. Takođe, korisnice koje imaju genetsku predizpoziciju za trombofilni sindrom uključujući i mutaciju faktora V, imaju povišen rizik od venske tromboembolije i kod njih treba izbegavati primenu oralnih kontraceptiva (12,13).

Glavobolje

Oko 5% žena koje uzimaju oralne kontraceptive imaju jake, stalne glavobolje ili ozbiljnije migrene. Međutim, migrena može biti znak koji upozorava na predstojeći moždani udar i ukoliko se pojavi, neophodno je savetovati primenu preparata sa nižom dozom estrogena ili prestanak upotrebe (14).

Dijabetes

Oralni kontraceptivi mogu uticati na toleranciju glukoze. Povećanje koncentracije glukoze posledice su dejstva progesterona (15).

Depresija

Kod 25% korisnica oralnih kontraceptiva javljaju se osetljivost, anksioznost i depresija u početku primene. Ovi simptomi se obično ublažavaju sa vremenom. Prelazak na preparate sa nižom dozom hormona ili dodatak vitamina B₆ ublažiće tegobe dok se u slučaju jake depresije savetuje prestanak primene oralnih kontraceptiva (15).

Povraćanje

Nakon započinjanja primene oralnih kontraceptiva često se javlja povraćanje usled iritacije sluznice želuca ili mučnine izazvane estrogenom. Povraćanje najčešće prestaje nakon 3 meseca, a može se ublažiti ukoliko se

preparat primenjuje uz večeru ili ukoliko se primenjuje preparat sa nižom dozom estrogena (4).

Promene u menstruaciji

Menstruacije su najčešće manje obilne bez obzira na vrstu preparata, mada preparati sa estrogenom dovode do krvarenja približnijeg fiziološkom. Menstruacija može biti izuzetno slaba ili izostati. Ukoliko se to dogodi, a korisnica je pre toga zaboravila da primeni dozu ili je prekasno počela sa korišćenjem preparata za taj mesec, treba proveriti da li je trudna. Ako je izostala menstruacija, a nije izostavljena doza, to može biti posledica uzimanja preparata tokom dužeg vremena ili uzimanja progesteronskih preparata. Ako izostanu dve menstruacije, jedna za drugom, treba konsultovati ginekologa i uraditi test na trudnoću (15).

Krvarenje između menstruacija

Ukoliko ne postoji dovoljno estrogena ili progesterona u preparatima koji se koriste da potpomognu promene endometrijuma u određenim periodima ciklusa, može se dogoditi da se fragmenti endometrijuma izbace. To se isto može desiti ako se propusti uzimanje preparata. Ukoliko se koriste kombinovani preparati to se obično događa u prvom ili drugom mesecu od početka primene i u najvećem broju slučajeva nestaje, pošto se materica navikava na nove nivoe hormona. Ukoliko neregularno krvarenje ne prestane posle nekoliko meseci, treba korisnicu uputiti lekaru. Sa progesteronskim preparatima ovo je uobičajena pojava. I pored neregularnog krvarenja postoji zaštita od trudnoće (15).

Promene na dojnama

Može se dogoditi da se grudi povećaju i da postanu osetljivije, ali to obično traje samo u prva tri ciklusa. Prelazak na preparate koji sadrže 20 µg estrogena može otkloniti ovaj efekat (15).

Problemi sa kožom

Oralni kontraceptivi mogu prouzrokovati ekceme, urtikariju, što se manifestuje promenama u pigmentaciji kože koje se ponekad opisuju kao velike pege ili trudnička maska. Preparati koji imaju veću količinu progesterona mogu povećati masnoću kože dok estrogenska komponenta može ublažiti akne (15).

Zapaljenje desni

Oralni kontraceptivi, baš kao i trudnoća, mogu izazvati upalu desni pa se savetuje pojačana higijena usne duplje i učestalija poseta zubaru (15).

Bolesti jetre i žučne kese

Oralni kontraceptivi su povezani sa povećanom incidencom bolesti žučne kese i tumora jetre. Žutica može biti rani simptom komplikacija jetre, tako da na prvi znak žutice treba savetovati prestanak primene preparata (15).

Epilepsija i astma

Oralni kontraceptivi mogu pogoršati već postojeću epilepsiju ili astmu. Mogu se koristiti preparati sa manjim dozama estrogena i potrebno je da žena bude pod strogom medicinskom kontrolom (15).

