

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE  
FARMĀCIJAS NODAĻA

**MEDIKAMENTU MIJIEDARBĪBA AR KOMBINĒTO ORĀLO  
KONTRACEPCIJU**

BAKALaura DARBS

Autore: Kristiāna Mače

Stud. apl. km11061

Darba vadītāja: Dr. Pharm. Kristīne Saleniece

RĪGA 2014

## ANOTĀCIJA

Kombinētā orālā kontracepcija ir iekšķīgi lietojams pretapaugļošanās līdzeklis sievietēm, kas paredzēts ikdienas lietošanai, lai izvairītos no nevēlamas grūtniecības. Citi iemesli, kāpēc tiek lietota kombinētā orālā kontracepcija, ir aknes ārstēšana, hormonu disbalansa novēršana, menstruālā cikla sakārtošana, arī olnīcu cistas ārstēšana.

Lielākā daļa medikamentu tiek metabolizēti ar vienu un to pašu enzīmu palīdzību, caur kuriem metabolizējas arī kombinētie orālie kontracepcijas līdzekļi, un šīs mijiedarbības rezultātā var tik izmainīta aktīvo vielu koncentrācija, pavājinot vai, tieši pretēji, palielinot lietoto preparātu darbību.

Darba mērķis: Izanalizēt iegūtos aptaujas datus un novērot, vai sievietes, kas lieto vai ir lietojušas kombinēto orālo kontracepciju, ir novērojušas nevēlamus blakusefektus, kas saistīti ar citu medikamentu lietošanu.

Darba rezultātos atspoguļotas un izanalizētas apkopotās anketu atbildes. Noskaidrots, ka lielāka daļa sieviešu papildus kombinētajai orālajai kontracepcijai lieto arī citus medikamentus un/vai zāļu tējas. Visbiežāk papildus tiek lietoti ne-steroīdie pretiekaisuma līdzekļi. Neliela daļa sieviešu ir novērojuši nevēlamas blakusiedarbības, kas varētu būt saistītas ar zāļu mijiedarbību. Nevēlama grūtniecība iespējamās zāļu mijiedarbības dēļ nav iestājusies nevienai sievietei.

## ATSLĒGVĀRDI

Kombinētā orālā kontracepcija, zāļu mijiedarbība, blaknes, progestagēns, estrogēns.

## Annotation

Combined oral contraception is usable internally as a contraception for women that is meant to be used daily in order to avoid an unwanted pregnancy.. Combined oral contraceptives also is used to prevent acne, hormone disbalance, ovarian cyst and ajust menstrual cycle.

Almost all drugs are metabolised by the same enzymes. Drug interactions with combined oral contraceptives are of concern, particularly when steroid metabolism is induced, as this may reduce contraceptive efficacy or increace interactions risks.

The aim of this study is to analyze the data from survey and to find out, whether the women, who use or have used combined oral contraceptives, have observed the unwanted side effects that are related to the use of other medicaments.

It has been ascertained that most women, who use or have used combined oral contraception, have also used other medicaments and/or herbal teas. The most used drug type is non-steroid anti-inflammatory drugs. A small percentage of the surveyed women have observed unwanted side effects that could be related with medicaments' interaction. An unwanted pregnancy due to the possible medicaments' interaction has not occured.

### KEYWORDS

Combined oral contraceptives, drug interaction, side effects, progestogen, estrogen,

# SATURS

Apzīmējumu saraksts.....	5
Ievads .....	6
1. LITERATŪRAS APSKATS .....	7
1.1. Sievišķie dzimumhormoni.....	7
1.2. Kombinētā orālā kontracepcija.....	8
1.2.1. Kombinētās orālās kontracepcijas iedalījums .....	8
1.2.2. Vēsturiskais apskats .....	8
1.2.3. Darbības mehānisms .....	9
1.2.4. Lietošana un efektivitāte .....	10
1.2.5. Kombinētās orālās kontracepcijas izraisītie efekti.....	11
1.3. Medikamentu un kombinētās orālās kontracepcijas mijiedarbība .....	13
1.3.1. Medikamenti, kas pavājina kombinētās orālās kontracepcijas darbību .....	14
1.3.2. Medikamenti, kuri pastiprina kombinētās orālās kontracepcijas darbību.....	16
1.3.3. Citas medikamentu un KOK mijiedarbības .....	17
2. MATERIĀLI UN METODEDES.....	18
2.1 Aptaujas datu iegūšana .....	18
2.2. Aptaujas datu apstrāde.....	18
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA .....	19
Secinājumi .....	28
Izmantotie avoti un literatūra.....	29
Pielikumi.....	33
Pielikums Nr.1 .....	33

## APZĪMĒJUMU SARAKSTS

AB – antibiotiskie (līdzekļi)

ARV antiretrovirālā (terapija)

AUC – laukums zem līknes

CFU – klīniskās efektivitātes apvienība (*Clinical Effectiveness Unit*)

CYP450 – citohroms P450

CSP – Centrālā statistikas pārvalde

EE – etinilestradiols

FDA – Pārtikas un zāļu pārvalde (*Food and Drug Administration*)

FSH – folikulu stimulējošais hormons

HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss (*Human immunodeficiency virus*)

KOK – Kombinētā orālā kontracepcija

ĶMI – Ķermeņa masas indekss

LH – lutinizētājhormons

ZVA – Zāļu valsts aģentūra

µg – mikrogrami

## IEVADS

Bakalaura darbam tika izvēlēta tēma par medikamentu un kombinētās orālās kontracepcijas mijiedarbību. Šī tēma ir aktuāla, jo aizvien palielinās medikamentu lietošanas daudzums pacientu vidū, un medikamentu un citu ārstniecisko vielu savstarpējā mijiedarbība nav līdz galam izpētīta.

Tā kā kombinētā orālā kontracepcija ir plaši izmantota visā pasaulē, ir svarīgi zināt, vai pastāv savstarpējā ārstniecisko vielu mijiedarbība, kas var samazināt kombinētās orālās kontracepcijas efektivitāti, izraisot nevēlamus blakusefektus vai pat nevēlamu grūtniecību, kas var novest pie aborta, vai, tieši pretēji, palielinot kombinētās orālās kontracepcijas efektu, izraisot kombinētās orālās kontracepcijas lielāku nevēlamo blakusefektu risku.

Darba mērķis: noskaidrot iespējamās kombinētās orālās kontracepcijas un citu ārstniecisko vielu iespējamās mijiedarbības, kas var izraisīt kombinētās orālās kontracepcijas neefektivitāti.

Darba uzdevumi:

1. Noskaidrot, kādi ir biežāk lietotie kombinētie orālie kontracepcijas līdzekļi un kādiem nolūkiem tie tiek lietoti;
2. Noskaidrot, cik daudz sieviešu lieto kombinēto orālo kontracepciju kopā ar citiem medikamentiem un/vai ārstnieciskajām tējām;
3. Noskaidrot, kādas medikamentu grupas visbiežāk tiek lietotas kombinētās orālās kontracepcijas lietošanas laikā;
4. Noskaidrot, kādas ir mijiedarbības iespējamās blakusiedarbības;
5. Noskaidrot, vai ir iestājusies grūtniecība iespējamās zāļu mijiedarbības dēļ.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Sievišķie dzimumhormoni

Hormoni veidojas iekšējās sekrēcijas dziedzeros. Ķermenī tie pārvietojas pa asinsrites sistēmu, mainot un regulējot orgānu darbību.

Sievišķie dzimumhormoni ir estrogēni un gestagēni. Šie dzimumhormoni nosaka sekundārās sievišķās dzimum pazīmes, olšūnas nobriešanu un ovulāciju, menstruācijas, auglību un grūtniecību. To sekrēciju regulē hipofīzes hormoni gonadotropīni – folikulu stimulējošais hormons (FSH), luteinizējošais hormons (LH) un prolaktīns, kura izdalīšanos kontrolē hipotalāma vielas jeb liberīni.

FSH veicina folikulu augšanu un nogatavošanos olnīcās, estrogēnu veidošanos, kuri veicina dzemdes gļotādas atjaunošanos un sabiezēšanu. LH sekmē estrogēna veidošanos, nobriedušā folikula plīšanu un ovulāciju, kā arī dzeltenā ķermeņa veidošanos. Grūtniecības gadījumā sekmē arī piena veidošanos piena dziedzeros.

Estrogēni nosaka dzemdes lielumu, endometrija jeb dzemdes gļotādas pārmaiņas, stimulē piena rašanos. Sievietes organismā ir trīs estrogēnu veidi:

- estradiols;
- estriols;
- estrons.

Gestagēni izdalās menstruālā cikla otrajā pusē, sagatavojot dzemdes sienu apaugļotai olšūnai. Sievietes organismā esošais gestagēns ir progesterons [Andrejeva, 2003].

## 1.2. Kombinētā orālā kontracepcija

Kombinētā orālā kontracepcija (KOK) satur gan estrogēnu, gan progestīnu. Visbiežāk lietotie sintētiskie estrogēni – etinilestradiols (EE), estradiols, estradiola valerāts vai mestranols, kas organismā metabolizējas par etinilestradiolu, un visbiežāk lietotos progestīnus pārstāv trīs grupas: 17-hidroksiprogesteroni un 19-nortestosterona atvasinājumi jeb 19-norsteroīdi un spirolaktona atvasinājumi [Vīberga, 2013]. Visbiežāk lietotie progestagēni ir noretisterons, levonorgestrels, desogestrels, drospirenons, gestodēns [Biksone, 2008].

### 1.2.1. Kombinētās orālās kontracepcijas iedalījums

KOK iedala pēc estrogēna un progestīna devām tabletēs. Izšķir:

- Vienfāzes KOK – satur konkrēta estrogēna un progestīna devu, kas netiek mainīta visa cikla laikā. Daži Latvijā pieejamie vienfāzes KOK ir „Regulon”, „Lindynette 20”, „Lindynette 30”, „Yarina”, „Belara”.
- Divfāzu KOK – estrogēna un progestīna deva cikla laikā tiek mainīta divas reizes, dzerot katrai dienai noteikto tableti ar noteikto devu. Divfāzu KOK hormoni pielāgoti dabiskajam sievietes hormonu ciklam. Latvijā pieejamais preparāts ir „Gracial”.
- Trīsfāzu KOK – viens no jaunākajiem KOK veidiem, kurā uzņemto hormonu daudzums mainās 3 reizes atbilstoši dabiskajam sievietes hormonu cikla fāzēm. Trīsfāzu KOK tabletes ir krāsainas, katrai fāzei sava krāsa un tās jādzer norādītajā secībā. Latvijā pieejamie preparāti ir „Triquilar”, „Tri-regol”, „Laurina”.
- Četrfāzu KOK – otrs jaunākais KOK veids. Hormonu devas cikla laikā mainās 4 reizes, tādējādi tuvinot uzņemto hormonu daudzumu reālajam sievietes ciklam. „Natazia” preparāts reģistrēts ASV, taču Eiropas Savienībā reģistrēts ar nosaukumu „Qlaira” un ir pieejams arī Latvijā [Brunton, 2007; Vīberga, 2006; Ndefo et al., 2010].

