

INJEKCIONA HORMONSKA KONTRACENCIJA ZA ŽENE

Milena Veljković

Injekciona hormonska kontracepcija za žene pruža sigurne, ugodne i reverzibilne metode kontrole rađanja koje su nezavisne od koitusa ali je potreban periodičan kontakt sa zdravstvenom službom. Postoje dve grupe preparata za injekcionu kontracepciju: preparati koji sadrže samo progestagen i kombinovani injekcioni preparati. Ovi metodi su postali važni u planiranju porodice. *Acta Medica Medianae* 2004; 43 (1):57 – 61.

Ključne reči: hormonska kontracepcija, injekcije, žene

Dom zdravlja u Nišu

Kontakt: Milena Veljković

Dom zdravlja,

Srbija i Crna Gora

Tel.: 018/533–579 (064/2628600), e-mail: vdragana @ptt.yu

Uvod

Danas je injekciona hormonska kontracepcija postala važan metod planiranja porodice u mnogim delovima sveta. Pruža ženama sigurne, efikasne, ugodne i reverzibilne metode kontrole rađanja koje su nezavisne od koitusa ali je potreban periodičan kontakt sa zdravstvenom službom. Postoje dve grupe metoda injekcione hormonske kontracepcije:

- injekcije koje sadrže samo progestagen (POIs), i
- kombinovane kontraceptivne injekcije (CICs).

Injekcije koje sadrže samo progestagen

Najviše proučavan i najšire primenjivan preparat koji sadrži samo progestagen je depo medroksiprogesteron acetat- DMPA (Depo Provera, Megestron) (1). Nastao je 1954. godine za terapiju endometrioze i habitualnih spontanih pobačaja. Ranih 1960-tih godina primećeno je da žene koje su primale DMPA kasnije, posle porođaja, imaju značajno odlaganje povratka fertiliteta (2). Iako je DMPA postao dostupan u više zemalja kasnih 1970-tih godina, on nije bio odobren od strane Food and Drug Administration (FDA) do 1992. godine, a odobren je posle objavljivanja publikacije Svetske zdravstvene organizacije (WHO) na bazi 9-godišnje studije koja je proučavala rizik za pojavu karcinoma dojke, jajnika, endometrijuma i cerviksa u korisnica DMPA (3,4). Danas se DMPA koristi u više od 130 zemalja i koristi ga oko 13 miliona žena širom sveta (1).

Drugi preparat koji sadrži samo progestagen je noretisteron-entanat-NET-EN (Noristerat, Duryxus). Kao kontraceptiv je registrovan u preko 60 zemalja (1).

Ampula koja sadrži 150 mg DMPA u 1 ml vodene mikrokristalne suspenzije daje se svaka tri meseca, a ampule koje sadrže 200 mg NET-EN u 1 ml uljanog preparata daju se svaka dva meseca (1). Ampule se čuvaju na sobnoj temperaturi i treba da se snažno protresu pre uvlačenja rastvora u špric. Daju se duboko intramuskularno u glutealni ili u deltoidni predeo (4).

Niska rastvorljivost DMPA suspenzije na mestu ubrizgavanja rezultuje pojavom farmakološki aktivnog nivoa (0,5 ng/ml) medroksiprogesteron acetata (MPA) unutar 24 sata od davanja injekcije (5). Koncentracija MPA u serumu od aproksimativno 1,0 ng/ml održava se oko tri meseca. Nakon toga nivo opada do aproksimativno 0,2 ng/ml u toku petog i šestog meseca, a postaju nedetektibilni (<0,02 ng/ml) između 7,5 i 9 meseci (1). Kada koncentracija MPA opadne na manje od 0,1 ng/ml ovulacija se vraća (5).