Virusne infekcije

Nešto viša incidenca bronhitisa i virusnih infekcija među ženama koje koriste oralne kontraceptive ukazuje na to da oralni kontraceptivi mogu uticati na telesni imunitet (15).

Cervikalna displazija

Cervikalna displazija predstavlja rast atipičnih ćelija na cerviksu i češće se sreće kod žena koje koriste oralne kontraceptive. Smatra se da je glavni uzročnik humani papiloma virus ali da istovremena primena oralnih kontraceptiva povećava rizik. U preventivne svrhe se savetuje dodatna zaštita korišćenjem kondoma koji štiti od polno prenosivih infekcija. Ukoliko ipak dođe do cervikalne displazije atipične ćelije se uklanjaju hirurškim putem (15).

Kancerogeni potencijal

Smatra se da primena oralnih kontraceptiva može uzrokovati rak grlića materice, ali samo prilikom primene duže od pet godina sa perzistentnom infekcijom papiloma virusa. Posebno je povećan rizik kod žena koje su koristile oralne kontraceptive pre dvadesete godine života i u poslednjih 5 godina (16).

Takođe se smatra da oralni kontraceptivi mogu povećati relativni rizik od nastanka kancera dojke. Kod niskodoziranih oralnih kontraceptiva nije dokazan manji rizik od nastanka raka dojke u odnosu na preparate sa višim dozama. Endokrini faktori povećavaju rizik od karcinoma dojke. Oni uključuju visoke nivoe hormona u dužem periodu, pojavu menstruacije na samom početku adolescentnog perioda (menarha – prva menstruacija pre 12. godine),

menopauzu koja se javlja u kasnijim godinama (nakon 55. godine), rađanje prvog deteta nakon 30. godine ili izostanak rađanja. Smatra se da je rizik najveći za žene koje su preparat koristile od puberteta. Međutim, 10 ili više godina nakon što su prestale sa korišćenjem, njihov rizik za razvoj karcinoma dojke je isti kao da nikada nisu koristile preparat za kontrolu rađanja, bez obzira na njihovu porodičnu anamnezu raka dojke, reproduktivnu anamnezu, geografsko područje u kom žive, etničku pripadnost, dozu i vrstu hormona u preparatu ili dužinu primene (17). Takođe, istraživanja ukazuju da je najveći rizik od kancera dojke kod korisnica u mlađoj populaciji (20-34 godina starosti) i to u periodu od 5 godina korišćenja (18).

Nasuprot tome, neke studije pokazuju da ne postoji povećan rizik kod žena korisnica oralnih kontraceptiva u odnosu na žene koje nisu korisnice (16). Takođe, postoje i oprečni podaci koji ukazuju na to da oralni kontraceptivi ne stvaraju rizik od karcinoma dojke, da duži period korišćenja, korišćenje pre 20. godine nisu sa njim povezani (16,19). Rizik od karcinoma jetre takođe je povećan kod korišćenja oralnih kontraceptiva. Kod žena koje ih koriste u dužem periodu povećan je rizik od karcinoma jetre, i to za žene u Sjedinjenim Američkim Državama i Evropi, kod kojih je rizik za bolesti jetre nizak. Paradoksalno, za žene koje koriste oralne kontraceptive u Aziji i Africi postoji smanjen rizik iako su one inače smatrane visokorizičnim za tu bolest (20).

Kod malignih oboljenja postoji i zaštitni efekat oralnih kontraceptiva i to kod karcinoma jajnika i endometrijuma gde se rizik od karcinoma smanjuje primenom oralnih kontraceptiva u dužem periodu (18). Rezultati su pokazali da je rizik smanjen 10-12% prilikom primene u toku jedne godine, a 50% nakon 5 godina (20) pri čemu se taj efekat zadržava mnogo godina nakon prestanka njihove primene (18). Savremeni oralni kontraceptivi sa niskom dozom estrogena ne utiču na nutritivni status kao što su to činili kontraceptivi u prošlosti koji su sadržavali visoku dozu estrogena. Ranije se smatralo da žene koje uzimaju oralne kontraceptive imaju znatno povišene potrebe za vitaminom B₆, ali je pokazano da to nije slučaj sa oralnim kontraceptivima treće generacije (21).