### 1.2.2. Vēsturiskais apskats

20. gadsimta 30-tajos gados eksperimenti ar dzīvniekiem pierādīja, ka progestagēns lielās devās spēj aizkavēt ovulāciju, tādējādi novēršot grūtniecību. 1951. gadā ķīmiķis Karls

Džerass (*Carl Djerassi*), izmantojot diaskorejas auga ekstraktu, sintezēja sintētisko progestagēnu – progestīnu -, kas turpmāk ļāva sievietēm kontrolēt grūtniecību.

20. gadsimta 50-tajos gados sievietei bija mazas iespējas paust savu viedokli, jebkāda kontracepcija bija tabu un nelegāla. Sievietes galvenais uzdevums bija būt labai sievai un dzemdēt bērnus. Lai apietu likumu, ārsti sievietēm kontracepcijas tabletes izrakstīja cikla regulēšanas nolūkos, nevis kā kontracepcijas līdzekli [Liao et Dollin, 2012].

1957. gadā neoficiāli tika apstiprināts kontracepcijas līdzeklis „Enovid 10” nekonceptīviem nolūkiem, bet jau 1960. gadā Pārtikas un zāļu administrācija (*Food and Drug Administration*) oficiāli apstiprināja jau izmantotās perorālās kontracepcijas tabletes „Enovid 10” arī kontracepcijas nolūkiem [Hardmann, 2005; Junod, 2013].

Pirmajā KOK attīstības posmā (1960 – 1978) bija progestīna un estrogēna lielo devu kombinēto preparātu etaps. Pirmās paaudzes līdzekļi bija „Infecundin”, „Bisecurin”, „Ovidon”, „Non-ovlon”. „Diane-35” arī pieder pie pirmās paaudzes, bet sastāvā gestagēnu aizstāj antiandrogēns ciproterona acetāts, kas ieteicams sievietēm ar pastiprinātu apmatojumu, pinnēm, taukainu sejas ādu. Lielās hormonu devas izraisīja bīstamus blakusefektus, tāpēc devas pakāpeniski samazināja.

Otrā attīstības posmā (1979-2001) KOK preparāti satur mazas devas. Biežāk lietotie preparāti bija „Rigevidon”, „Gravistat”, „Femovan”, „Femodene”, „Minulet”, „Stediril”, „Mercilon”, „Microgynon”, „Triaden”, „Cilest”, „Marvelon”, „Loette”, „Minisiston”, kuri tāpat kā iepriekšējās paaudzes preparāti bija vienfāzes.

Trešais attīstības posms sākās pēc 1985. gada, ko sauc par fāzu tablešu lietošanas laiku. Šajā periodā un arī mūsdienās tiek izstrādāti tādi preparāti, kuru lietošanas laikā mainās hormonu devas, tādējādi tuvinot uzņemto hormonu daudzumu īstajam sievietes hormonu ciklam. Biežāk lietotie vairākfāzu preparāti ir „Anteovin”, „Sequilar”, „Ovanon”, „Sinovula”, „Gracial”, „Oviol”, „Tri-regol”, „Trisiston”, „Tri-step”, „Trisequens”, „Triaklim”, „Trinordiol”, „Trikvilar” [Purviņš, Purviņa, 2011].

### **1.2.3. Darbības mehānisms**

Kombinētajai orālajai kontracepcijai ir kombinēts efekts, kas nozīmē to, ka tā darbojas uz hipotalāmu, hipofīzi, olnīcām, endometriju un dzemdes kaklu. Galvenais KOK darbības mehānisms ir aizkavēt ovulāciju [Vīberga, 2006].

KOK satur estrogēnu un progestagēnu. Estrogēns samazina FSH sekrēciju, nomācot folikula nobriešanu olnīcās. Progestagēna negatīvā atgriezeniskā saite samazina

gonadotropīn-atbrīvojošo hormonu izdalīšanās daudzumu no hipotalāma, tādējādi samazinot LH sekrēciju, kas aizkavē ovulāciju.

Progestagēna ietekmē samazinās ūdens daudzums cervikālā kanāla gļotās, tās sabiezina, apgrūtinot spermatozoīda iekļūšanu dzemdē. Izmaiņas notiek arī endometrijā. Endometrija dziedzeri kļūst atrofiski vai neaktīvi, un tāpēc tas nespēj uzņemt olšūnu gadījumā, ja ir notikusi apaugļošanās [Sondheimer, 2008].

#### **1.2.4. Lietošana un efektivitāte**

##### ***Efektivitāte***

Salīdzinot pētījumu rezultātus, ir pierādīts, ka KOK efektivitāte ir ļoti augsta. Precīzi ievērojot tablešu lietošanas nosacījumus, t.i., tabletes ieņemšana katru dienu noteiktā laikā ievērojot tablešu secību blisterī, grūtniecība pirmajā KOK lietošanas gadā iestājas aptuveni 0,2 – 0,3 % gadījumu, taču tabletes lietojot „tipiski” – katru reizi tās dzerot citā laikā, aizmirstot tabletes ieņemt – grūtniecības iestāšanās risks ir 3 – 8 % atkarībā no populācijas. KOK neefektivitāte parasti tiek saistīta ar „tipisko lietošanu”, pacientes aizmirst ieņemt tableti un rodas hormonu-brīvie intervāli, kas palielina grūtniecības iestāšanās risku [Audet et al., 2001].

KOK efektivitāti var ietekmēt arī pacientes svars un ķermeņa masas indekss (ĶMI). Pētījumi liecina, ka sievietēm, kurām ir palielināts ĶMI, KOK var zaudēt savu efektivitāti. Sievietēm, kuras sver vairāk par 70,5 kg, ieņemot KOK, kas satur mazāk aktīvo vielu par 50 µg, bija par 2.6 reizēm lielāks tablešu neveiksmes risks, nekā sievietēm, kurām ir mazāks ķermeņa svars. Tablešu neveiksmes risks palielinās 4,6 reizes, ja sieviete lieto KOK, kura aktīvās vielas satur mazāk par 35 µg [Shoupe, 2006].

*Dinger et. al.* savā pētījumā, kurā apkopoja KOK neveiksmes riskus atkarībā no sieviešu svara, ĶMI, vecuma un citiem sieviešu ieradumiem, secināja, ka lielākais neveiksmes risks saistās ar „tipisku” lietošanu, parasti tiek aizmirsts ieņemt tableti. Pētījuma rezultāti uzrādīja nelielu un nenozīmīgu vecuma un svara ietekmi uz KOK darbību [Dinger et. al., 2009].

##### ***Lietošana***

KOK pasargā no grūtniecības gan tablešu lietošanas dienās, gan tad, kad seko 7 dienu pārtraukums. Pirmajā lietošanas mēnesī iedarbība vēl var nebūt droša, tāpēc ieteicama papildu kontracepcija, piemēram, ar barjermetodēm [Biksone, 2008].

Vairākums preparātu jāsāk lietot cikla pirmajā dienā, t.i., menstruāciju pirmajā dienā. Dažus preparātus jāsāk lietot cikla 5 dienā. Informāciju, kad un kā KOK jāsāk lietot, pacientes iegūst zāļu lietošanas instrukcijā. Tabletes jāieņem katru dienu vienā un tajā pašā laikā, turpinot lietošanu 21 dienu bez pārtraukuma, pēc tam seko 7 dienu pārtraukums, kura laikā parādās menstruācijām līdzīga asiņošana [Vīberga, 2006].

Ja kāda tablete nav laikus ieņemta, tad tas jāizdara ne vēlāk kā 12 stundu laikā, lai saglabātos lietošanas drošums. Ja ir pagājušas vairāk kā 12 stundas, kopš tablete nav ieņemta, tad nākamās 7 dienas ieteicams izmantot kādu citu kontracepcijas metodi. Tabletes turpina lietot kā parasti [Hatcher, 2007].

Ārsti pacientēm iesaka papildus lietot laktobaciļus saturošus intīmās higiēnas līdzekļus, jo ir palielināts maksts infekciju risks, piemēram, kandidozes risks.

KOK lietošanas laikā pacientēm pārmērīga sauļošanās var izraisīt plankumainas pigmentācijas pārmaiņas uz ķermeņa, brūnganus plankumus uz sejas, tāpēc nevajadzētu apmeklēt solāriju un uzturēties saulē jālieto aizsargkrēms [Biksone, 2008].

KOK nekādā gadījumā nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- Grūtniecība vai zīdaiņa barošana ar krūti;
- Tromboembolisms;
- Krūšu vai dzimumorgānu karcinoma;
- Nenoskaidrota vagināla asiņošana;
- Išēmiska sirds slimība;
- Hipertensija;
- Mīgrēna ar auru;
- Otokleroze;
- Novērots palielināts risks saslimt ar arteriālām slimībām;
- Estrogēnatkarīgie audzēji [Ritter et al., 2008].

### **1.2.5. Kombinētās orālās kontracepcijas izraisītie efekti**

#### ***Blakusefekti***

KOK blakusparādības lielākoties atkarīgas no estrogēna vai progesterīna pārāk lielām devām, kā arī no androgēnu pārmērības.

Visbiežāk sastopamie blakusefekti:

- Depresija, nogurums, nervozitāte, nespēks;
- Akne, izsitumi;

- Samazināts libido;
- Krūšu piebriedums, velkošas sāpes vēdera lejas daļā;
- Palielināta ēstgriba un ķermeņa masas pieaugums.

Ja pacientei 3 mēnešu laikā parādās blakusefekti, par to jāziņo ārstam un jāmaina preparāts līdz tiek atrasts vispiemērotākais sievietes organismam, tādējādi izvairoties no blakusparādībām [Biksone, 2008].