Mehanizam delovanja je sličan mehanizmu delovanja kontraceptivnih pilula koje sadrže samo progestagen (mini pilule) ali je DMPA mnogo sigurniji i efikasniji (7,8). Glavni način delovanja je inhibicija ovulacije. Prisutan je perzistentan pad nivoa FSH i LH i nizak nivo LH pika. U jajnicima se dešava izvestan stepen folikularnog razvoja ali su nivoi estrogena niski (7). Drugi načini delovanja su zgušnjavanje cervikalne sluzi što predstavlja prepreku za penetraciju spermatozoida (7,8), atrofičan endometrijum sa neaktivnim žlezdama koji je nepodesan za implantaciju (7,8,9) i smanjen motilitet jajovoda (4).

POIs je visoko efikasan metod kontracepcije. Izveštaji pokazuju niske stope pogrešaka od 0,2 do 0,6% u toku prvih 12 meseci primene (1). Pri tipičnoj primeni DMPA stopa pogrešaka je 0,3% što je komparabilno sa stopom pogrešaka implantanata sa levonorgestrelom, bakarnih intrauterinih uložaka ili hirurške sterilizacije (10,11). Efikasnost DMPA je jednaka kao

efikasnost kombinovane oralne kontracepcije ili je čak bolja (9). Nije zapaženo da se efikasnost menja pri promeni telesne težine kao ni pri primeni lekova zbog visokog nivoa leka u cirkulaciji (12).

Idealno vreme za započinjanje DMPA je unutar 5 dana od početka menstruacije. Sprečena je pojava ovulacije već u prvom ciklusu. Može da se da neposredno posle indukovanoj ili spontanog abortusa u prvom ili drugom tromesečju trudnoće (4). POIs se može dati u bilo koje vreme posle porođaja u žene koja ne doji. Izgleda da se odojčad razvija normalno. Mala je količina steroida koja odlazi u mleko i koju odojčice apsorbuje (1).

Sledeće injekcije DMPA daju se na svakih 12 sedmica ili 3 meseca, a NET-EN injekcije daju se svakih 8 sedmica ili 2 meseca. Ovulacija se ne zapaža najmanje 14 sedmica od DMPA injekcije, tako da postoji slobodan interval od 2 sedmice (4). Regularni intervali treba da budu poštovani ali DMPA i NET-EN mogu da se daju 2 sedmice ranije ili kasnije (1). Davanje DMPA u toku trudnoće ne povećava rizik od pojave kongenitalnih anomalija (13,14).

Beneficije koje pruža POIs su kontraceptivne i nekontraceptivne prirode.

Prevenција trudnoće je veoma efikasna. To je posebno pogodan metod za žene koje doje, u kojih se javljaju sporedni efekti pri primeni estrogena ili u žena u kojih primena estrogena u kontraceptivnim dozama predstavlja rizik za zdravlje (1).

Dobro dokumentovane nekontraceptivne beneficije su redukcija javljanja sideropenijske anemije i poboljšanje hematoloških parametara u žena sa anemijom srpastih ćelija (1). Moguća nekontraceptivna beneficija je redukcija rizika za pojavu karcinoma endometrija. Studija WHO koja je objavljena 1991. godine našla je redukciju rizika za pojavu karcinoma endometrija za 80% u žena koje su upotrebljavale DMPA više od jedne godine pre postavljanja dijagnoze (15). To je veća redukcija od redukcije od 50% koja je prisutna u korisnicima kombinovane oralne kontracepcije (16). Redukcija rizika prisutna je i u odnosu na pojavu pelvične inflamatorne bolesti (18). DMPA je pogodan za mentalno hendikepirane osobe u kojih je prisutan problem održavanja higijene tokom menstruacije i u žena sa epilepsijom jer DMPA redukuje učestalost napada (20).

Moguća je pojava sporednih efekata u korisnicima POIs.