Klinički značajne interakcije

U većini preparata za oralnu kontracepciju prisutan je 17 α – etinilestradiol u dozi od 25-35 μ g koji podleže metabolizmu prvog prolaza u koji su uključeni enzimi citrohroma P 450 (CYP450), uridin-difosfat-glukuroniltransferaze (UGT) i sulfottransferaze (22,23). Lekovi koji indukuju ili inhibiraju navedene enzime mogu dovesti do promena u klirensu estrogena koje dalje mogu uzrokovati neželjene efekte. Tako usled povećanog klirensa, snižene koncentracije estrogena mogu uzrokovati probojna krvarenja dok nasuprot tome

smanjeni klirens, odnosno visoke koncentracije estrogena povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti i hipertenzije (24,25). Međutim, ne treba zanemariti da i 17α – etinilestradiol može indukovati ili inhibirati enzime uzrokujući potencijalne klinički značajne interakcije sa lekovima (26).

Lekovi koji mogu umanjiti efikasnost oralnih kontraceptiva

Lekovi koji indukuju CYP3A4 poput karbamazepina, okskarbamazepina, antiretroviralnih lekova i rifampicina (27) skraćuju vreme izloženosti organizma dejstvu estrogena, usled čega može doći do probojnih krvarenja (22). Detaljan prikaz lekova koji dovode do farmakokinetičkih interakcija sa oralnim kontraceptivima prikazan je u Tabeli III.

Za razliku od induktora CYP3A4 koje treba izbegavati u kombinaciji sa oralnim kontraceptivima (ili savetovati drugi metod kontracepcije), malo je inhibitora CYP3A4 koji stupaju u klinički značajne interakcije sa navedenim lekovima. Tako se smatra da inhibitor CYP3A4 flukonazol, tek u visokim dozama utiče značajno na metabolizam estrogena (28). Povišene koncentracije estrogena uočene su i prilikom istovremene primene oralnih kontraceptiva i soka od grejpfruta (29).

Uticaj inhibicije sulfotransferaze na kinetiku oralnih kontraceptiva nije u potpunosti razjašnjen s obzirom da je uočen značajan uticaj paracetamola ali ne i askorbinske kiseline na kinetiku estradiola (22).

Klinički značajne interakcije sa oralnim kontraceptivima čiji je mehanizam inhibicija ili indukcija glukuronidacije nisu poznate. Međutim, čest je slučaj da se interakcija odvija preko više mehanizama koji su istovremeno zastupljeni. Takav je slučaj sa ritonaviroom kod koga se pretpostavlja da indukuje istovremeno i CYP3A4 i UGT (30).

Tabela III Farmakokinetičke interakcije lekova i 17 α – etinilestradiola (22).
Table III Pharmacokinetic interactions of drugs and 17 α -ethinylestradiol (22).

Pretpostavljeni mehanizam	Lek	Farmakokinetički ishod za 17 α - etinil estradiol
Indukcija CYP3A4	Rifampicin	43% snižena C _{max} 66% snižena PIK
	Okskarbazepin	47% snižena PIK
	Kantarion	smanjeno t _{1/2} sa 23 na 12h
	Nevirapin	29% snižena PIK
	Troglitazon	32% snižena C _{max} 29% snižena PIK
Inhibicija CYP3A4	Flukonazol	24-30% povišena PIK
Nije razjašnjen, moguće preko inhibicije CYP3A4	Sok od grejpfruta	37% povišena C _{max}
		22% povišena PIK
Indukcija UGT ili CYP3A4	Karbamazepin	42% snižena PIK
	Ritonavir	41% snižena PIK
Inhibicija sulfatacije u crevu	Paracetamol	22% povišena PIK
		66% sniženje koncentracija estrogen sulfata

C_{max} – maksimalna koncentracija u plazmi (maximal plasma concentration);
 PIK – površina ispod krive nivoa leka u krvi u funkciji vremena (area under the concentration-time curve);
 t_{1/2} – poluvreme eliminacije (elimination half-life);
 UGT – uridin-difosfat-glukuroniltransferaza (uridine-diphosphate-glucuronyltransferase).

Oralni kontraceptivi mogu uticati na terapijski efekat drugih lekova

Etinilestradiol je inhibitor CYP2C19 i pokazano je da usporava eliminaciju supstrata ovog enzima poput mefenitoina, omeprazola, propranolola i selegilina (22,31). Uticaj etinil-estradiola na farmakokinetiku drugih lekova prikazan je u Tabeli IV.

Tabela IV Uticaj 17 α -etinilestradiola na farmakokintiku istovremeno primenjenih lekova (22).

Table IV Influence of 17 α -ethinylestradiol on pharmacokinetics of coadministered drugs (22).