Ļoti reti novērojami šādi blakusefekti:

- Tromboembolisms;
- Miokarda infarkts;
- Insults.

Tromboembolisma gadījumā pacientēm, kas lieto KOK, var notikt izmaiņas recēšanas faktoros. KOK ietekmē var paaugstināties recēšanas faktoru un fibrinogēna koncentrācija, kas var palielināt risku saslimt ar tromboembolismu. Ja paciente ir tromboembolijas riska grupā, ieteicams izvēlēties EE nesaturošu hormonālo kontracepciju. [Trenor et al., 2011]. Sievietēm, kuras lieto 3. paaudzes KOK, risks saslimt ar tromboembolismu ir 1,5 – 2,7 %, bet lietojot 2. paaudzes levonogrestrelu saturošu KOK risks palielinās līdz 4,8 – 9,4 %, tas nozīmē, 17 – 30 sievietēm no 10 000 attīstītos tromboembolija [Leblancs et Laws, 1999]. Mirstība no tromboembolijas ir zema, ~3% no visiem gadījumiem. 4 nāves gadījumus no 1000 000 sievietēm var novērst mainot KOK preparātus, līdz tiek atrast sievietei vispiemērotākais. Risks ir neliels, tomēr pirms paciente izvēlas KOK, vajadzētu apsvērt, kuru turpmāk lietot [Kemmeren et al., 2001].

Miokarda infarkts un insults mūsdienās tiek novērots ļoti reti, jo KOK tiek izmantotas zemas EE un progesterona devas, kas līdzinās īstajam hormonu līmenim sievietes organismā. Parasti ir novēroti arī citi riska faktori, kas var izraisīt šos blakusefektus, piemēram, smēķēšana, ateroskleroze, hipertensija [Petitti, 2003].

### ***Vēlamie efekti***

KOK neizraksta tikai kontraceptīviem nolūkiem, jo tiem ir arī citi labvēlīgi efekti, kas palīdz novērst dažādas slimības. Visbiežākie iemesli, kāpēc ārsts pacientēm izraksta KOK, ir aknes ārstēšanai, hormonu disbalansa novēršanai, menstruālā cikla sakārtošanai, lai tas kļūtu regulārs, bez sāpēm un liela asins zuduma, kā arī olnīcu cistas ārstēšanai. KOK labvēlīgā ietekme ir pierādīta šādos gadījumos:

- Dismenoreja;
- Menstruālās asiņošanas traucējumi;

- Akne;
- Olnīcu cistas;
- Mioma;
- Olnīcu vēzis;
- Endometrija vēzis;
- Endometrioze;
- Menstruālā migrēna;
- Astma;
- Multiplā skleroze [Schindler, 2013].

KOK palielina estrogēnu līmeni un samazina brīvā testosterona un androgēnu līmeni, tāpēc tā palīdz samazināt aknes izpausmes un izārstēt to pavisam. Vispiemērotākie ir preparāti, kas satur 20-35 µg EE un mainīgu noretindrona vai 3mg drospirenonu devu [Sondhaimer, 2008].

Regulāri un ilgstoši lietojot KOK, būtiski samazinās olnīcu vēža risks. Olnīcu vēža risks samazinās, jo tiek nomākta ovulācija, kas samazina olnīcu epitēlija traumas un ir nemainīgi zems FSH un LH līmenis, kas palīdz pasargāt olnīcu epitēliju. Kā iepriekš novērtos, olnīcu vēzis rodas tieši virsējos epitēlija audos. Risks samazinās, ja KOK lieto vismaz 6 mēnešus, taču 80% riska samazinājums novērojams tikai pēc 10 gadu lietošanas. Pēc katra nākošā KOK lietošanas gada, risks samazinās par 6% [Schindler, 2013.].

Ir pierādīts, ka starp KOK lietotājām par 50% samazinās endometrija vēža risks. Protektīvais efekts sākas pēc 5 gadu KOK lietošanas, sasniedzot 75% riska samazinājumu pēc 10 gadu tablešu lietošanas, neatkarīgi no tā, kādu devu un veida KOK tabletes lietotas. [Cibula et al., 2010].

### **1.3. Medikamentu un kombinētās orālās kontracepcijas mijiedarbība**

KOK primāri tiek metabolizēta ar aknu enzīma citohroma P450 (CYP450) palīdzību. CYP450 aktivitāte starp populācijām var atšķirties.

Lietojo KOK, svarīgi atcerēties, ka lielākā daļa medikamentu arī tiek metabolizēti ar CYP450 enzīmu palīdzību, un mijiedarbības rezultātā var tik izmanīta aktīvo vielu koncentrācija, pavājinot vai tieši pretēji palielinot lietoto preparātu darbību [Bibi, 2014].

### **1.3.1. Medikamenti, kas pavājina kombinētās orālās kontracepcijas darbību**

#### ***Antibiotiskie līdzekļi, kas nav enzīmu inducētāji***

KOK darbību ievērojami samazina antibiotiskie (AB) līdzekļi, kas nav enzīmu inducētāji, ja tos lieto neilgi un lielās devās. Visbiežāk tie ir plaša spektra AB līdzekļi, piemēram, amoksicilīns un tetraciklīns. Plaša spektra antibiotiskie līdzekļi izmaina baktēriju mikrofloru, palielinot vēdera izeju, tādējādi ātrāk izvadot EE no organisma. Rezultātā ir samazināta EE plazmas koncentrācija, kas nespēj nodrošināt vēlamo terapeitisko efektu. Preparātu mijiedarbības rezultātā var rasties nevēlama grūtniecība, kā arī disfunkcionāla asiņošana menstruālā cikla laikā. Antibiotisko līdzekļu lietošanas laikā un 7 dienas pēc kursa beigšanas ieteicama papildu kontracepcija [Biksone, 2008; Ritter et al., 2008].

Pastāv iespēja, ka AB līdzekļi samazina resnās zarnas baktēriju kolonijas, tādējādi samazinot enterohepatisko cirkulāciju, kas samazina EE darbību, tomēr šādu teoriju pašlaik nav iespējams pierādīt. Pētījumā, kurā piedalījās 356 sievietes, kuras lietoja plaša spektra AB līdzekļus, 5 tika konstatēta grūtniecība, kas varētu būt saistīta ar AB līdzekļiem, kas nav enzīmu inducētāji, lietošanu [CFU, 2012].

#### ***Antibiotiskie līdzekļi, kas ir enzīmu inducētāji***

Vienīgie AB līdzekļi, kas inducē enzīmus, ir rifampicīn-līdzīgie AB līdzekļi – rifampicīns un rifabutīns [CFU, 2012]. Rifampicīn-līdzīgie AB līdzekļi palielina aknu enzīma CYP450 darbību, palielinot un paātrinot hormonu metabolismu, tādējādi EE un progesterona biopieejamība samazinās, tie var neiedarboties [Stanczyk, 2013].

Farmakokinētikas pētījumā tika novēroti rifampicīna un rifabutīna efekti uz KOK. Tika novērots, ka rifabutīns par 35% samazina EE laukumu zem līknes (AUC) un par 17% progesterona AUC, savukārt rifampicīna iedarbība uz EE ir ievērojami lielāka – tika novērots 63% AUC samazinājums EE, bet progesteronam 55% AUC samazinājums [Rhoda, 2009].

Ja sievietēm jālieto AB līdzekļi, kas inducē enzīmus, tad parasti iesaka pāriet uz tikai progesteronu saturošiem kontraceptīvajiem līdzekļiem, jo ievērojama mijiedarbība un nevēlamas grūtniecības risks nav novērots. Ja sieviete vēlas turpināt KOK, tad jāizvēlas tādas tabletes, kuru EE saturs ir vismaz 50 µg un papildus ieteicams izmantot vēl kādu kontracepcijas metodi [DFU, 2012].

### ***Asinszāles preparāti***

Divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) drogas plaši lieto, lai ārstētu depresiju. Veicot pētījumu, tikai secināts, ka lietojot zāles ar placebo efektu un zāles ar asinszāles efektu, lielāks antidepresanta efekts tomēr bija asinszāles preparātam [Rapaport et al., 2011]. Lietojot asinszāli kopā ar pasifloras auga ekstraktu, antidepresanta iedarbība palielinās. Tiek novērots singērisms [Fiebich et al., 2011].

Pētījumi ir apstiprinājuši, ka divšķautņu asinszāle inducē CYP450 enzīmus, tādējādi samazinot KOK efektu. Tiek samazināta KOK plazmas koncentrācija asinīs un paātrināts tās metabolisms [Fogle et al., 2006].

Padziļinātā pētījumā atklāja, ka divšķautņu asinszāles preparāti, salīdzinot ar kontroles grupu, KOK farmakokinētiskos rādītājus samazināja par 13-15%. Vairākām pētījuma dalībniecēm novēroja periodisku, neizskaidrotu asiņošanu cikla laikā, kad tika lietoti divšķautņu asinszāles preparāti kopā ar KOK. Savukārt vienai dalībniecei novēroja ovulāciju, kurai KOK lietošanas laikā nevajadzētu notikt. Tā kā divšķautņu asinszāles un KOK mijiedarbības rezultātā samazinās KOK farmakokinētiskie rādītāji un ir minimāls ovulācijas risks, ir iespējams palikt stāvoklī. Sievietēm, kuras vienlaicīgi lieto KOK un divšķautņu asinszāles preparātu, ieteicams izmantot papildus kontracepciju [Murphy et al., 2005].

### ***Antiretrovirālie (ARV) līdzekļi***

ARV ir proteāzes inhibitori, kas inducē CYP450. ARV terapiju parasti pielieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) gadījumos. Daži ARV medikamenti, kas ietekmē KOK:

- Ritonavirs;
- Atazanavirs;
- Sakvinavirs;
- Raltegravirs.

KOK un ARV līdzekļu mijiedarbības rezultātā var novērot EE un progesterona plazmas koncentrācijas samazināšanos par 40%. ARV terapijas laikā ieteicams lietot papildu kontracepciju vai lietot KOK ar augstākām EE devām (vismaz 30 µg), lai organismā tiktu uzturēta terapeitiskā KOK deva [Robinson et al., 2012; CFU, 2012].