Promene u menstrualnom ciklusu viđaju se u skoro svih žena koje primenjuju DMPA. Tokom prve godine primene aproksimativno 10% ima normalan menstrualni ciklus (21). Najčešći menstrualni poremećaji su iregularno uterovaginalno krvavljenje ili prljajuće krvavljenje, amenoreja i produženo krvavljenje (4). Iregularno uterovaginalno krvavljenje prestaje samo po sebi i većina korisnica konačno postaje amenoroična (8). Amenoreja se javlja u 30% tokom prva 3 meseca primene, >50% do 12 meseci i 70% do 24 meseca primene (8). Amenoreja je razlog zbog koga neke žene nastavljaju da koriste ovaj metod (22). Kada je krvavljenje jako može da se tretira davanjem estrogena, kombinovanih kontraceptivnih pilula ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova (1).

Ako se pojavi poremećaj menstrualnog ciklusa u korisnica DMPA mora da se razmotri mogućnost pojave trudnoće ili nekog obolenja (4).

Žene najviše zabrinjava dodatak u telesnoj težini i to je razlog što mnoge žene prekidaju primenu metoda. U proseku korisnice DMPA dodaju 1,5 do 2,0 kg tokom prve godine. Neke od njih nastavljaju da dodaju na težini u približno istom obimu (1). Neke studije nisu potvrdile da korisnice DMPA dodaju na telesnoj težini (23) ili dodatak težine nije signifikantan (24).

Drugi sporedni efekti su glavobolja i vrtoglavica (1).

Moguća je pojava i nekih drugih efekata u korisnicima POIs.

Žene koje su ranije upotrebljavale DMPA ali su prestale pre 10 i više godina nemaju povećan rizik od pojave karcinoma dojke ali sadašnje i skorašnje korisnice izgleda da imaju nešto povećan rizik. Nije verovatno da primena POIs dovodi do pojave karcinoma. Mnogo je verovatnije objašnjenje da je bolja dijagnostika prisutnog tumora ili da postoji akceleracija njegovog rasta. Studije su pokazale da nema povećanog rizika od pojave invazivnog karcinoma grlića materice, karcinoma jajnika ili jetre u korisnicima DMPA. Žene u kojih je premaligna bolest grlića materice uspešno lečena mogu da koriste POIs (1).

Postoji izvesna evidencija da korisnice POIs imaju niže nivoe lipoprotein-holesterola visoke gustine a nešto više vrednosti lipoprotein-holesterola niske gustine, ali je ukupan holesterol nepromenjen (1).

Studije su pokazale da postoji malo povećanje rizika od pojave kardiovaskularnih oboljenja ili uopšte nema povećanja rizika u korisnicima POIs (1). Studije sprovedene na odraslima (25,26) i na adolescentima (27) pokazale su da dugotrajna primena POIs nema nepoželjan efekat na krvni pritisak i nema povećanja prokoagulantnih faktora (25).

DMPA redukuje produkciju estrogena u jajnicima što može da dovede do pojave hipolestrogenog stanja. Adolescencija je bitan period za mineralizaciju kostiju. U tom periodu stiže se do 60% koštane mase. Neki eksperti preporučuju da se DMPA ne upotrebljava u mlađih od 15 godina ili unutar 3 godine od menarhe (23). DMPA treba izbegavati u tinejdžera u kojih postoji povećan rizik za pojavu osteoporoze (hronična bolest bubrega, osobe koje su u invalidskim kolicima ili imaju poremećaj varenja i/ili pate od hronične amenoreje) (8). Iako podaci ne dozvoljavaju donošenje konačnog zaključka o ovome se mora razmišljati kada se mladima savetuje primena DMPA. Jedna studija koja je izvršena na Novom Zelandu pokazala je da se mineralizacija kostiju u osoba koje su ranije upotrebljavale DMPA nije signifikantno razlikovala od mineralizacije u žena koje nisu nikada upotrebljavale ovaj preparat (28).

Povratak ovulacije posle prestanka primene DMPA aproksimativno se zapaža 5 meseci posle efekta injekcije. NET-EN ima komparativno brži povratak ovulacije u odnosu na DMPA. Individualne varijacije potiču od različitog metaboličkog klirensa (2). Povratak fertiliteta nije u zavisnosti od dužine primene DMPA. Unutar 1. godine od prekida primene DMPA više od 80% žena zatrudni a unutar 2. godine 90% (1).