Mehanizam interakcije	Lek	Farmakokinetički ishod za lek
Inhibicija CYP1A2	Teofilin	Smanjen klirens i $t_{1/2}$
	Kofein	Smanjen klirens za 55%
	Propranolol	~30% smanjenje oksidacije bočnog lanca
	Tizanidin	~4 puta veća PIK
Indukcija CYP2A6	Nikotin	~22% uvećan klirens
Inhibicija CYP2B6	Bupropion	~30% smanjena PIK metabolita
Inhibicija CYP2C19	Omeprazol	38% povećanje PIK
Inhibicija CYP2C19 i CYP2B6	Selegilin	~20 puta povišena PIK
Inhibicija CYP3A4	Midazolam	povećana PIK za 21%
	Nifedipin	PIK metabolita snižena za 25%
Indukcija UGT	Propranolol	~70% povećana glukuronidacija
	Lamotrigin	~64% snižene koncentracije u serumu

PIK – površina ispod krive (area under the concentration-time curve);
 $t_{1/2}$ – poluvreme eliminacije (elimination half-life);
 UGT – uridin-difosfat-glukuroniltransferaza (uridine-diphosphate-glucuronyltransferase).

Inhibicijom izoenzima CYP3A4 i CYP2B6 etinilestradiol može uticati na lekove koji se primarno metabolišu preko navedenih izoenzima. Interakcije su uočene sa midazolamom, nifedipinom i bupropionom ali se smatra da nisu od kliničkog značaja (22). Istraživanja sa tizanidinom, kofeinom i teofilinom pokazuju da je nešto veći efekat estrogena na CYP1A2. Međutim, najznačajnija je interakcija sa antiparkinsonikom selegilinom, koji se metaboliše posredstvom CYP2B6 i CYP2C19. Inhibicijom oba enzima ukupna količina leka kojoj je organizam izložen može se povećati i do 20 puta (32).

Oralni kontraceptivi umanjuju terapijski efekat klofibrata i povećavaju klirens benzodiazepina poput lamotrigina, lorazepama, oksazepama i

temazepamama najverovatnije indukcijom glukuronidacije i izlučivanja navednih lekova (22,27).

Oralni kontraceptivi pored etinilestradiola sadrže i progestin. Ukoliko progestin sadrži etinil grupu smatra se da može inhibirati aktivnost pojedinih CYP izoenzima. Tako je za gestoden i dezogestrel utvrđena inhibitorna aktivnost za izoenzime CYP3A4 i CYP2C19 (22).

Interakcije oralnih kontraceptiva i dijetetskih suplemenata

Žen-šen (*Panax-ginseng*) – povećava efikasnost oralnih kontraceptiva tako što inhibira CYP3A4 što rezultira ispoljavanjem neželjenih efekata povećane koncentracije estrogena (33).

Kantarion (*Hypericum perforatum*) – može smanjiti efikasnost oralnih kontraceptiva jer indukuje CYP3A4. Takođe indukuje i P-glikoprotein (transportni protein crevne mukoze koji ima ulogu u zaštiti organizma od ksenobiotika) i smanjuje resorpciju oralnih kontraceptiva (33). Vitamin A (*Axerophtholum*) – oralni kontraceptivi povećavaju njegovu koncentraciju u plazmi, tako što potenciraju konverziju β-karotena u vitamin A usled čega može doći do ispoljavanja toksičnih efekata vitamina A poput glavobolje, mučnine, konstipacije, nesanicе (27,34). Vitamin C (*Acidum ascorbicum*) – iako postoje različita mišljenja smatra se da visoke doze vitamina C (1g i više) mogu povećati koncentraciju estrogenske komponente oralnih kontraceptiva u plazmi i prouzrokovati neželjene efekte karakteristične za estrogene. Mehanizam dejstva je sprečavanje konjugacije estrogena sa glutationom u intestinalnoj mukozii čime se povećava resorpcija estrogena. Nasuprot tome, terapijske koncentracije vitamina C smanjuju rizik od cervikalne displazije koja je jedan od neželjenih efekata oralnih kontraceptiva (27,34). Vitamin B₆ (*Pyridoxinum*) – oralni kontraceptivi mogu smanjiti koncentraciju vitamina B₆ u organizmu indukujući metabolički put triptofana do nikotinamida u kome kao katalizator učestvuje vitamin B₆. Usled toga može doći do pojave depresije (27,34). Vitamin B₁₂ (*Cyanocobalamynum*) – oralni kontraceptivi smanjuju njegovu koncentraciju u serumu što može biti uzrok perniciozne anemije, kao i megaloblastne anemije, gastrointestinalnih i neuroloških simptoma. Još uvek nije utvrđen tačan mehanizam po kome se dešava smanjenje koncentracije vitamina B₁₂ od strane oralnih kontraceptiva (27,34). Folna kiselina (*Acidum folicum*) – estrogenska komponenta oralnih kontraceptiva smanjuje resorpciju folne kiseline, što može biti uzrok cervikalne displazije i venske tromboze (27,34).