### *Citi medikamenti*

Kontraceptīvo efektu izteikti pavājina holerētiķi, laksatīvi un aktivēto ogli saturoši preparāti. Šie preparāti var ietekmēt KOK absorbciju. Medikamenti, kas izraisa vemšanu vai caureju, spēj pavājināt KOK efektu, jo aktīvās vielas var nepaspēt pilnībā uzsūkties. Līdzekļi epilepsijas ārstēšanai var izraisīt disfunkcionālu asiņošanu un samazināt KOK efektivitāti. Pacientēm ar epilepsiju ieteicama KOK ar lielāku EE devu [Biksone, 2008; CFU, 2012].

### **1.3.2. Medikamenti, kuri pastiprina kombinētās orālās kontracepcijas darbību**

Medikamenti (1.3.1. tabula), kas var palielināt KOK hormonu plazmas koncentrāciju asinīs, darbojas kā enzīmu inhibitori. Nevēlamas grūtniecības risks nav novērots, taču var palielināties citi nevēlamie KOK blakusefekti. Sieviete pašai jāseko līdzi visām izmaiņām organismā un vajadzības gadījumā jāmaina kontracepcijas metode [CFU, 2012].

*1.1. tabula.*

Medikamenti, kas pastiprina KOK darbību [CFU, 2012]

<b>Medikamenta tips</b>	<b>Medikaments</b>	<b>Klīniskā nozīme</b>
Antibakteriālie	Eritromicīns	Novērots, ka var palielināt EE un progesterona līmeni asinīs.
Pretsēņu	Flukonazols Itrakonazols Ketokonazols Vorikonazols	Novērots, ka var palielināt EE un progesterona līmeni asinīs. Pētījumos sievietēm novērota disfunkcionāla asiņošana.
Immunosupresanti	Takrolims	Teorētiski inhibē estrogēnu un progesteronu metabolismu, palielinot to līmeni asinīs. Klīniskā nozīme nav novērota. Mijiedarbības pētījumi turpinās.
Ne-steroīdie pretiekaismu līdzekļi	Etorikoksibs	Etorikoksibs, ja deva ir >60mg, par 40% palielina EE koncentrāciju. Liela iespēja, ka izpaudīsies nevēlamie KOK blakusefekti.
Statīni	Atorvastatīns Rosuvastatīns	Minimāls risks, ka EE koncentrācija var palielināties.

### **1.3.3. Citas medikamentu un KOK mijiedarbības**

Estrogēni var ierosināt folijskābes uzsūkšanās traucējumus, kas var izraisīt folijskābes deficītu, kas izpaužas kā progresējošs nogurums, vājums, bālums, elpas trūkums un aizkaitināmība.

Lietojot vienlaikus ar KOK, dažu antidepresantu un neiroleptisko līdzekļu iedarbība var pavājināties, bet šo preparātu izraisītās toksiskās reakcijas var pastiprināties [Biksone, 2008].

KOK lietošanas laikā var mazināties orālo pret diabēta līdzekļu darbība, taču ievērojams orālo pret diabēta līdzekļu plazmas koncentrācijas samazinājums nav novērots. Tas nozīmē, ka ir minimāls risks, ka orālie pret diabēta līdzekļi var neiedarboties. Diabēta pacientēm, kas lieto KOK, ir novērota insulīnēmija, kas nozīmē, ka asinīs ir paaugstināts insulīna līmenis [Gourdy, 2013].

## 2. MATERIĀLI UN METODEDES

### 2.1 Aptaujas datu iegūšana

Aptauja tika sastādīta izmantojot *Google docs* pakalpojumu, kas piedāvā izveidot veidlapu, kurā var sastādīt aptaujas jautājumus ar iespējamiem atbilžu variantiem un dalīties ar to interneta vidē. Aptauja „Medikamenti un KOK” tika publicēta internetā sieviešu forumā – [www.cosmo.lv/forums](http://www.cosmo.lv/forums), atbildes tika pieņemtas laika periodā no 2014. gada 10. aprīļa līdz 2014. gada 20. aprīlim. Tika uzdoti 12 jautājumi par KOK lietošanas paradumiem sieviešu vidū un aptaujātas 208 respondentes vecumā no 16 – 45 gadiem.

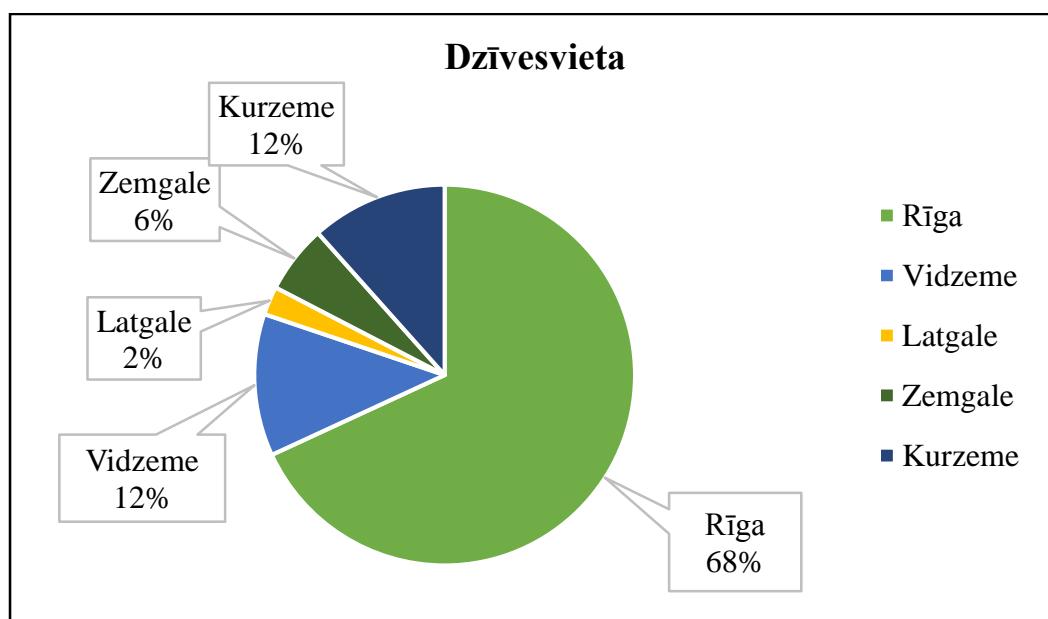
### 2.2. Aptaujas datu apstrāde

Aptaujas dati tika analizēti un apkopoti datu apstrādes programmā MS Office Excel 2013.

### 3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

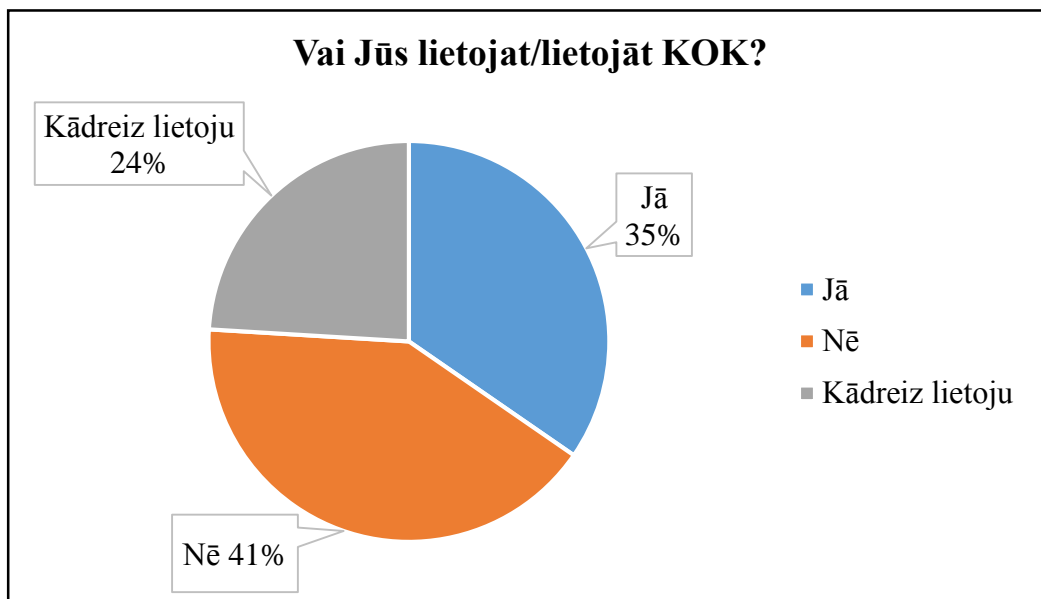
Pētījumā piedalījās 208 sievietes no 16 līdz 45 gadiem. Uz pirmajiem 3 aptaujas anketas jautājumiem atbildēja visas respondentes, taču uz pārējiem jautājumiem atbildes sniedza tikai tās sievietes, kas lieto vai kādreiz ir lietojušas KOK.

Iegūstot vispārēju informāciju par dzīvesvietu un kombinētās orālās kontracepcijas lietošanu, tika atklāts, ka lielākā daļa sieviešu, kas piedalījās aptaujā, jeb 68% dzīvo Rīgā. Pēc autores domām, Rīga ir visvairāk pārstāvētais reģions, jo lielākā daļa KOK lietotājas ir studentu vecumā, un Rīgā ir visplašākās iespējas studēt, kā arī pēc Centrālās statistikas pārvaldes datiem Rīgā tiek nodrošinātas plašākas un labāk apmaksātas darba iespējas nekā citos reģionos [CSP, 2014]. Kurzemes un Vidzemes reģionā dzīvo 24%, Zemgalē – 6%, bet Latgalē tikai 2% no visām respondentēm. Tā kā pētījumā tika izmantota interneta aptauja, tā ir pieejama visā pasaulē. Vienas no 208 dalībniecēm pašreizējā dzīvesvietas ir Zviedrija, kas nav norādīts 3.1. attēlā, jo atbilde kopsummā sastādītu tikai 0,5%.