International Parenthood Federation i druge organizacije postavile su kriterijume za primenu raznih metoda kontracepcije i napravile 4 kategorije:

- Kategorija 1: Stanja bez restrikcije za primenu kontraceptivnog sredstva.
- Kategorija 2: Stanja u kojima prednosti primene metoda generalno nadmašuju teoretske rizike.
- Kategorija 3: Stanja u kojima je teoretski dokazano da rizici obično premašuju prednosti primene metoda.
- Kategorija 4: Stanja koja predstavljaju neprihvatljiv rizik za primenu kontraceptivnog metoda (kontraindikacije) (1).

Kategorija 2 za POIs uključuje blagu do umerenu hipertenziju, diabetes melitus bez vaskularnih komplikacija, hiperlipidemiju, kompenzovanu cirozu. Žene treba pažljivo sagledati i pratiti (1).

U kategoriju 3 spadaju: teška hipertenzija (>180/110 mmHg), hipertenzija sa vaskularnim oboljenjem, oboljenje arterija mozga i koronarnih arterija, diabetes melitus u koga postoje promene na krvnim sudovima ili koji traje više od 20 godina, fokalna migrena, teška ciroza, tumori jetre. Ženi mora da se objasni potencijalni rizik i da joj se predloži alternativni metod kontracepcije. Ako ona ipak izabere da upotrebljava POIs zato što joj drugi metod nije dostupan ili nije prihvatljiv one moraju da se drže pod zdravstvenom supervizijom (1).

Kategorija 4 uključuje dokazanu trudnoću ili sumnju na nju i maligno oboljenje dojke (1).

Kombinovane kontraceptivne injekcije

Kombinovane kontraceptivne injekcije koje sadrže estrogen i progestagen postaju pristupačne u nekim zemljama. Danas su dovoljno ispitani preparati koji sadrže 25 mg MPA i 5 mg estradiol cipation-MPA/E2c (Cyclofem, Cyclofemina, Cycloprovera, Lunelle, Novafem) i preparati koji sadrže 50 mg NET-EN-a i 5 mg estradiol valerata (Mesigyna, Noryginon) (2). Ampule se čuvaju na sobnoj temperaturi i treba da se dobro protrese pre nego se solucija uvuče u špric. Pogodno mesto za davanje dubokih intramuskularnih injekcija je glutealni predeo, predeo deltoida i prednji predeo buta (4).

Studija je pokazala da žene koje primaju 3 meseca MPA/E2C posle čega sledi jedan netretirani ciklus imaju stabilne koncentracije MPA i estradiola (estradiol se oslobađa iz E2C esteraznim enzimom koji je prisutan na mestu ubrizgavanja). Najviši zapaženi nivo 17-beta estradiola bio je sličan preovulatornom nivou u netretiranih žena i vraćao se na normalu 14 dana posle injekcije (29).

Dva najvažnija mehanizma delovanja su supresija ovulacije i zgušnjavanje cervikalnog sekreta. Dodatni mehanizam delovanja je smanjena receptivnost endometrijuma za blastocistu (1).

MPA/E2C pokazao je visoku kontraceptivnu efikasnost od 0 do 0,2% (3).

Idealno vreme za započinjanje MPA/E2C je unutar 5 dana od početka menstruacije. Sprečena je po-

java ovulacije već u prvom ciklusu. Takođe, primena može da počne neposredno posle abortusa izvršenog u prvom ili u drugom tromesečju trudnoće (4). U cilju izbegavanja povećanja rizika za pojavu tromboembolizma u postpartalnom periodu CICs ne treba da se upotrebljavaju tokom prve 3 sedmice od porođaja (1). Preporučuje se da žene koje ne doje započnu da koriste MPA/E2C između 21-28. postpartalnog dana, a ne treba da se preporučuje primena u žena koje doje (4).

Ponovljene injekcije se daju svakih 28 dana ili mesečno. Proizvođač preporučuje slobodan interval od plus ili minus 5 dana (npr. 23 do 33 dana) (4).

CICs generalno ima bolju kontrolu ciklusa nego POIs (1).

Sporedni efekti su ređi nego pri primeni POIs. Problem krvavljenja je smanjen ali nije eliminisan (30). Incidencija iregularnog krvavljenja opada sa vremenom a amenoreja nije neuobičajena (8). Kliničke studije koje je sprovedla WHO našle su da postoji tendencija povećanja telesne težine u korisnicima MPA/E2C ali posle 12 meseci primene prosečna promena težine bila je manja od 1 kg (31).

Predviđa se da će MPA/E2C kontracepcija biti najmanje isto tako bezbedna u odnosu na rizik pojave kardiovaskularnih obolenja kao kombinovana oralna kontracepcija (32). Izgleda da ne dovodi do promene prokoagulantnih promena i nije zabeležena signifikantna promena krvnog pritiska (33).

Proučavane su žene koje su primale MPA/E2C u toku 3 meseca i koje su praćene 3 do 5 meseci posle prestanka primene preparata. Beleženjem nivoa progesterona iznad 4,7 ng/ml, uočeno je da se ovulacija vraća između 63 i 112 dana posle treće i poslednje injekcije (29). Povratak fertilitnosti posle primene CICs je znatno brži nego posle primene POIs. Više od 50% žena je zatrudnelo unutar 6 meseci od prestanka primene CICs a 80% unutar 1 godine (1).

Prema International Parenthood Federation i drugim organizacijama indikacije za primenu CICs u kategoriji 2 su: žene koje imaju 35 godina koje puše, koje imaju površni tromboflebitis, koje imaju valvularnu bolest srca bez komplikacija, migrenu bez fokalnih neuroloških simptoma ili diabetes mellitus bez vaskularnih komplikacija. Generalno, mogu da koriste CICs ali moraju da budu dobro praćene (1).

Kategorija 4 (kontraindikacije) za primenu CICs su: potvrđena trudnoća ili sumnja na nju, žene iznad 35 godina koje puše, umerena do teška hipertenzija (160/110 mmHg), hipertenzija sa vaskularnim oboljenjem, valvularna bolest srca sa komplikacijama, podatak o tromboembolizmu, cerebralnoj ili koronarnoj bolesti arterija, fokalnoj migreni, diabetes melitusu sa vaskularnim poremećajima ili ako traje više od 20 godina, prisustvo akutnog oboljenja jetre, teške ciroze, tumora jetre i maligne bolesti dojke.

Zaključak

Žene koje razmišljaju o primeni injekcione hormonske kontracepcije treba da se informišu o znanim prednostima i nedostacima metoda, njihovoj efikasnosti, sporednim efektima i alternativnim kontraceptivnim opcijama. Žena sama treba da izabere metod kontracepcije. Kontraceptivna satisfakcija i stopa kontinuirane primene su najveće u dobro informisanih žena.

Literatura

1. Fox R. IMPA statement on injectable contraception. IPPF website:www.ippf.org; 1998.
2. D'Arcangeus C, Snow R. Injectable contraceptives. In: Rabe T, Runnebaum B. eds. Fertility Control-Update and Trends. Springer-Verlag: Berlin 1999.
3. Kaunitz AM. Long-acting injectable contraception with depot medroxyprogesterone acetate. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1543.
4. Kaunitz AM. Injectable contraception. New and existing options. Obstet Gynecol Clinics 2000; 27:45.
5. Michell DR Jr. Pharmacokinetics of depot medroxyprogesterone acetate contraception. J Reprod Med 1996; 41 (suppl 5):381.
6. Ortriz A, Hiroi M, Stanczyk FZ. Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of depo-MPA. J Clin Endocrinol Metab 1977;44:32.
7. Brill SR, Rosenfeld WD. Contraception. Med Clin North Am 2000;107:3.
8. Greydanus DE, Patel DR, Rimsza ME. Contraception in the adolescent: An update. Pediatrics 2001; 107:3.
9. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. Family planning. Medical contraception. In: Williams Obstetrics, 29th edit. Prentice-Hall International 1997;1339-60.
10. Trussell J, Kost K. Contraceptive failure in the United States: A critical review of the literature. Stud Fam Plann 1987; 18: 237.
11. Trussell J, Vaughan B. Contraceptive failure, method-related discontinuation and resumption of use: Results from the 1995 National Survey of Family Growth. Fam Plann Perspect 1999; 31:64.
12. Kaunitz AM. Long-acting contraceptive options. Int J Fertil 1996; 41:69.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists: Uterine leiomyomata. ACOG Technical Bulletin 192. Washington, DC, ACOG;1994.
14. Simpson JJ, Phillips OP. Spermicides, hormonal contraception and congenital malformations, Adv Contracept 1990; 6: 141.
15. World Health Organisation Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. Int J Cancer 1991; 49: 186.
16. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives: A practitioner's guide to meta-analysis. Hum Reprod 1997; 12:1851.
17. Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic use of depot medroxyprogesterone acetate. J Reprod 1996; (suppl 5): 428.
18. Lumbiganon P, Rugsapao S, Prandha-Fung S. Prospective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: A multinational case-control study. Br J Obstet Gynecol 1995; 103:909.
19. Elkins TE, Gafford LS, Wilks CS. A model clinic approach to the reproductive health concerns of the mentally handicapped. Obstet Gynecol 1986; 68: 185.
20. Mattuson RH, Cramer TA, Caldwell BV. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: Preliminary report. Neurology 1984; 34:1255.
21. Fu H, Darroch JE, Haas T. Contraceptive failure rates: New estimates from the 1995 National Survey of Family Growth. Fam Plann Perspect 1999; 31:519.
22. Davis AJ. Advances in contraception. Obstet Gynecol Clinics 2000; 27: 3.
23. Mainwaring R, Hales HA, Stevenson K. Metabolic parameter, bleeding and weight changes in US women using progestin only contraceptives. Contraception 1995; 51: 149.
24. Hewitt G, Cromer B. Update on Adolescent Contraception. Obstet Gynecol Clinics 2000; 27:3.
25. Fraser IS, Weisberg E.A. Comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot medroxyprogesterone acetate. Med J Aust 1981; (special suppl 1) :1.
26. Taneepanichskul S, Reinprayoon D, Jaisamran U. Effects of DMPA on weight and blood pressure in long term acceptors. Contraception 1998; 58: 149.
27. Smith RD, Cromer BA, Hayes MA. Medroxyprogesterone acetate and breast cancer. JAMA 1995; 273: 779.
28. Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women. Clin Endocrinol 1998; 49: 615.
29. Rahmy MH, Ryan KK, Hopkins NK. Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension): Steady-state pharmacokinetics of MPA and E2 in surgically sterile females. Contraception 1999; 60: 201.
30. Grow DR, Ahmed S. New contraceptive methods. Obstet Gynecol Clinics 2000; 27: 4.
31. Hall PE. New once-a-month injectable contraceptives, with particular reference to Cyclofem /Cyclo-Provera. Int J Gynecol Obstet 1998; 62(suppl 1): S43.
32. Carr BR, Ory H. Estrogen and progestin components of oral contraceptives: Relationship to vascular disease. Contraception 1997; 55: 267.
33. Newton JR, D'Arcangeus C, Hall PE. Once-a-month combined injectable contraceptives. J Obstet Gynecol 1994; 14(suppl 1): S1.

INJECTION HORMONIC CONTRACEPTION FOR WOMEN

Milena Veljkovic

Injection hormonal contraception for women enables reliable, secure and reversible birth control methods independent of coitus. However, it requires a periodical contact with health centre. There are two groups of medicaments for injection contraception: medicaments containing only progestagen Aa well as combined injection medicaments. These methods have become very important in setting up the family.

Key words: hormonal contraception, injection, women