Kalcijum – estrogenska komponenta oralnih kontraceptiva može povećati resorpciju kalcijuma. Neželjeni efekti povećane koncentracije kalcijuma u krvnoj plazmi su nedovoljno ispitani, odnose se pretežno na rad srca, poprečno-

prugaste i glatke muskulature (27). Mangan – oralni kontraceptivi smanjuju koncentraciju mangana u krvi, delujući na njegovu resorpciju u gastrointestinalnom traktu. Kao rezultat toga dolazi do poremećaja u sintezi dopamina i neuroloških simptoma (27).

Komplijansa (compliance)

Komplijansa je veoma važan činilac koji utiče na ishod terapije, u ovom slučaju kontracepcije, stoga se farmaceut mora uveriti da korisnica pravilno primenjuje preparate. Posebnu pažnju prilikom provere komplijanse potrebno je posvetiti populaciji adolescenata jer je poznato da je u toj populaciji komplijansa niska čime je ujedno povišen rizik od neželjene trudnoće. Faktori koji utiču na komplijansu uključuju stav korisnice prema seksualnosti, socioekonomske faktore i faktore okruženja, mogućnost seksualne edukacije, poverenje, samopouzdanje i percepciju o neželjenim dejstvima oralnih kontraceptiva (4). Ukoliko postoji sumnja u poštovanje uputstva za primenu terapije potrebno je utvrditi uzrok nedostatka komplijanse i proveravati komplijansu barem jednom mesečno. U cilju poboljšanja komplijanse potrebna je komunikacija sa korisnicom o rizicima i koristima primene preparata. Potrebno je uveriti se da korisnica razume da se, ukoliko se sa primenom oralnih kontraceptiva ne otpočne prvog dana ciklusa, gubi zaštita od neželjene trudnoće. Slično je i sa „zaboravljenom dozom“ tj. ako je proteklo više od 12 h od predviđenog vremena za uzimanje doze preparata. U ovoj situaciji farmaceut treba da predloži dodatne mere zaštite od neželjene trudnoće. Dodatne metode kontracepcije je potrebno savetovati i za stanja praćena povraćanjem i dijarejom, kod istovremene primene određenih lekova ili dijetetskih suplemenata.

Zaključak

Primenu oralnih kontraceptiva prate kako koristi tako i određeni rizici i neželjeni efekti o kojima korisnica mora biti pravilno informisana. U toku primene oralnih kontraceptiva, važno je da korisnice pravilno primenjuju preparate, u čemu je od velikog značaja savetodavna uloga farmaceuta. Potrebno je korisnice upozoriti na rizike i neželjene efekte primene oralne kontracepcije. Značajno je da farmaceut ukaže na moguće interakcije istovremeno primenjenih oralnih kontraceptiva i drugih lekova, usled čega može izostati efekat oralnih kontraceptiva ili doći do pojačanog ispoljavanja neželjenih reakcija.

Od farmaceuta se očekuje objektivan stav zasnovan na činjenicama, veština u ophođenju, zainteresovanost i briga za pacijenta i njegov zdravstveni problem u cilju obezbeđenja optimalne terapije. Samo na ovaj način može se

steći poverenje pacijenata koje će farmaceutu omogućiti da ispuni zadatke farmaceutske zdravstvene zaštite.