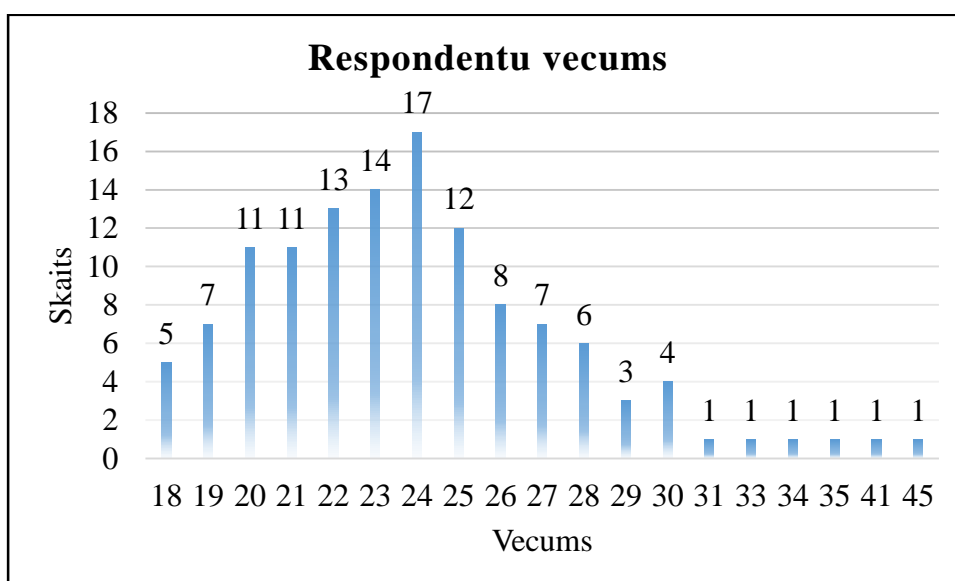
#### 3.1. attēls. Dzīvesvieta

No visām aptaujātajām dalībniecēm 41% nelieto un nekad nav lietojušas KOK, 35% pašreiz lieto KOK, bet 24% - kādreiz lietoja KOK. No 208 aptaujas dalībniecēm KOK lieto vai ir lietojušas 124 sievietes. Turpmāk pētījumā rezultāti tiks analizēti ņemto vērā 124 sieviešu aptaujas anketas atbildes.



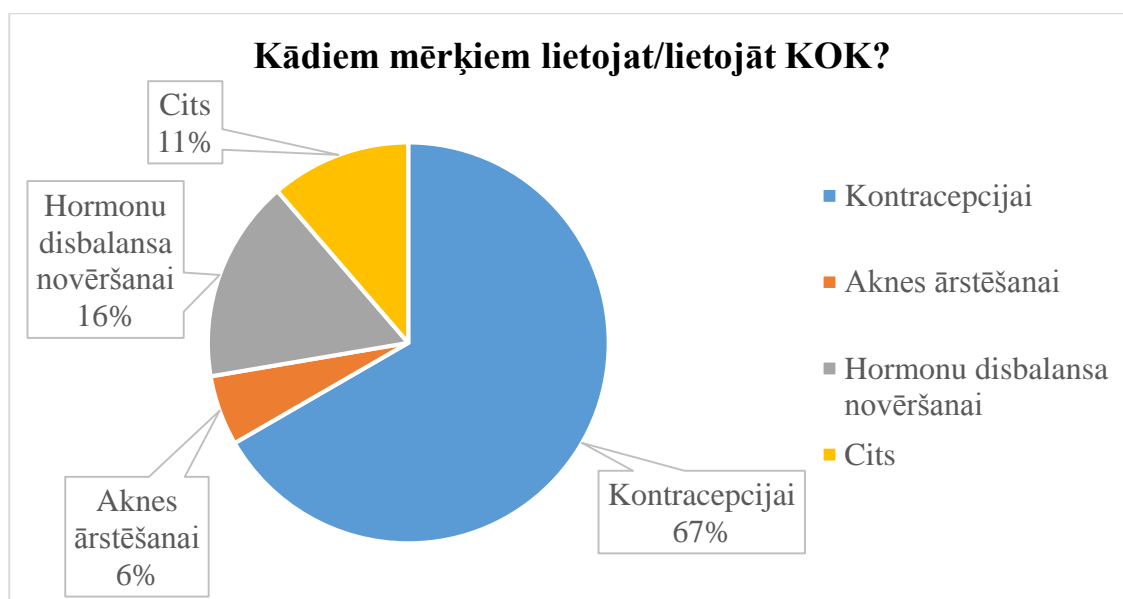
### 3.2. attēls. KOK lietošana

Analizējot vecumu starp KOK lietotājām un tām, kas kādreiz ir lietojušas KOK, visvairāk KOK lietotāju ir vecumā no 20 līdz 30 gadiem, pēc 30 lietotāju skaits krietni samazinās. Būtisks KOK lietošanas pieaugums ir vecumā no 22 līdz 25 gadiem. To varētu skaidrot ar to, ka šajā vecumā sievietēm jau ir pastāvīgi partneri, līdz ar to ir nepieciešama efektīva, droša un ērta kontracepcija. Pēc *Burrows et al.* domām, sievietes reproduktīvajā vecumā izvēlas tieši šo metodi, jo viņām ir kontrole pār to, atšķirībā, piemēram, no vīriešu prezervatīviem [Burrows et al., 2012].



### 3.3. attēls. Respondentu vecums, kuras lieto vai ir lietojušas KOK

67% no aptaujātajām dalībniecēm KOK izmanto kontracepcijas nolūkos, 16% - hormonu disbalansa novēršanai, 6% - aknes ārstēšanai, bet 11% no aptaujātajām dalībniecēm KOK izmanto citiem nolūkiem. Sievietes, kas atzīmēja atbildi „cits”, visbiežāk KOK izmanto vairākiem mērķiem vienlaicīgi – gan kontracepcijai, gan aknes ārstēšanai. Otrs visbiežākais KOK lietošanas nolūks bija sāpīgu mēnešreižu novēršana. KOK tiek lietota arī, lai ārstētu olnīcu cistas un endometriozi.



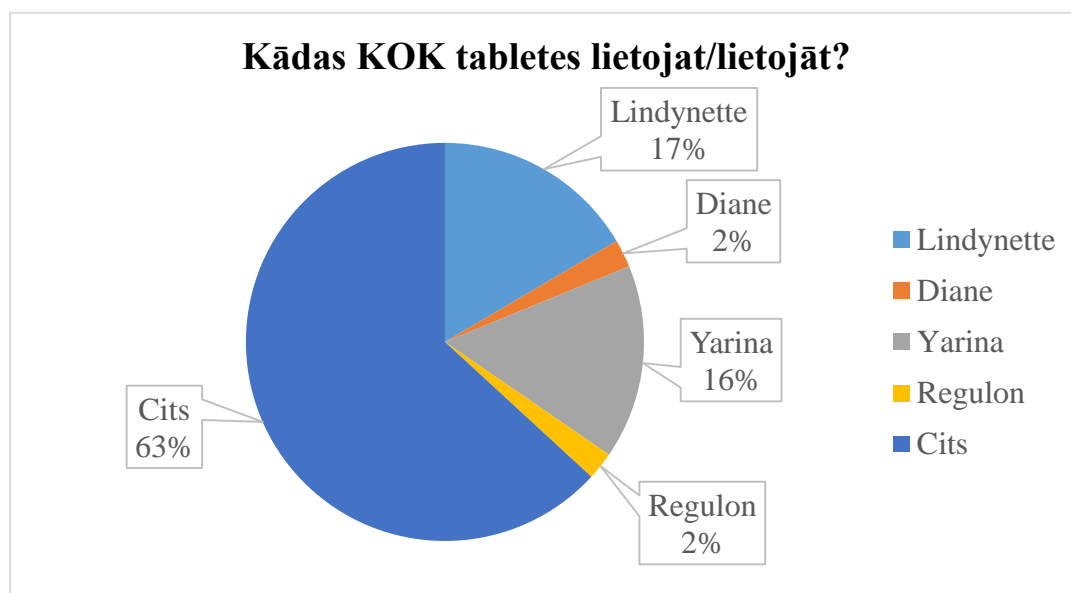
### 3.4. attēls. KOK lietošanas mērķi

Sievietes, kuras atzīmēja kādu no dotajiem atbilžu variantiem (skat. 3.4 att.), ir lietojušas tikai vienu brenda tabletes. Aptaujāto sieviešu vidū no dotajiem variantiem, populārākas KOK tabletes bija „Yarina” un „Lindynette”, attiecīgi 16% un 17%. „Diane” un „Regulon” tikai 4% no visām aptaujātajām sievietēm. Sievietes, kas atzīmēja variantu „cits”, KOK lietošanas laikā ir lietojušas vairāku brendu tabletes vai citas, kuras nebija minētas atbilžu sarakstā. Populārākā KOK bija „Yasminelle”, „Yaz!”, „Novynette”, „Belara”, „Mycrogynon 30”, „Daylette”, „Jeanine” un „Harmonet”. Apkopojot šos datus, autore secināja, ka Latvijā populārākie ir vienfāzes preparāti, kas satur noteiktu EE un progesterona devu visu KOK lietošanas laiku. Mazāk populāri ir vairākfāžu preparāti, piemēram, „Tri-regol”, „Gracial” un „Qlaira”. Šos preparātus lieto vai ir lietojušas tikai 10 no visām 123

sievietēm, kas lieto vai ir lietojušas KOK. To var skaidrot ar to, ka šie preparāti Latvijā ir jauni un Latvijā ir pieejami tikai 5 vairākfāzu preparāti.

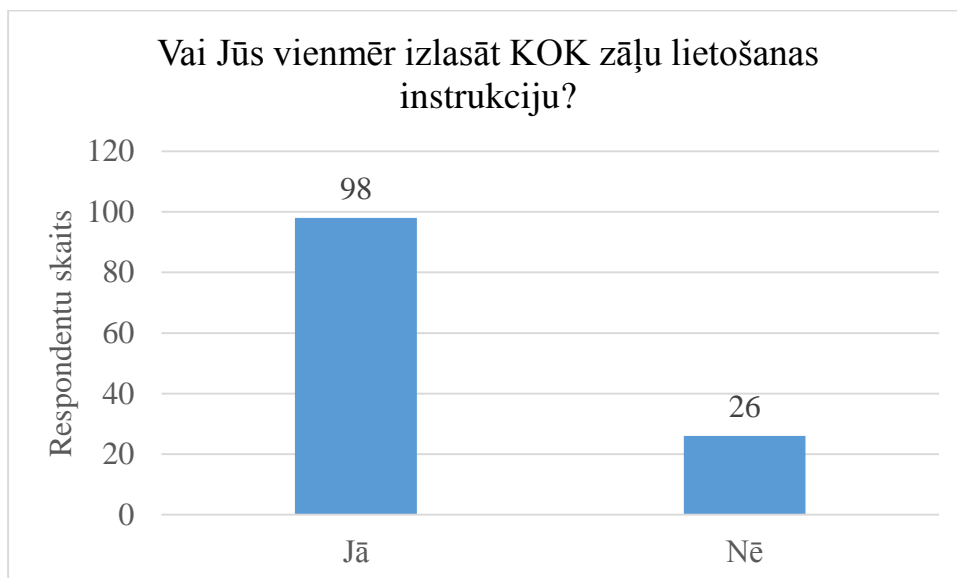
Viena atbilde netika ņemta vērā, jo kā KOK tika minēts tikai progesteronu saturošs preparāts.