Literatura

1. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Contraception today. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:1-32.
2. Kaunitz AM. Clinical practice. Hormonal contraception in women of older reproductive age. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1262-70.
3. Bell S, Wise L, Cooper-Doyle S, Norsigian J. Birth control. *The Boston Women's Health Book Collective, eds. Our bodies, ourselves for the new century.* New York: Touchstone; 1998; 288-340
4. Frye CA. An overview of oral contraceptives: mechanism of action and clinical use. *Neurology.* 2006 Mar 28;66(6 Suppl 3):S29-36.
5. Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception.* 2003;68(2):89-96.
6. Shortridge E, Miller K. Contraindications to oral contraceptive use among women in the United States, 1999-2001. *Contraception.* 2007;75(5):355-60.
7. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: labeling for combined oral contraceptives, draft guidance. Revision 1. Rockville MD: FDA; 2004
8. The Boston Women's Health Book Collective. *Birth Control. U: Our bodies, ourselves.* New York. Touchstone, 2005:322-80
9. Sidney S, Siscovick DS, Petitti DB et al. Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies. *Circulation.* 1998;98(11):1058-63.
10. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke.* 1998;29(11):2277-84.
11. Margolis KL, Adami HO, Luo J et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril.* 2007;88(2):310-6.
12. Sidney S, Petitti DB, Soff GA et al. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception.* 2004;70(1):3-10.

13. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, et al. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(4):265-74.
14. MacClellan LR, Giles W, Cole J et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke*. 2007;38(9):2438-45.
15. Norris J, Donaldson M. *Drug Facts and Comparisons*, 3rd Edition, St. Louis, Wolters Kluwer, 1999.
16. Blackburn R, Cunkelman J A, Zlidar V M. Oral Contraceptives. *Public Health Report* 2006; 39(17):1132-46.
17. Cerel-Suhl S L, Yeager B F. Update on oral contraceptive pills. *American Family Physician*. 1999; 71(60):2073-84.
18. Abebe W, Wichham J. Oral contraceptive facts. *Clinical Pharmacy*. 2002; 27(6):391-401.
19. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007;335(7621):651.
20. Heck A M, DeWitt B A, Lukes A L. Health System and Pharmacy. *American Family Physician*. 2000; 57 (13):1221–27.
21. Capps S , Conrad M. Oral contraceptives generation. *Medical Association Journal*. 2007; 24(16):701-9.
22. Zhang H, Cui D, Wang B et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17alpha-ethinylestradiol: a new look at an old drug. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(2):133-57.
23. Guengerich FP. Metabolism of 17 alpha-ethinylestradiol in humans. *Life Sci*. 1990;47(22):1981-8.
24. Hall SD, Wang Z, Huang SM, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(6):525-35.
25. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease (first of two parts). *N Engl J Med*. 1981;305(11):612-8.
26. Hägg S, Spigset O, Dahlqvist R. Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(2):169-73.
27. Holt G, Smith M. *Food and Drug Interaction*. Precept press. 1995; 12(3):72-8
28. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(2):111-80.
29. Weber A, Jäger R, Börner A, et al. Can grapefruit juice influence ethinylestradiol bioavailability? *Contraception*. 1996;53(1):41-7.

30. Ouellet D, Hsu A, Qian J, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46(2):111-6.
31. Palovaara S, Tybring G, Laine K. The effect of ethinyloestradiol and levonorgestrel on the CYP2C19-mediated metabolism of omeprazole in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(2):232-7.
32. Laine K, Anttila M, Helminen A et al. Dose linearity study of selegiline pharmacokinetics after oral administration: evidence for strong drug interaction with female sex steroids. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47(3):249-54.
33. Karu N, Reifen R. Herbal medicinal products in European Union. *Public health*. 2005; 12(4):115-24.
34. Leonards J, McAdam C, Levy G et al. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council. *Off j Eur Union*. 2004; 36(4): 85-90

Pharmaceutical care in the treatment with oral contraceptives

Sandra Vezmar, Branislava Miljković

Department of pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade,
Vojvode Stepe 450, 11221, Belgrade, Serbia

Summary

The key role of pharmacists in treatment with oral contraceptives is to educate the patient about possible adverse drug reactions, interactions and their prevention, and to improve compliance. Usual adverse reactions of oral contraceptives include: nausea, break-through bleedings, tense breasts, changes of mood and depression, decreased libido, skin changes, although serious adverse reactions such as myocardial infarction and stroke, venous tromboembolism and hypertension may occur as well. Oral contraceptives are metabolised by several isoenzymes of the cytochrome P-450 which they can also induce or inhibit. Most important interactions occur following coadministration of oral contraceptives and CYP3A4 inducers or CYP2B6 and CYP2C19 substrates. Compliance plays the key role in effective treatment with oral contraceptives but it is commonly unsatisfactory, especially in the adolescent population. Counselling about the importance of adequate administration of oral contraceptives, adverse drug reactions and interactions enables the pharmacist to contribute substantially to effective and safe use of oral contraceptives.

Key words: interactions, adverse drug reactions, compliance, pharmaceutical care, oral contraceptives