Salīdzinot aptaujas anketas rezultātus par populārākajiem KOK līdzekļiem ar KOK līdzekļu apriti aptiekās, rezultāti ir līdzīgi, jo populārākie KOK ir „Yasminelle” un „Lindynette”. „Yasminelle” ir vispopulārākais izrakstītais KOK medikaments, jo tam ir vismazāk novērojama sievietēm tik nepieņemamā blakusparādība – svara pieaugums -, kā arī tas ir visplašāk reklamētais līdzeklis [Ozoliņa, 2012].



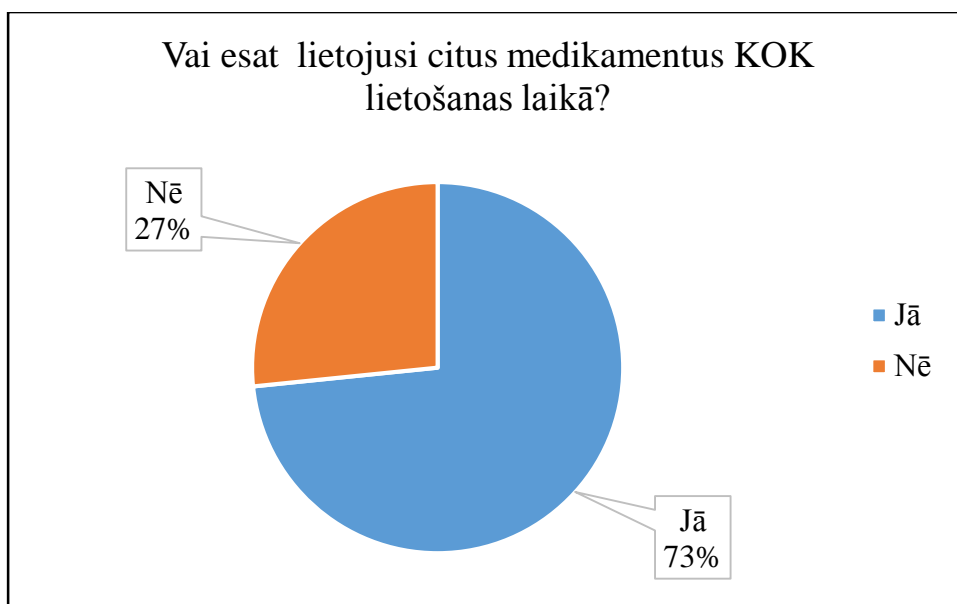
### 3.5. attēls. Populārākie KOK līdzekļi starp aptaujas dalībniecēm

Zāļu lietošanas instrukcija (ZLI) satur pacientam svarīgu informāciju par zāļu lietošanu, blakusefektiem, indikācijām un kontrindikācijām. KOK gadījumā ZLI satur arī informāciju par mijiedarbībām ar citiem medikamentiem, tāpēc pacientei, pirms sākt lietot KOK, ir svarīgi izlasīt ZLI, lai izvairītos no iespējamām mijiedarbībām, nevēlamas grūtniecības vai nepieciešamības gadījumā mainīt kontracepcijas veidu. Jautājumā par zāļu instrukcijas izlasīšanu pirms zāļu lietošanas 98 sievietes atbildēja, ka vienmēr izlasa ZLI, bet 26 sievietes atzina, ka nelasa ZLI.



### 3.6. attēls. Zāļu lietošanas instrukcijas lasīšanas paradumi

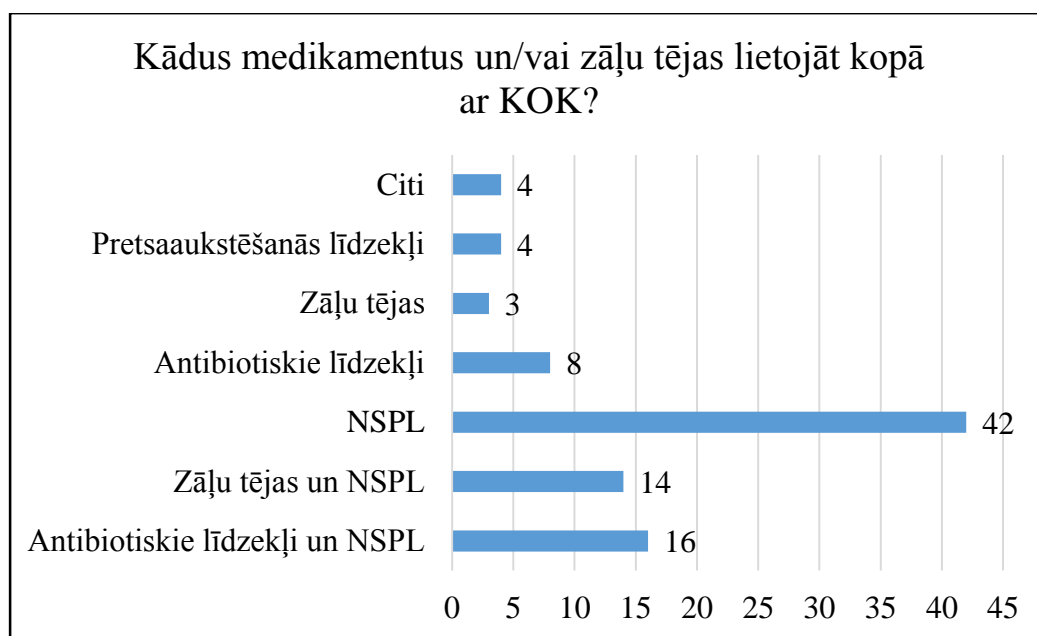
91 sieviete jeb 73% no aptaujātajām sievietēm, kas lieto KOK, regulāri lieto arī citus medikamentus un zāļu tējas. 33 sievietes jeb 27% atbildēja, ka nekad nav lietojušas citus medikamentus un zāļu tējas kopā ar KOK. Analizējot datus par medikamentu lietošanu un blakusparādībām, tika izmantotas tās sieviešu atbildes, kuras lieto kādus citus medikamentus kopā ar KOK.



### 3.7. attēls. Citu medikamentu lietošana kopā ar KOK

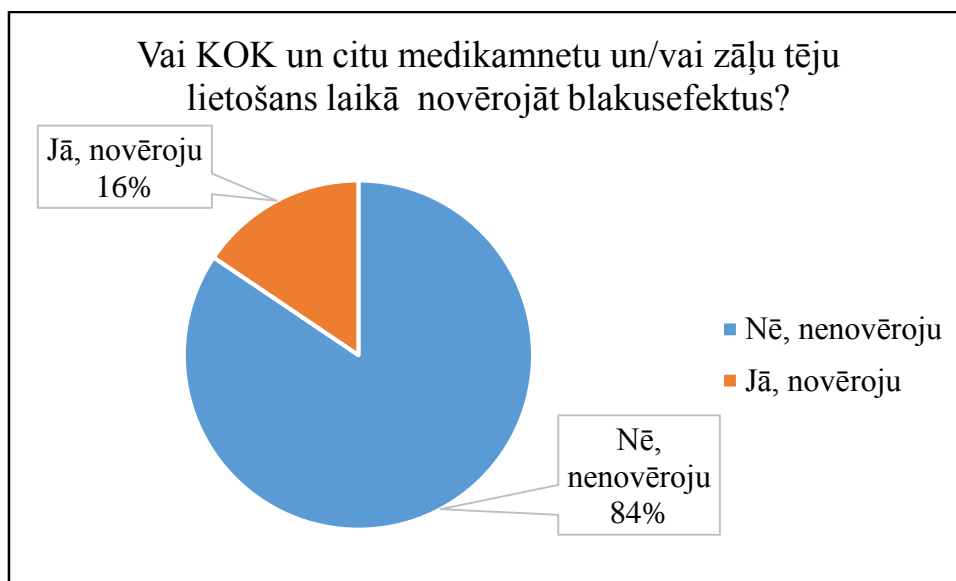
Jautājums par medikamentu un/vai zāļu tēju lietošanu bija atvērta tipa. Atbildes tika sašķirotas un apkopotas pēc to kopīgajām pazīmēm. Rezultātā autore izdalīja vairākas kategorijas, kuras var redzēt 3.8 attēlā.

Aptaujājot sievietes par medikamentiem, kuri tiek lietoti arī KOK lietošanas laikā, lielākā daļa jeb 42 aptaujātās dalībnieces atbildēja, ka lieto tikai ne-steroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL). Visbiežākais NSPL lietošanas iemesls bija galvassāpes, bet populārākais NSPL KOK lietotāju vidū ir „Ibuprofēns”. 16 sievietes ir lietojušas NSPL un antibiotiskus līdzekļus KOK lietošanas laikā, bet 8 sievietes ir lietojušas tikai antibiotiskus līdzekļus. Konkrēti antibiotiskie līdzekļi netika minēti, taču biežākās indikācijas bija urīnceļu un augšējo elpceļu infekcijas. 14 sievietes ir lietojušas NSPL un zāļu tējas KOK lietošanas laikā, bet 3 sievietes lieto tikai zāļu tējas un nelieto nekādus citus medikamentus. 2 gadījumos sievietes bija dzērušas arī asinszāles tēju, taču pārējos gadījumos tika dzerta piparmētru tēja vai tēju maisījumi veselības uzlabošanai, piemēram, bronhu tēja, tēja asinsvadu uzlabošanai, tēja labākam miegam un imunitāti uzlabojošās tējas. 4 gadījumos KOK lietošanas laikā tika lietoti pretsaaukstēšanās medikamenti. Pārējās 4 sievietes KOK lietošanas laikā lieto dažādus medikamentus, zāļu tējas un uztura bagātinātājus. Viena no viņām ir pārcietusi smagu operāciju pilnajā narkozē, sāpju remdēšanai tika dots morfijs.



### 3.8. attēls. Visvairāk lietotās medikamentu grupas KOK lietošanas laikā

Apkopojot datus par novērotajiem blakusefektiem, 76 sievietes jeb 84% nenovēroja nekādus simptomus, bet 14 sievietes novēroja blakusefektus.



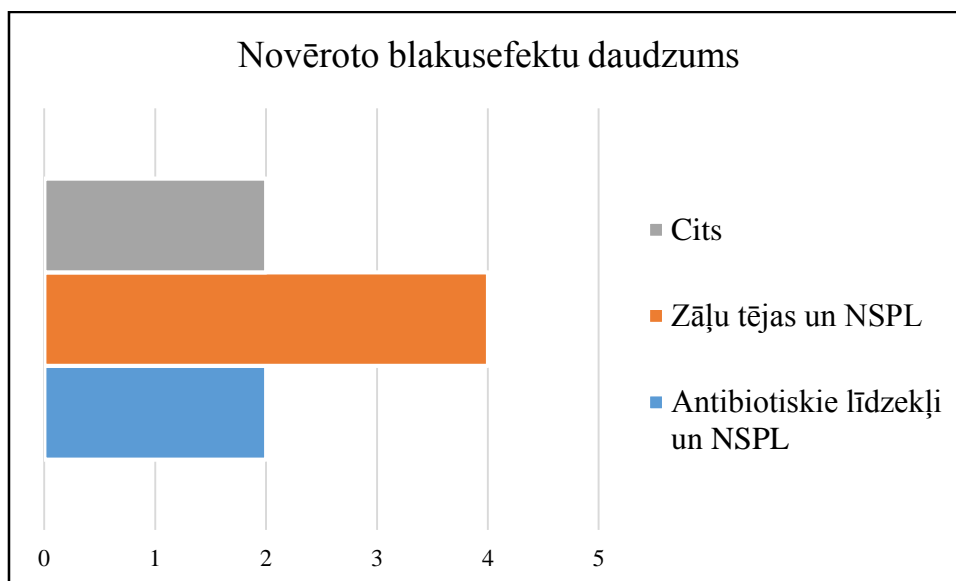
### 3.9. *attēls.* KOK un citu medikamentu un/vai zāļu tēju lietošanas laikā novērotie blakusefekti

Analizējot jautājumu par blakus iedarbībām, autore atbildes sagrupēja, saistot tās ar lietotajām medikamentu un/vai zāļu tēju kombinācijām. Analizējot medikamentu iespējamo mijiedarbību ar KOK, tika analizētas to 14 sieviešu atbildes, kuras lieto medikamentus un/vai zāļu tējas kopā ar KOK un novēroja blakusefektus.

6 atbildes netika ņemtas vērā, jo tās atbilst tieši KOK izraisītajiem blakusefektiem un nebija lietotas 1.1. tabulā minētās medikamentu grupas. Minētie blakusefekti bija:

- Krūšu piebriedums;
- Ķermeņa masas pieaugums;
- Samazināts libido;
- Nogurums un nervozitāte.

8 sievietes minēja specifiskākus blakusefektus - neizskaidrotu asiņošanu no dzimumceļiem - un netika novērots cita medikamenta efekts.



**3.10. attēls.** Novēroto blakusefektu daudzums noteiktās medikamentu grupās

1 no 8 sievietēm nejuta lietotā medikamenta efektu un kopā ar KOK ir lietojusi dažādus medikamentus, tai skaitā antidepresantus. Tā kā sieviete nebija minējusi, kura medikamenta iedarbība nebija novērota, ir grūti spriest vai tas ir bijis tieši KOK un citu medikamentu mijiedarbības rezultātā, bet *D'Arcy* savā pētījumā ir minējis, ka antidepresantu gadījumā KOK var darboties kā enzīmu inducētāji, tādējādi samazinot antidepresantu iedarbību. Otrā gadījumā, kad sieviete atzīmēja atbildi „cits”, sieviete bija pārcietusi smagu operāciju pilnajā narkozē un pēc tam tika lietoti spēcīgi pretsāpju medikamenti, arī morfijs. Šajā gadījumā sieviete novēroja neizskaidrotu asiņošanu no dzimumceļiem, kas, iespējams, saistīta ar pārciesto operāciju un pēc tam lietotajiem pretsāpju medikamentiem.

6 no 8 sievietēm, kā blakusefektu minēja neizskaidrotu asiņošanu no dzimumceļiem laikā, kad lietoja AB līdzekļus un zāļu tējas vai NSPL un zāļu tējas kopā ar KOK. *Ritter et al.* un *Murphy et al.* savās zinātniskajās publikācijās apraksta antibiotiku un divšķautņu asinszāles ietekmi uz KOK. Abās publikācijās kā blakusefektu sievietēm, kas lieto KOK kopā ar antibiotiskajiem līdzekļiem vai divšķautņu asinszāli, min neizskaidrotu asiņošanu, kas ir novērota arī šajā pētījumā gadījumos, kad sieviete ir lietojusi antibiotiskos līdzekļu un zāļu tējas vai NSPL un zāļu tējas kopā ar KOK. No aptaujā iegūtajiem datiem par gadījumiem, kad sievietes lietoja KOK kopā ar NSPL un zāļu tējām, 2 gadījumos tika lietota tīra divšķautņu asinszāles tēja, bet 2 gadījumos tika lietoti tēju maisījumi asinsrites uzlabošanai, kuros varētu būt arī divšķautņu asinszāles drogas, jo divšķautņu asinszālē esošie

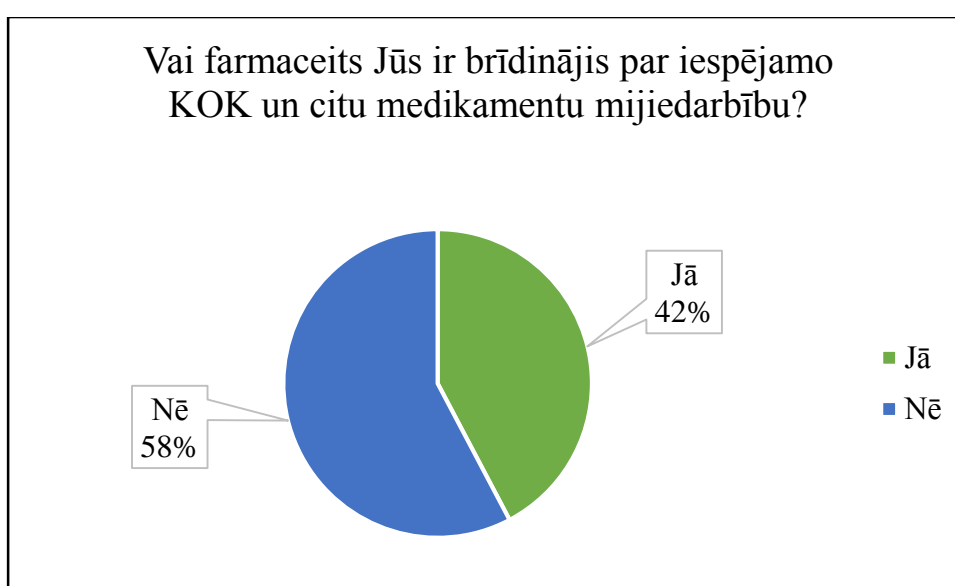
flavonoīdi normalizē kapilāru caurlaidību un uzlabo asinsriti [Rubine, Eniņa, 2010]. Iegūtie rezultāti liecina, ka ir iespējama mijiedarbība starp KOK un antibiotikām un divšķautņu asinszāles preparātiem.

6 no 8 gadījumiem, kad tika novērota neizskaidrota asiņošana, neskaitot antibiotiskos līdzekļu un zāļu tējas, papildus tika lietots arī NSPL un šie blakusefekti izpaudās tikai šādā ārstniecisko vielu lietošanas kombinācijā. Iespējams, ka šāda ārstniecisko vielu kombinācija var pastiprināt mijiedarbību.

Autore vēlējās noskaidrot, vai medikamentu mijiedarbības dēļ kāda no aptaujātajām dalībniecēm ir palikusi stāvoklī. Apkopojot datus, tikai viena no 124 sievietēm, kas lieto vai lietoja KOK, ir palikusi stāvoklī, kā iespējamo iemeslu minot tabletes ieņemšanas aizmirstānu. Arī *Audet et al.* savā pētījumā atzina, ka KOK neefektivitāte parasti tiek saistīta ar „tipisko lietošanu”, pacientes aizmirst ieņemt tableti un rodas hormonu-brīvie intervāli, kas palielina grūtniecības iestāšanās risku.

Tā kā farmaceits parasti ir pēdējā persona, kas pārbauda, vai zāles pacients lieto droši, tam paredzētajam mērķim, novēršot visas iespējamās kļūdas, kas var rasties farmaceita – ārsta kontaktēšanās ceļā, autore vēlējās noskaidrot, vai pacientes ir brīdinātas par KOK iespējamo neefektivitāti zāļu mijiedarbības rezultātā. Aptaujas rezultātā tika noskaidrots, ka 42% gadījumu farmaceits brīdina pacientes, bet vairāk nekā puse - 58% - nebrīdina.

Pēc autores domām, farmaceitam vairāk vajadzētu brīdināt pacientes par iespējamo mijiedarbību, jo pēc Zāļu valsts aģentūras datiem KOK un citu medikamentu lietošana pacientu vidū palielinās ar katru gadu [ZVA, 2014].



**3.11. attēls.** Brīdināšana par iespējamo KOK un medikamentu mijiedarbību

## SECINĀJUMI

1. Visbiežāk sievietes kombinēto orālo kontracepciju izmanto tieši tai paredzētajam mērķim – kontracepcijai. Populārākie kombinētās orālās kontracepcijas brendi Latvijā ir „Lindynette” un „Yasminelle”.
2. No 124 kombinētās orālās kontracepcijas lietotājām 91 sieviete papildus lieto arī citus medikamentus un/vai zāļu tējas.
3. Visbiežāk lietotās medikamentu grupas kombinētās orālās kontracepcijas lietošanas laikā ir ne-steroīdie pretiekaisuma līdzekļi.
4. 8 sievietes no 91 ir novērojušas nevēlamus blakusefektus, kas var būt saistīti ar zāļu vielu mijiedarbību.
5. Nevēlama grūtniecība mijiedarbības ar citām zālēm dēļ nav iestājusies nevienai sievietei, kas lieto vai ir lietojusi kombinēto orālo kontracepciju.

## IZMANOTIE AVOTI UN LITERATŪRA

1. **Andrejeva A.** *Sieviete un menopauze*. Rīga: Nacionālais apgāds, 2003. 215 lpp.
2. **Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al.** *Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial*. The Journal of the American Medical Association. 2001 May 9;285(18):2347-54. p.
3. **Bibi Z.** *Retracted: Role of cytochrome P450 in drug interactions*. Journal of Nutrition and Metabolism. 2014 Feb 14 5:27 p.
4. **Biksone G.** *Medikamentozā ārstēšana un aprūpe II*. Rīga: Kerena, 2008. 392 lpp.
5. **Brunton L, Blumenthal D, Buxton I, Parker K.** *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. McGraw Hill Professional, 2007. 642 p.
6. **Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT.** *The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review*. The Journal of Sexual Medicine. 2012 Sep;9(9):2213-23. p.
7. **Centrālās statistikas pārvalde (CSP).** *Ekonomiski aktīvie darba devēju uzņēmumi pēc pamatdarbības veida statistiskajos reģionos*. [Tiešsaiste]. Rīga: CSP, 2014 – [atsauce 10.05.2014.]. Pieejams:
8. **Cibula D, Gompel A, Mueck AO et al.** *Hormonal contraception and risk of cancer*. Hum Reprod Update. 2010 Nov-Dec;16(6):631-50. p.
9. **Clinical Effectiveness Unit (CFU).** *Drug interactions with hormonal contraception*. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. 2012. Jan. 26 p.
10. **D'Arcy PF.** *Drug interactions with oral contraceptives*. Drug intelligence & clinical pharmacy. 1986 May;20(5):353-62. p.
11. **Dinger JC, Cronin M, Möhner S, et al.** *Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors*. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2009 Sep;201(3):263.e1-9. p.
12. **Fiebich BL, Knorle R, Appel K, et al.** *Pharmacological studies in an herbal drug combination of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and passion flower (*Passiflora incarnata*): In vitro and in vivo evidence of synergy between *Hypericum* and *Passiflora* in antidepressant pharmacological models*. Fitoterapia. 2011. 82 (3): 474-480. p.

13. **Fogle RH, Murphy PA, Westhoff CL, Stanczyk FZ.** *Does St. John's wort interfere with the antiandrogenic effect of oral contraceptive pills?* Contraception. 2006. Sep;74(3):245-8. p.
14. **Gourdy P.** *Diabetes and oral contraception.* Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013 Feb;27(1):67-76. p.
15. **Hardman JL.** Women`s health. Contraception. *In: Applied therapeutics. The clinical use of Drugs, Eighth edition.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. 3040 p.
16. **Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL.** *Contraceptive Technology 19th edition.* New Jersey: Ardent Media, Inc., 2007. 874 p.  
[http://data.csb.gov.lv/Table.aspx?layout=tableViewLayout1&px\\_tableid=UD0030.px&px\\_path=uzreg\\_lkgad%C4%93jie%20statistikas%20dati\\_02\\_demo&px\\_language=lv&px\\_db=uzreg&rxid=cdbc978c-22b0-416a-aacc-aa650d3e2ce0](http://data.csb.gov.lv/Table.aspx?layout=tableViewLayout1&px_tableid=UD0030.px&px_path=uzreg_lkgad%C4%93jie%20statistikas%20dati_02_demo&px_language=lv&px_db=uzreg&rxid=cdbc978c-22b0-416a-aacc-aa650d3e2ce0)
17. **Junod SW.** *FDA's Approval of the First Oral Contraceptive, Enovid* [tiešsaiste]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration, 2013 - [atsauce 29.04.2014.]. Pieejams:  
<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SelectionsFromFDLIUpdateSeriesonFDAHistory/ucm092009.htm>
18. **Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE.** *Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis.* British Medical Journal. 2001 Jul 21;323(7305):131-4. p.
19. **Leblanc ES, Laws A.** *Benefits and risks of third-generation oral contraceptives.* Journal of General Internal Medicine. 1999 Oct;14(10):625-32. p.
20. **Liao PV, Dollin J.** Half a century of the oral contraceptive pill: historical review and view to the future. *Can Fam Physician.* 2012, Dec;58, 757-760. p.
21. **Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL.** *Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding.* Contraception. 2005. Jun;71(6):402-8. p.
22. **Ndefo UA, Mosely N.** *Estradiol valerate and estradiol valerate/dienogest (natazia) tablets: the first four-phasic oral contraceptive.* Physical Therapy. 2010 Nov;35(11):614-7 p.

23. **Ozoliņa L.** Perorālo kontraceptīvo līdzekļu aprīte „Saldus Zaļajā aptiekā”: Bakalaura darbs. LU Medicīnas fakultāte. Rīga: Latvijas Universitāte, 2012. 56 lpp.
24. **Petitti DB.** *Combination estrogen–progestin oral contraceptives.* New England Journal of Medicine. 2003. 349(15):1443-1450. p.
25. **Purviņš I, Purviņa S.** *Praktiskā farmakoloģija, ceturtais izdevums.* Rīga: Zāļu infocentrs, 2011. 896 lpp.
26. **Rapaport MH, Nierenberg AA, Howland R, et al.** *The treatment of minor depression with St. John's Wort or citalopram: Failure to show benefit over placebo.* Journal of Psychiatric Research, 2011. 45 (7): 931-941. p.
27. **Rhoda LC.** *Drug interactions and hormonal contraception.* Trends Urology, Gynecol. Sexual Health. 2009, 14: 23–26. p.
28. **Ritter JM, Lewis LD, Mant TG.** *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 5th edition.* London: Hodder Arnold Publishers, 2008. 465 p.
29. **Robinson JA, Jamshidi R, Burke AE.** *Contraception for the HIV-Positive Woman: A Review of Interactions between Hormonal Contraception and Antiretroviral Therapy.* Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, vol. 2012. ID 890160, 15 p.
30. **Rubine H, Eniņa V.** *Ārstniecības augi.* Rīga: Zvaigzne ABC, 2004. 343 lpp.
31. **Schindler AE.** *Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives.* International Journal of Endocrinology and Metabolism 2013. Winter;11(1):41-7. p.
32. **Shoupe D.** *The Handbook of Contraception: A Guide for Practical Management.* New Jersey: Humana Press, 2006. 312 p.
33. **Sondheimer SJ.** Oral contraceptives: mechanism of action, dosing, safety, and efficacy. *Cutis.* 2008, Jan;81, 19-22. p.
34. **Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR.** *Ethinyl estradiol and 17β-estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment.* Contraception. 2013 Jun;87(6):706-27. p.
35. **Trenor CC, Chung RJ, Michelson AD, et al.** *Hormonal contraception and thrombotic risk: multidisciplinary approach.* Pediatrics. 2011 Feb; 127(2):347-57. p.
36. **Vīberga I.** *Ginekoloģija.* Rīga: Nacionālais apgāds, 2006. 363 lpp.
37. **Vīberga I.** *Ginekoloģija.* Rīga: Nacionālais apgāds, 2013. 509 lpp.

**38. Zāļu valsts aģentūra (ZVA).** *Aptiekās realizēto medikamentu apgrozījums 2013. gadā salīdzinot ar iepriekšējiem gadiem.* [tiešsaiste]. Rīga:ZVA, 2012 – [atsauce 12.05.2014]. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/?id=494&lang=&top=3&sa=323>

# PIELIKUMI

## Pielikums Nr.1

### **Aptaujas anketa. Medikamenti un kombinētā orālā kontracepcija.**

Labdien, esmu Latvijas Universitātes 3. kursa farmācijas bakalaura studente. Sava bakalaura darba ietvaros veicu anketēšanu par kombinēto orālo kontracepciju, tādēļ aicinu Jūs atbildēt uz aptaujas jautājumiem. Tās aizpildīšana Jums prasīs ne vairāk kā 5 minūtes. Aptaujas ir anonīmas un ievāktie dati tiks izmantoti tikai apkopotā veidā.

**1. Jūsu vecums (Norādiet savu vecumu)**

**2. Dzīves vieta**

Rīga/Zemgale/Vidzeme/Latgale/Kurzeme/Cits

**3. Vai Jūs lietojat/lietojāt kombinēto orālo kontracepciju (KOK) ?Ja Jūsu atbilde bija nē, uz nākošajiem jautājumiem atbildēt nevajag.**

Jā/ Nē/Kādreiz lietoju

**4. Kādiem nolūkiem Jūs lietojat/lietojāt KOK?**

Kontracepcijai/ aknes ārstēšanai/ hormonu disbalansa novēršanai / citi...

**5. Kādas KOK tabletes lietojat/lietojāt?**

Lindynette/ Diane /Yarina/Yasminelle/Regulon/Yaz Citas...

**6. Vai vienmēr izlasāt KOK zāļu lietošanas instrukciju?**

Jā/Nē

**7. Vai esat lietojusi citus medikamentus KOK lietošanas laikā?**

Jā/Nē

**8. Kādus medikamentus un/vai ārstnieciskās zāļu tējas lietojāt kopā ar KOK? (Ierakstiet atbildi)**

**9. Vai novērojāt kādu no šiem simptomiem, kad lietojāt KOK kopā ar citiem medikamentiem?**

Nē, nenovēroju/ nebija vēlāmā medikamenta efekta/ neizskaidrota asiņošana KOK lietošanas laikā/ citi...

**10. Vai OK lietošanas laikā esat palikusi stāvoklī?**

Jā/nē

**11. Ja palikāt stāvoklī, atzīmējiet iespējamo iemeslu**

Aizmirsu izdzert OK tableti/ lietoju antibiotikas vai asinszāles preparātus/ 2 stundas pēc tabletes iedzeršanas bija vemšana.

**12. Vai farmaceits Jūs ir brīdinājis, ka citu medikamentu lietošana var samazināt OK efektivitāti?**

Jā/Nē.

Paldies par veltīto laiku!

## DOKUMENTĀRĀ LAPA

Bakalaura darbs „Medikamentu mijiedarbība ar kombinēto orālo kontracepciju”  
izstrādāts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā  
norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autore: Kristiāna Mače, studenta apliecības Nr.:km11061

Paraksts:

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: Dr. Pharm. Kristīne Saleniece

Recenzente: Dr.biol. Gunta Strazda

Darbs iesniegts Medicīnas fakultātē

Metodiķe: Juta Bārtule

Darbs aizstāvēts bakalaura grāda gala pārbaudījuma komisijas sēdē

Protokola Nr. \_\_\_\_\_, vērtējums

Komisijas sekretāre: