

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS BAKALaura STUDIJU PROGRAMMA

**KOMBINĒTĀS ORĀLĀS KONTRACEPCIJAS
MEDIKAMENTOZĀS TERAPIJAS APRITE APTIEKĀ
„MĒNESS APTIEKA – 80”**

BAKALaura DARBS

Autore: **Jeļizaveta Jeva Bulinska**

Studentu apliecības Nr.: jb15038

Darba vadītāja: Mg. Pharm. Jolanta Upīte

RĪGA 2018

ANOTĀCIJA

Kombinētie orālie kontraceptīvie līdzekļi ir hormonāli izveidota medikamentozā terapija, kas satur sintētiskos sieviešu hormonu analogus. Mūsdienās kombinētie kontraceptīvi ir vieni no visplašāk izrakstītajiem un izmantotajiem galveniem pretapaugļošanas preparātiem, kuri nomāc reproduktīvajā sistēmā ovulāciju, tādējādi ietekmējot apaugļošanās funkcijas, kas tiek raksturota, kā pozitīva KOK ietekme.

Šī darba mērķis bija noskaidrot, kādas ir iespējamās visplašāk nozīmētās KOK medikamentozās terapijas, vadoties pēc aptaujāto respondentu vecuma, diagnozi, kā arī noteikt pacientu informētību par pareizu un adekvātu KOK medikamentozās terapijas lietošanu.

Tika iegūti rezultāti, ka kombinēto orālo kontracepciju lietošanas pieaugums ir pacientu vecuma no 21 līdz 24 gadiem un no 29 līdz 35 gadiem. Visvairāk un visbiežāk KOK medikamentozā terapijas tiek izmantota kā kontracepcijas jeb pretapaugļošanās līdzeklis vai hormonālā disbalansa regulēšanā. No 58 respondentēm 43 norādīja KOK medikamentozas terapijas laikā, lieto arī citus medikamentus. Visvairāk lietojamas medikamentu grupas KOK lietošanas laikā ir dažādu antibiotiku terapijas kursi. Savukārt izvērtējot norādītās atbildes par KOK terapijas pareizu un precīzu lietošanu, tiek secināts, ka lielākā daļa pacientes ir informētas par KOK terapijas lietošanas principiem, bet 24 respondentes norādīja, ka neievēro pareizu KOK terapijas lietošanu.

Atslēgas vārdi: estrogēns, progesterons, hormoni, kombinētie kontraceptīvi

ABSTRACT

Combined oral contraceptives are hormonal drug therapy containing synthetic female hormonal analogues. Combined contraceptives are now among the most widely prescribed and used as major contraceptives that inhibit ovulation in the reproductive system by affecting the fertilization function, which is characterized as a positive effect of COPD.

The aim of this work was to find out the possible diagnosis of the most widely prescribed COC medications based on the age of the respondents, as well as to find out if patients are inform about the correct and adequate use of COC medication.

The performed analysis of the data showed that most of COC is using patients from aged 21 to 24 years and between 29 and 35 years. The most commonly COC medication is used as contraceptive method or for hormonal imbalance regulation. Of the 58 respondents, 43 reported that using COCs medication there were using another group of medication, most commonly used medication group- antibiotics. Assessing the answers for the correct and accurate use of COC therapy, it is concluded that most patients are aware of the using principles of COC therapy, while 24 respondents indicated that they did or do not follow the correct using method for COC therapy.

Key words: estrogen, progesterone, hormones, combined contraceptives

SATURS

ANOTĀCIJA	2
ABSTRACT.....	3
APZĪMEJUMI	6
IEVADS.....	7
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	9
1.1. Sieviešu reproduktīvā sistēma un tās funkcijas	9
1.1.1. Sieviešu reproduktīvie hormoni.....	9
1.1.1.1. Estrogēns.....	10
1.1.1.2. Progesterons.....	10
1.2. Kombinētā Orāla Kontracepcijas medikamentozā terapija	11
1.2.1. Kombinētās Orālās Kontracepcijas darbības mehānisms.....	12
1.2.2. Kombinētās Orālās Kontracepcijas iedalījums.....	13
1.2.2.1. Kombinētas Orālās Kontracepcijas iedalījums pēc medikamenta fāzes	13
1.2.2.2. Kombinētās Orālas Kontracepcijas iedalījums pēc paaudzes	14
1.2.3. Kombinēto kontracepciju lietošana un efektivitāte.....	15
1.3. Kombinētās Orālās Kontracepcijas izraisītie efekti un blakusefekti	16
1.4. Preparāti, kas pavājina Kombinētās Orālas Kontracepcijas darbību	19
1.5. Preparāti, kas pastiprina Kombinētās Orālas Kontracepcijas darbību	20
2. MATERIĀLI UN METODEDES	21
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA	22
3.1. Respondentu sadalījums pēc vecuma.....	22
3.2. Respondentu sadalījums pēc dzīvesvietas	23
3.3. Kombinētās Orālās Kontracepcijas lietošana	24
3.4. Kombinētās Orālās Kontracepcijas lietošanas ilgums	25
3.5. Kombinētās Orālās Kontracepcijas lietošanas iemesls	26
3.6. Respondentu norādītie visplašāk izmantotās KOK medikamentozās terapijas	27

3.7. Respondentu norādītas atbildes par zāļu apraksta pārskatu	29
3.8. Precīza un pareiza Kombinētās Orālās Kontracepcijas lietošana	30
3.9. Kombinētās Orālās Kontracepcijas terapijas lietošana paralēli citām zāļu vielām....	31
3.10. Citu medikamentozās terapijas lietošana kopā ar KOK terapiju	32
3.11. Kombinētās Orālās Kontracepcijas terapiju izraisītie blakusefekti	33
3.12. Kombinētās Orālās Kontracepcijas terapiju laikā izraisītie blakusefekti.....	34
3.13. Kombinētās Orālās Kontracepcijas terapiju lietošanas grūtniecības iestāšanās	37
3.14. Grūtniecības iemesls, lietojot Kombinētās Orālās Kontracepcijas terapiju	38
3.15. Sniegta farmaceitiska aprūpe pacientiem par Kombinētās Orālās Kontracepcijas terapiju	39
SECINĀJUMI	40
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	41
PIELIKUMI	46

APZĪMEJUMI

- KOK – kombinētie orālie kontraceptīvi
- FSH – folikulu stimulējošais hormons
- LH – lutenizētājhormons
- GnRH – gonadotropīnu atbrīvojošs hormons
- VTE - venozās trombembolijas risks
- HPG – hipotalāma hipofīzes gonāds

IEVADS

Kombinētā orālā kontracepcija (KOK) ir viena no visizplatītākajām kontracepcijas metodēm visā pasaulē un apmēram 50% sieviešu tās izmanto reproduktīvā cikla posmā. Šobrīd farmācijas tirgū ir pieejami vairāk nekā 30 dažādi KOK reģistrēti farmācijas firmas zīmoli, un pieprasījums pēc KOK preparātiem pēdējo 10 gadu laikā ir strauji pieaudzis (*Stewart M., et al. 2015*).

Pirmo kontracepcijas preparātu sāka ražot 1931.gadā, kas tika reprezentēts, kā perorālās kontracepcijas līdzeklis, kas uz mirkli sniedz iespēju regulēt ovulācijas ciklu. Savukārt hormons - progesterons pirmo reizi tika sintezēts tikai 1942.gadā Amerikas Savienotajās Valstīs, bet kā kontracepcija tika izmantota tikai 1954.gadā (*Nikolchev, 2010*). Strauji atīstoties medicīnas un farmācijas nozarēm farmācijas tirgū sāka arvien vairāk prezentēt daudz dažādu kontracepcijas preparātu, un šobrīd KOK ir viena no vispieprasītākajām kontracepcijas metodēm visā pasaulē, kas tiek uzskatīta par drošu un efektīvu.

Vairāku gadu garumā, kopš farmācijas tirgū ir reģistrēti neskaitāmi KOK preparāti, ir notikušas dažādas starptautiskās konferences, kurās joprojām tiek diskutēts par dažādo sintizēto hormonu veidiem, un cik pozitīvi tas ietekmē sieviešu reproduktīvo sistēmu, tās lietojot ilglaicīgi. Mūsdienās vēl joprojām tiek veikti dažādi klīniskie pētījumi, lai pēc iespējas pacients justos droši un ārstējošais ārsts būtu pārliecināts, ka izvēlēta kontracepcijas metode ir vispiemērotākā, palielinot efektivitāti un drošību, kas paralēli samazinātu blakus parādību risku.

Tā kā Latvijā šobrīd dzīvo 455 tūkstoši sieviešu, reproduktīvajā vecumā KOK medikamentozā terapija tiek nozīmēta 6 % sievietēm. Lai gan kontracepcijas līdzekļu klāsts mūsdienās ir plašs, Latvijā joprojām daudzas sievietes neatdekvāti un nepareizi lieto KOK medikamentozo terapiju un 2016. gadā konferencē “*Sargājot sievieti*” Latvijas ginekologi uzsvēra, ka Latvija diemžēl ir viena no vadošajām Eiropas valstīm, kas neievēro drošu kontracepcijas veidu lietošanu. Vadoties uz iepriekšējiem statistikas datiem ir interesanti izpētīt Latvijā pašreizējos vispieprasītākos KOK medikamentozās terapijas veidus, un veicot respondentu aptauju, noskaidrot cik procentuāli pacientes ir informētas par KOK medikamentozās terapijas pareizu un adekvātu lietošanu.

Darba mērķis: Noskaidrot, kādas ir visplašāk ārstu nozīmētās KOK medikamentozās terapijas, vadoties pēc noteiktās diagnozes un respondentu vecuma grupas.

Darba uzdevumi:

1. Noskaidrot, kādi ir visplašāk ārstu nozīmētie KOK medikamentozās terapijas līdzekļi, vadoties pēc noteiktās diagnozes un pacientu vecuma grupas.
2. Noteikt vai pacientes lieto KOK medikamentozo terapiju kopā ar citiem bezrecepšu vai recepšu medikamentiem un cik bieži ir novērotas blakusparādības.
3. Noskaidrot, kādas medikamentu grupas vairāk tiek lietotas kombinētās orālās kontracepcijas lietošanas laikā.
4. Noskaidrot, cik daudz pacientes lieto adekvāti un precīzi nozīmēto KOK medikamentozo terapiju.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Sieviešu reproduktīvā sistēma un tās funkcijas

Sieviešu dziedzeri ir olnīcas, kas kopā ar dzemdi un olvadiem veido sieviešu reproduktīvo sistēmu. Olnīcas, kas ir analogi vīriešu olniņām, tām ir divas funkcijas: ogeņēze un sieviešu dzimuma steroīdu hormonu sekrēcija, kas ir progesterons un estrogēns (*Costanzo, 2010*).

Reproduktīvās sistēmas pamatfunkcijas ir saistītas ar dzimumhormonu un dzimumšūnu veidošanos. Pārmaiņās notiek hipotalāmā, kas nodrošina gonadotropisko hormonu līmeni asinīs, tad olnīcās cikls un paralēli dzemdes funkcionālajā slānī (menstruālais cikls). Katrā olnīcas ciklā aug daudzi folikuli. Ar dzimumgatavības iestāšanos, sievietes reproduktīvā sistēmā noris regulāras cikliskas pārmaiņas, kas ir periodiska organismu sagatavošana grūtniecībai (*Aberberga-Augškalne et al., 2007*).

1.1.1. Sieviešu reproduktīvie hormoni

Sieviešu reproduktīvo sistēmu galvenokārt regulē pieci hormoni, ieskaitot estrogēnu, progesteronu, gonadotropīna atbrīvojošo hormonu, folikulstimulējošo hormonu un luteinizējošo hormonu. Šiem hormoniem ir nozīme vienā vai vairākās sieviešu reproduktīvās sistēmas attīstības un funkcionēšanas stadijās.

Estrogēns - olnīcās ir trīs estrogēna veidi, ko sauc par estradiolu, estronu un estriolu. Estrogēni spēlē lomu sekundāro dzimuma īpašību attīstībā, kas parādās pubertātes laikā. Estradiols spēlē lomu krūšu attīstībā un veicina tauku sadalīšanu krūtīm, gurniem un kājām.

Estrogēnus ražo folikulāri olšūnā un palīdz regulēt menstruālo ciklu. Estrogēns veicina ātru ādas šūnu izaugšanu, kas apvalkā dzemdi, ko sauc par endometriju, lai sagatavotos iespējamai implantācijai un grūtniecībai. Grūtniecības beigās augsts estrogēna līmenis inducē olnīcas, lai iegūtu oksitocīnu, kas stimulē dzemdes kontrakcijas.

Progesteronu ražo arī olnīcas un līmenis menstruālā cikla laikā svārstās. Pēc ovulācijas folikulārs sabrūk un pārorientējas uz jaunu steroīdu sekrēcijas dziedzeri, ko sauc par korpusa dzeltenumu. Liellopa korpuss ražo progesteronu. Progesterons saglabā dzemdes uzliku veselību grūtniecības laikā (*Wegner, 2017*).

1.1.1.1. Estrogēns

Estrogēns – ir galvenais sieviešu dzimuma hormons. Tās veicina sieviešu attīstību un uzturēšanu sieviešu organismā. Estrogēns ir savienojumu termins, no kurā ir trīs visizplatītākie dabiski sastopamie estrogēni ir :estrone (E1), estradiols (E2) un estriols (E3) (*Nichols et al.,2016*). Tiek ražots olnīcās kā arī mazāk tauku audos un virsnieru dziedzeros. Tad ceļo pa visām ķermeņa daļām, regulējot daudz dažādas sistēmas, sākot no menstruālā cikla līdz kaulu blīvumam un pat ķermeņa svaram (*EEB, 2017*).

Estrogēnam ir arī reproduktīvās funkcijas. Estrogēns novērš patoloģisku asins recēšanu, kas uztur sirds veselību. Turklāt estrogēns palīdz kauliem saglabāt kalciju, kas viņus uztur spēcīgi. Estrogēna dabiskais samazinājums ar novecošanu bieži vien prasa medicīnisku papildināšanu ar eksogēna estrogēnu, lai novērstu sirds veselības un osteoporozes samazināšanos (*Wegner, 2017*).

1.1.1.2. Progesterons

Progesterons – sievietes reproduktīvajā sistēmā izdalītais hormons, kas galvenokārt darbojas, lai regulētu dzemdes iekšējo oderi (endometriju). Progesteronu ražo olnīcas, placentas un virsnieru dziedzeri. Progesterons sagatavo dzemdes sienu tā, lai oderējums varētu pieņemt apaugļotu olu un tā, ka ola var implantēt un attīstīties. Apaugļota olšūna, kas implantē dzemdē, veido placentu. Pēc tam placentu grūtniecības laikā ražo progesteronu. Ja olšūna netiek apaugļota, olšūnas izdala progesteronu līdz dažām dienām pirms menstruācijas, progesterona līmenis pietiekami ilgi samazinās, lai pārtrauktu dzemdes sienas augšanu un sāktu sabojāt dzemdi un novērst menstruāciju (*EEB, 2017*).

Progesterons – ir hormons, kas strādā, izraisot izmaiņas dzemdē. Pēc tam, kad progesteronu daudzums asinīs samazinās, dzemdes oderējums sāk samazināties un rodas maksts asiņošana (menstruālais periods). Progestīni palīdz citiem hormoniem sākt un pārtraukt menstruālo ciklu. Parasti progestīnu lieto, lai iestātos grūtniecība (*Gotter, 2016*).

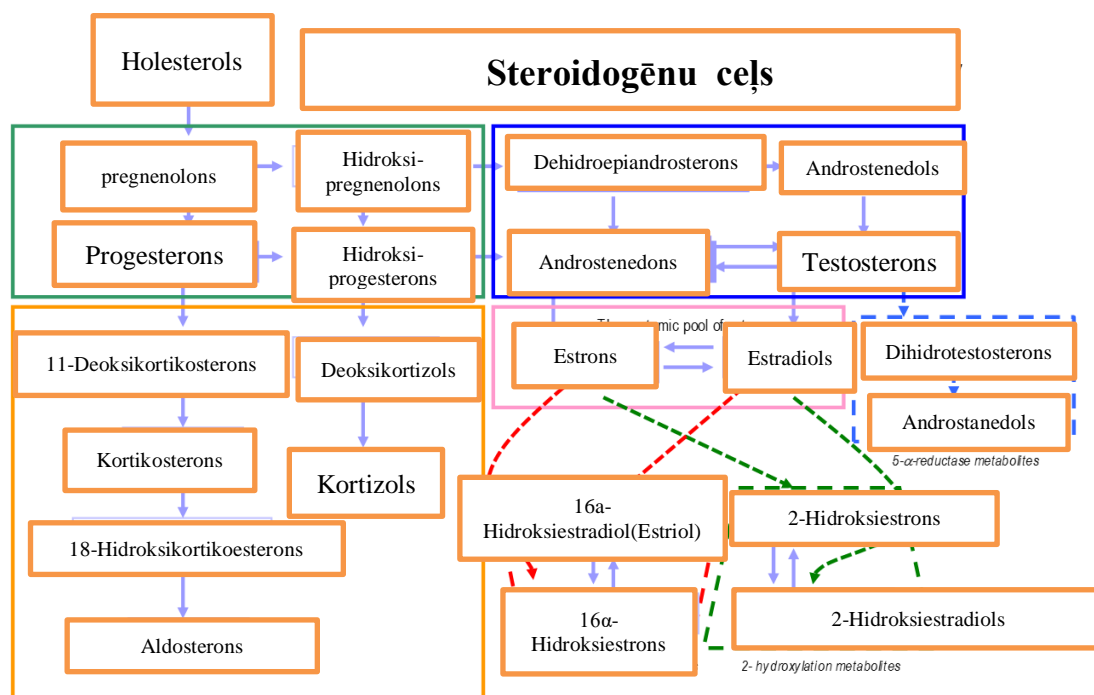
Gonadotropīna atbrīvojošais hormons – ikmēneša hormonālas izmaiņas un olšūnas attīstība, kuri notiek ar ikmēneša ciklu, inicē smadzenēs gonadotropīna atbrīvoto hormonu sekrēciju ceļā, kā arī stimulē un producē folikulastimulējošo hormonu un lutenizētājhormonu, kuri lokāli regulē folikulāro funkciju olnīcās (*Wegner, 2017*).

1.2. Kombinētā Orāla Kontracepcijas medikamentozā terapija

KOK – līdzīgie dabiskajiem hormoniem, satur parasti divus hormonus kombinācijā: estrogēnu un progestīnu (progesteronu). Vairākas pacientes, kuras lieto KOK, tādejādi vēlas novērst grūtniecību, kā arī, lai novērstu hormonālo disbalansu organismā, kas tādejādi palīdz uzlabot ādas funkcijas, novēršot „*Acne vulgaris*”.

KOK medikamentozā terapija tiek izveidota ar dažādiem cikliem, piemēram, 28 tabletes, no kurām 21 ir aktīvas tabletes, kas satur hormonus un seko 7 atgādinājuma tabletes, kas ir citā krāsā un nesatur hormonus – *placebo*. Cita veida KOK medikamenti satur tikai 21 aktīvo tableti. KOK lieto 21 dienu, jo pēdējā 4 nedēļā organismam nav nepieciešams saņemt pretapaugļošanās līdzekli, jo tajā brīdī pacientei ir menstruālais cikls un organisms atpūšās (*Hatcher et al., 2001*).

Steroīdos olnīcu hormonus, progesteronu un 17β - estradiolu – sintezē olnīcu folikuls, izmantojot šūnu granulozes un teka šūnu kombinētās funkcijās. Progesterons un 17β – estradiols tiek sintezēti šādā veidā: tekas šūnas sintezē un sekretē progesteronu. Tās šūnas sintezē arī androstenedionu, šis androstenedions izkļiedējas no teka šūnām uz blakus esošajām granulozes šūnām, kurās ir 17β – hidroksisteroīddehidrogenāze un aromatāzs. Granulozes šūnās, androstenedions tiek pārvērsts par testosteronu, un testosterons tiek pārvērsts par 17β – estradiolu. FSH un LH, katram ir loma biosintēzes procesā. LH stimulē holesterīna desmolāzi taka šūnās. FSH stimulē aromatāzes granulozes šūnās, kas ir pēdējais posms 17β – estradiola sintēzē (skat.1.1.attēlu) (*Costanzo, 2010*).



1.1. attēls. Steroīdogēnie ceļi (Joseph, 2016).

1.2.1. Kombinētās Orālās Kontracepcijas darbības mehānisms

Estrogēns, pubertātes laikā kontrolē krūšu attīstīšanos, kā arī veicina sekundāro seksuālo īpašību veidošanos. Pieaugot vecumam, estrogēns palīdz saglabāt ādu un matus veselus. Tas arī darbojas, lai saglabātu kaulu stiprumu, novēršot dabisko kaulu atjaunošanas procesu.

Estrogēns palīdz apturēt ovulāciju grūtniecības laikā, un kontracepcijas tabletes atdarina šo efektu, regulējot estrogēnu līmeni un tādējādi novēršot ovulāciju. Estrogēnu un progesteronu līmenis grūtniecības laikā ir lielāks un palielina asins plūsmu uz dzimumhormoniem.

Progesterons savukārt kavē lutenizējošā hormona sintēzi un novērš ovulāciju. Ietekmē olvadņu peristaltiku un skropsiņepitēlija sekretiskās īpašības. Regulē cervikālā kanāla epitēlija sekretēto gļotu pabiezīšanās, kas padara nelabvēlīgi spermatozoīda transportam. Arī estrogēns kavē folikulu stimulējošā hormona sekrēciju, rezultātā novērš dominanti folikula sekrēciju (Vīberga, 2013).

Estrogēns un progesterons tiek ražoti gonādos un kontrolē ovulācijas ciklu un uztur veselīgu sieviešu reproduktīvo sistēmu. Progesterona un estrogēna sekrēciju kontrolē ir folikulu stimulējošais hormons un luteinizējošais hormons. Palīdz arī sagatavot nobriedušas olšūnas, kuras apaugļo spermatozoīds (Hamel, 2015).

Menopauzes laikā, organisms palēnina estrogēna ražošanu, tāpēc menopauzes laikā ir daudz vairāk novērojamas blakusparādības, sākot no maksts sausuma, svara pieauguma un ādu funkciju ietekmēšanas (*Bradford, 2017*).

KOK – novērš ovulāciju un tiek uzskatīts par dominējošo darbības mehānismu, un šo divu steroīdu kombinācija rada sinerģisku efektu, kas ievērojami palielina to antigonadotropo – zāles, kas nomāc vienas vai abu GnRH, FSH un LH aktivitāti vai iedarbību. Tas izraisa HPG asis nomākšanu, tādējādi samazinot androgēna, estrogēna un progesterona dzimuma steroīdu līmeni organismā un ovulācijas inhibējošo iedarbību; antiandrogēnu efektu, vīriešu hormonu pārmērīgu neitralizāciju sievietes ķermenī, kā arī palielina sieviešu hormonu skaitu ar to trūkumu. Šie kontraceptīvie līdzekļi arī izmaina dzemdes kakla gļotu konsistenci, nomāc spermatozoīdu aktivitāti arī ietekmē endometrija oderi un maina kanāla transportu (*Casey, 2017*). Galvenais mehānisms ir ovulācijas kavēšana, nomācot LH, ko izraisa hipotalāms un hipofīze. Turklāt endometrijs ir mainīts, tāpēc implantācija ir mazāka, un kakla gļotas kļūst viskozākas un kavē spermatozoīdu pāreju (*Meeran, 2012*).

1.2.2. Kombinētās Orālās Kontracepcijas iedalījums

KOK – ir lietojama perorāli, kas satur divu veidu hormonu kombināciju: estrogēnu un progesteronu. Abi šie hormoni dabiski atrodami sieviešu ķermeņos. Ir daudz dažādu veidu estrogēnu un progesteronu, un dažādu veidu tabletes satur dažādas kombinācijas, taču tās visas darbojas līdzīgi. Vissvarīgākā prasība sievietēm, kas lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus, ir atcerēties tos lietot katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā dienas laikā. Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi nav laba kontracepcijas forma, kad bieži tiek izlaistas devas (*Jin, 2014*). KOK dalās četrās medikamentu fāzēs, kurā noteiktā fāzē ir katra sava devu un vielu kombinācija, kā arī KOK medikamentozo terpiju iedala pēc preparātu paaudzēm.

1.2.2.1. Kombinētās Orālās Kontracepcijas iedalījums pēc medikamenta fāzes

Vienfāzes KOK – konkrēti nelieli progesterona un estrogēna devu kombinācija, kas paliek nemainīgā visā cikla garumā, piemēram, „*Diane-35®*” (Cyproteroni acetat/Ethinylestradiolum); 2mg/0,035mg, „*Jeanine®*” (Dienogestum, Ethinylestradiolum); 2000µg /30µg, „*Yarina®*” (Drospirenonum, Ethinylestradiolum); 3000µg /30µg, „*Regulon®*” (Ethinylestradiolum, Desogestrel); 150/30mikrogrami,

„Belara®”(Ethinylestradiolum/Chlormadinoniacetas);0,03mg/2mg,

„Lindynette20®”(Gestodenum/Ethinylestradiolum); 75µg /20µg „Lindynette 30®” (Gestodenum/Ethinylestradiolum); 75µg /30µg (*Reutter,2017*), (*ZVA,2018*).

Divfāzu KOK – satur divas dažādas devu attiecības starp estrogēnu un gestagēnu (progestīnu) kombinācijā, divfāzu lietošana sākas vienpadsmitajā ciklas dienā. Katrā tabletes sastāvā satur nemainīgu estrogēna devu, bet gestagēna deva mainās atkarībā no dienas cikla. Šajā fāzē sievietē saņem KOK līdzekļus, kas atbilst dabiskam sievietes hormonu ciklam, tādā preparātā kā „Gracial®”(Desogestrel/ Ethinylestradiolum); 25µg/40 µg (*Nazario, 2012*).

Trīsfāzu KOK – jaunākais kontracepcijas veids, lietojamais hormonu daudzums mainās atbilstoši cikla fāzēm.Trīsfāzu tabletes nevar sajaukt, jo katra tablete ir sava krāsā, kas atbilst savai noteiktajai fāzei un kas jādzēr noteiktajā dienā un laikā, tādi preparāti kā „Laurina®”(Desogestrel/Ethinylestradiol);0,15mg/0,020mg,„Triregol®”(Ethinylestradiol /Levonorgestrel);0,03mg/0,05mg, „Triquilar®”(Ethinylestradiol/Levonorgestrel); 0,04mg/0,075mg (*Stacey , 2018*).

1.2.2.2. Kombinētās Orālas Kontracepcijas iedalījums pēc paaudzes

KOK līdzekļu paaudzes			
Ethinylestradiols parasti kopā ar progesteronu			
Progesteronu klasificē saskaņā ar ieviešanas laiku			
1.paaudzes	2.paaudzes	3.paaudzes	4.paaudzes
Norethisterone (Loestrin®)	Levonorgestrel (Mikroginon®)	Dezogestrel (Mercilon®, Marvelon®)	Drospirenon (Yasmin®, Yaz®)
Tikai progestogēns (etinodioldiacetāts)		Gestodens (Gynera®)	Dienogests (Qlaira®)
		Norgestimats (Cilest®)	

1.2.attēls. Kombinētās orālās kontracepcijas vielu paaudzes (*Elnashar, 2015*).

1.paaudze – pirmās paaudzes pretapaugļošanās tabletes ir lielāka gan estrogēna, gan progestīna koncentrācija. Pirmās paaudzes tablešu hormona progesterona mākslīgās versijas ir: 1) Estrāni, kas iegūti no testosterona: norethindrons, norethinodrels, norethindrona acetāts, etinodiola diacetāts;

2) Pregnāni, kas iegūti no 17-OH progesterona: medroksiprogesterona acetāts, hlormadinona acetāts.

2.paaudze – nākamās paaudzes tabletes sāka lietot 1970-tajos gados, un tām bija daudz zemāks hormonu daudzums. Gonāni, kas iegūti no testosterona, tie satur progestīnus, piemēram, levonorgestrelu un noretisteronu. Daudzas tabletes, kas vēl ir aktuālas šodien, satur šīs sastāvdaļas. Otrās paaudzes tabletes, kuras var nozīmēt, ir „*Microgynon®*”, „*Logynon®*” un „*Loestrin®*”, „*Escapelle®*”.

3.paaudze – aptuveni desmit gadus pēc otrās paaudzes tablešu izlaišanas ieradās trešās paaudzes tabletes. Šī tablešu grupa ir levonorgestrela atvasinājums, piemēram, norgestimātu, desogestrēlu, gestodēnu un ciproterona acetātu, piemēram, *Marvelon®*.

4.paaudze – jaunākais kombinēto orālo kontracepcijas līdzekļu veids satur progestīnus, tādus kā drospirenons, nomegestrola acetāts un dienogests. Šajā grupā ietilpst „*Yasmin®*” (etinilestradiols un drospirenons), „*Zoely®*” (estradiola pushidrāts un nomegestrola acetāts) un „*Qlaira®*” (estradiola valerāts un dienogests) (skat. 1.2.attēls) (*Davtyan, 2012*).

KOK tiek sadalīta paaudzes, lai tiktu atdalīti preparāti vecie no jauniem, jo vecie preparāti izzūd no ražošanās, bet jaunās vairāk ražo, pēta, lai būtu mazāk kontrindikācijas. Jaunāki kombinētie orālie kontraceptīvie līdzekļi satur apmēram vienu piektdaļu estrogēna daudzumu un vienu desmito daļu progestīna daudzuma salīdzinājumā ar vecākiem preparātiem. Estrogēnu devas sākotnēji tika pazeminātas pēc ziņojumiem par paaugstināto išēmijas insultu, miokarda infarktu un plaušu embolijas risku ar lielu estrogēna līdzekļu devu. Devas ir turpinājušas samazināties, jo kontracepcijas efektivitāte nav mazinājusies ar zemākas devas preparātiem (*Rice et al., 2006*).

1.2.3. Kombinēto kontracepciju lietošana un efektivitāte

KOK medikamentoza terapija tika izveidota vairāk nekā pirms 40 gadiem par efektīvākiem, nekavējoties atgriezeniskiem kontracepcijas līdzekļiem. Šajā laikā estrogēna un progestīna devas samazinājās. Pavisam nesen tika mainīti kontraceptīvie līdzekļi, lai saīsinātu vai likvidētu placebo tabletes menstruālo simptomu mazināšanai. KOK līdzekļi parasti tiek lietoti iekšķīgi, bet ir pieejami arī transdermālie un intrauterīnie līdzekļi.

Ar pareizo pielietojumu, ciklisks perorālais kontracepcijas līdzeklis ir ļoti efektīvs; 0.3% sievietēm ir nevēlama grūtniecība par vienu gadu. Visbiežākais risks ar nepareizu un nepilnīgu kontracepcijas lietošanu ir tad, kad ir izlaista tablete (*Wright et al., 2008*).

KOK līdzekļi ir plaši izmantoti kopš 1956. gada. Kombinēta kontracepcijas kombinācijā, ja sieviete uzsāk lietot pirmo reizi, lietošanu ir svarīgi sākt cikla pirmajā dienā, pirmajā menstruācijas dienā un turpināt divdesmit vienu dienu garumā, jo tas ir efektīvi, kavējot pirmo ovulāciju, tādējādi kontracepcijas efekts sākas uzreiz. Tad seko septiņu dienu ilgs laiks, kad netiek lietotas tabletes un parasti notiek menstruācijas. Pēc tam, astotajā dienā neatkarīgi no asiņošanas, tiek uzsākta jauna divdesmit vienu dienu lietošana. Aktīvās tabletes tiek lietotas katru dienu trīs nedēļas no četrām mēneša nedēļām. Lai nodrošinātu vieglāku atbilstību, dažas kombinētas tabletes ir iepakotas tā, lai sieviete katru dienu bez pārtraukuma paņemtu vienu tableti, kurā ietilpst divdesmit vienas aktīvās vielas, tad septiņas tukšās. Dažos gadījumos kontracepcijas lietošana nesākas pirmajā menstruācijas dienā, bet no otrās līdz piektajai dienai, lai dotu laiku pilnam mēnesim starp menstruācijām no paša sākumā. Pirms septītās tabletes lietošanas ir jāizmanto alternatīva papildus kontracepcijas metode, jo pirmā ovulācija nav nomākta sievietēm, kurām ir īslaicīgi menstruālie cikli. Tablešu lietošanai ir jābūt vienā un tajā pašā laikā, divdesmit četru stundu starpība katru dienu, lai būtu efektivitāte. Ikmēneša asiņošana, kas rodas pēc vienu – divas dienas pēc aktīvās hormona lietošanas pārtraukšanas, notiek pēc hormonālām tabletēm, nevis dabiskas menstruācijas. Tās nav būtiskas iekšķīgas kontracepcijas pazīmes, bet sievietes ir pieradušas pie ikmēneša asiņošanas, un ik mēnesi viņi apliecina grūtniecības neesamību (*Meeran, 2012*).

1.3. Kombinētās Orālās Kontracepcijas izraisītie efekti un blakusefekti

KOK medikamentozu terapiju lieto vairākiem nolūkiem, ne tikai kā pretapaugļošanas līdzekli, bet arī lai ārstētu citas slimības. Visbiežāk KOK līdzekļi tiek izrakstīti ar ģimenes ārstā nolūkiem vai ar ginekologa nolūku, vairāk ārsti izraksta KOK jaunām meitenēm, lai izārstētu „*Acne vulgaris*”. Kopumā kombinētie estrogēna un progestagēna preparāti ir noderīgi androgēnošanas simptomu ārstēšanai, jo androgēni, kas izdalīti no olnīcām, tiks nomākti un paaugstina hormonu saistošo globulīnu, kas savukārt samazina brīvo, bioloģiski aktīvo androgēna daudzumu, kas samazina negatīvo unrogēni uz tauku dziedzeriem un matu folikulām (*Schindler, 2012*).

Vienā no klīniskajiem pētījumiem uzrādīja, ka KOK medikamentozā terapija spēj samazināt endometrijas vēža risku, piešķirot 12 mēnešu aizsardzību, norādot, jo ilgāk

sieviete lieto estrogēnu saturošus KOK medikamentozo terapiju, jo zemāks ir endometrijas vēža risks. Meta-analīze uzrādīja, ka pēc 4 gadiem risks tika samazināts par 56% , par 67% pēc 8 gadiem, un 72% pēc 12 gadu lietošanas (p vērtība <0.0001) (*Rebecca et al, 2013*).

Visbiežākās blakusparādības, ko izraisa KOK darbība ir slikta dūša, galvassāpes, krūšu jutīgums (pirmos trīs mēnešus), asiņošana starp menstruācijām, it īpaši, ja regulārs medikamentozās terapijas cikls nav ievērots, kā arī tiek novērots svara pieaugums (*Hatcher et al., 2001*). Citas blakusparādības bieži vien ir specifiskas relatīvajam estrogēnu vai progesterona daudzumam dažādās formās. Simptomus izsauc slikta dūša, šķidrums aizture un palielināts neinfekcioze no maksts izdalījumi. Līdzīgi ir progesterona izsaucošie simptomi, piemēram, maksta sausums, depresija, libido zaudējums (*Macgregor, 2017*).

Estrogēns ir saistīts ar daudziem protrombotiskām izmaiņām olbaltumvielās, iesaistīts koagulācijā. KOK lietotājiem ir vairākas prokoagulantes pārmaiņas asins olbaltumvielās, ieskaitot palielinātu II, VII, VIII un X un fibrinogēna līmeņi, samazināts anti – trombīns un proteīns S¹¹, rezistence pret aktivētajām olbaltumvielām, lai nebūtu tromboembolismu iesaka lietot sievietēm etinilestradiols, kas nesatur hormonālo kontracepciju (*Trenor et al., 2011*). Kombinētie orālie kontraceptīvie līdzekļi ir saistīti ar paaugstinātu venozo tromboembolijas risku, kas izteiktāka parādās sievietēm ar iedzimtu trombofiliju. Pašlaik ieteikumos ir, ka KOK lietošana sievietēm ar iedzimtām trombofilijām (antitrombīna deficītu, proteīna C deficītu, proteīna S trūkumu) ir saistīta ar nepieļaujamu veselības apdraudējumu (*Vlijmen et al., 2016*).

Tomēr, neraugoties uz augstu efektivitātes pakāpi, KOK medikamentozas terapijas metode, sievietēm kurām ir epilepsija, ir ierobežota. Kompleksā farmakokinētiskā mijiedarbība pastāv starp hormonāliem kombinētiem kontraceptīviem līdzekļiem un epilepsijas līdzekļiem, kuru rezultātā mainās asins koncentrācija vienā vai abos gadījumos, ja tos lieto kopā. Abām šīm vielām ir kopējs transportētājs - P-glikoproteīns, to transportēšana notiek pāri zarnu gļotādai un asinsvadiem. Tādējādi tie var konkurētspējīgi kavēt transportu viens otram. Pēc absorbcijas, hormoni (estrogēni un progestogēns) tiek transportēti uz aknām, kur tie metabolizējas neaktīvajos savienojumos aknās ar citohromu P450 (CYP450) enzīmi, īpaši CYP3A4, caur oksidēšanu un glikuronizāciju. CYP fermentu grupa kodē aptuveni 57 cilvēka gēnus un demonstrē ievērojamu indukcijas tendenci, īpašums, kas rodas fermenta izteiksmē. Enzīmus inducējošo pretepilepsijas zāles (fenobarbitāls, karbamazepīns, primidons, fenitoīns, felbamāts, topiramāts un okskarbazepīns) izmantojot vienu un to pašu CYP3A4 fermentu sistēmu, kas metabolizē dzimumhormonus (estrogēnus un progestogēnus). Šie preparāti paaugstina CYP450 fermenta līmeņus, metabolisma palielināšanas laikā dzimumhormoni,

tad iegūta intensitāte samazinās un arī to iedarbības ilgums (*Kharbanda et al., 2016*).

Sievietēm ar hipertensiju ir paaugstināts kardiovaskulāro traucējumu risks. Apvienotie KOK līdzekļi, pat mazu devu lietotāju gadījumā, ir saistīti ar nelielu sirds un asinsvadu slimību pārmērīgu risku starp veselām sievietēm, parādās lielākais venozās tromboembolijas risks (*Farley et al., 1998*). Arteriālā tromboembolija miokarda infarkta risku ar KOK lietošanu, pacientēm nepaaugstina, salīdzinot ar citiem pacientiem, piemēram, vecums, smēķēšana, hipertensija, diabēts, aptaukošanās, kuri ietekmē (*Macgregor, 2017*).

Progestīni un estrogēni pieder pie D un X grupas kategorijām un rada lielu iedzimtu augļa bojājuma riskus. Tomēr dažkārt didrogesteronu lieto, lai grūtniecība saglabātos. Iedzimtus sirds defektus var izraisīt estrogēns kā arī asinsvadu sistēmas defektus un problēmas ar dzimumorgāniem. Ja mātes grūtniecības laikā lieto estrogēnus, tad bērniem biežāk novēro seksuālas uzvedības traucējumus. Sievietēm zīdīšanas laikā estrogēnu lietošana nav ieteicama, tādējādi nomāc laktāciju (*Macgregor, 2017*).

Pētījumā sekoja divas jaunas un veselīgas sievietes, kas lietoja kontracepcijas tabletes – viena sieviete smēķētāja un otra nesmēķētāja. Pētnieki atklāja, ka smēķētāju sirdis sūknēja mazāk asiņu, un asinsvadi bija vairāk sašaurināti - tie bija izturīgi pret veselīgu asinsriti. Sievietēm, kas lieto trešās paaudzes perorālos kontracepcijas līdzekļus, kopējā asins plūsma un sirdsdarbība ir labāki nekā otrās paaudzes kontraceptīvie līdzekļi, kas norāda, ka jaunās formas dzimstības kontrole patiešām var būt drošāka un ieteicama smēķētājiem. Bet sievietei, kura nesmēķē, neatkarīgi no KOK paaudzes, abas paaudzes parādīja pietiekamu KOK darbību organismā (*Owens Healthcare, 2013*).

Gan neklīniskie, gan klīniskie pētījumi liecina par iespējamu KOK medikamentozo terapijas saikni ar koagulācijas un fibrinolīzes patoloģijām. To pētījumu uzsvars, kas savieno smēķēšanu ar dažādiem koagulācijas un fibrinolīzes aspektiem, galvenokārt koncentrējās uz iespējamo ietekmi uz aterosklerozi un nesaglabā dziļo vēnu trombozi un arteriālo trombozi. Šis pētījums novērtē KOK līdzekļu iedarbību un cigarešu smēķēšana pa vēnu un artēriju sastopamību tromboemboliska slimība sievietēm vecumā no 20 līdz 50 gadiem, pacienti ziņoja par kombinēto hormonu preparātu lietošanu ar zemu estrogēnu (0,03 mg) un progestīna komponentu (dienogests vai drospirenon). Lai gan agrāk mazākais estrogēna daudzums kontracepcijas līdzeklī kopā ar progestīna komponentu tika uzskatīti par samērā drošiem, bet nesenie pētījumi apstrīdēja šo jēdzienu. Vairāki pētījumi liecina, ka noteikti progestīni var palielināt trombozes risku, kas saistīts ar zema estrogēna daudzumu. Tā kā labvēlīgās jaunās paaudzes progestīni (desogestrels, gestogēns) augsta blīvuma lipoproteīni holesterīna līmeni, ka tie var samazināt arteriālās trombozes risku, pētījumi pierādīja, ka

relatīvais venozās trombozes risks šo perorālo kontraceptīvo līdzekļu lietotāji bija daudz augstāki par otrās paaudzes progestīniem (levonorgestrela, norgestrels). Smēķēšanas ieradumi palielina arteriālās trombembolijas riska notikumus ar vecumu. Tas strauji palielinājās no 5% vecumā no 20 līdz 24 gadiem līdz gandrīz 73% vecumā no 45 līdz 50 gadiem (*Tzankova et al., 2010*).

1.4. Preparāti, kas pavājina Kombinētās Orālas Kontracepcijas darbību

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi un pretepilepsijas līdzekļi var mijiedarboties abpusēji. Pretepilepsijas līdzekļi un KOK medikamentoza terapija var ietekmēt viens otra metabolismu un klīnisko efektivitāti. Ja šie savienojumi tiek lietoti vienlaikus, var rasties krampju aktivizēšana un neplānota grūtniecība. Tādējādi hormonālas kontracepcijas līdzekļi var ietekmēt pretepilepsijas metabolismu. Gan lamotrigīna, gan valproāta koncentrācija serumā tiek samazināta, vienlaikus lietojot KOK, pateicoties paātrinātajai glikuronidācijai. Lamotrigīna koncentrācija serumā var samazināties par vairāk nekā 50%, un izpaužas kā lēkmju biežums, krampju recidīvs. Neplānota grūtniecība, pretepilepsijas līdzekļu dēļ, notiek lielā pacientu daļā (*Reimers et al., 2015*).

Sievietēm, kuras lieto antibiotikas kā rifampicīnu, kas ir antibakteriāls plaša spektra līdzeklis kopā ar KOK līdzekļiem, ir palielināts intermenstruālais cikls vai pēkšņa asiņošana un grūtniecība. Pastāv pierādījumi, ka rifampicīns palielina perorālo kontraceptīvo līdzekļu estrogēnu un progesterona komponentu metabolismu, izmantojot aknu mikrosomālo enzīmu indukciju, kurā ir viens un tas pats CYP izoenzīms, ko inducē antikonvulsanti (CYP3A) (*Aronson et al., 2016*).

Glikokortikoīdi, tieši „*Prednisolone®*” ar KOK medikamenta terapiju 30-50% samazina prednizolona klīrensu un ilgstošu pusperiodu. Šīs pārmaiņas ir saistītas ar izmaiņām abās saistībās ar olbaltumvielām, kas palielinās, pateicoties pieaugtai glikokortikoīdu saistoša globulīna koncentrācijai un nesaistītam zāļu klīrensam kas, iespējams, ir samazināta vielmaiņas inhibīcijas dēļ. Tādēļ tika ieteikts lietot zemākas prednizolona devas KOK lietotājiem (*Aronson et al., 2016*).

1.5. Preparāti, kas pastiprina Kombinētās Orālas Kontracepcijas darbību

KOK līdzekļi pastiprina savu darbību, lietojot kopā ar antihipertensīvām vielām. Estrogēni var paaugstināt asinsspiedienu un novērst antihipertensīvo iedarbību. Sievietēm, kuri lieto KOK kopā ar pretdiabēta līdzekļiem. Estrogēni var antagonizēt pretdiabēta līdzekļa hipoglikēmisko iedarbību. Dažām sievietēm KOK medikamentozās terapijas laikā, cukura diabēta kontrole var būt ietekmēta uz insulīna darbību (*FSRH, 2017*).

Riska lietošana rada immūnosupresanti. Estrogēni var paaugstināt takrolīma koncentrāciju. Teorētiski takrolīms var arī palielināt hormonālo kontraceptīvo iedarbību. Estrogēnus un progestogēnus var paaugstināt ciklosporīna līmeni. Dopamīnerģiskie līdzekļi arī izraisa pastprinātu darbību ar KOK līdzekļiem – selegilīna līmenis, ko potenciāli palielina estrogēni un progestogēni. Paaugstināts toksicitātes risks. Ražotāji iesaka izvairīties no vienlaicīgas lietošanas. Estrogēni samazina ropinirola klirensu par aptuveni vienu trešdaļu.

Pretsēnīšu līdzekļi kā „*Fluconazole®*” lietojot kopā ar KOK līdzekļiem, estrogēni un progestogēni var palielināt vorikonazola līmeni. Anksiolītiskie līdzekļi un miega līdzekļi. Estrogēns palielina melatonīna koncentrāciju plazmā. Anksiolītiskie līdzekļi un hipnotikas kā „*Diazepam®*”, nokļūstot organismā, estrogēni un progestagēni var paaugstināt hlordiazepoksīda, diazepāma un nitrazepāma koncentrāciju plazmā. Bronhodilatatoru darbība, pēc KOK lietošanās, estrogēni mazliet samazina teofilīna klirensu, kā rezultātā palielinās koncentrācija plazmā. Ja rodas nevēlamas blakusparādības, ieteicams samazināt devu. Muskuļu relaksanti kā „*Mydocalm®*”, estrogēnu un progestogēnu darbība var palielināt tizanidīna līmeni un tā nelabvēlīgo ietekmi. Arī KOK darbību pastiprina kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi un aldosterona antagonisti kā „*Spirolactone®*”, ar drospirenonu un kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem var rasties hiperkaliēmija vai hipotensija (*FSRH, 2017*).

2. MATERIĀLI UN METODEDES

Lai sasniegtu izvirzīto darba mērķi tika izveidota aptaujas anketa un veikta Kombinētā Orālā Kontracepcijas līdzekļu lietotāju sociālā aptauja „Mēness aptieka – 80” aptiekā un doktorātā.

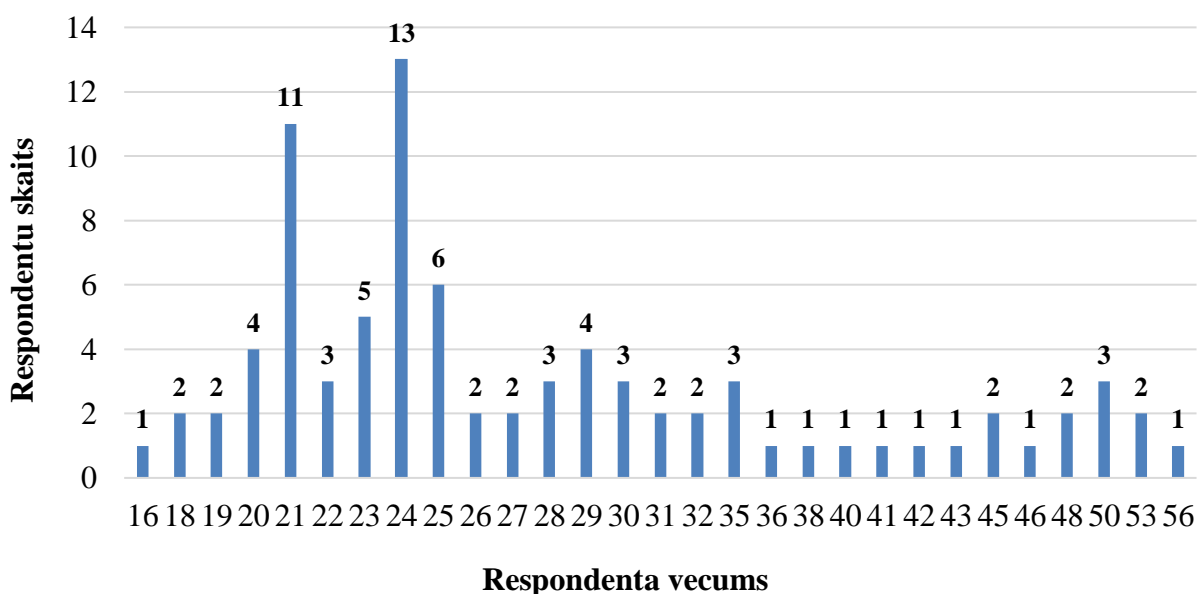
Respondentiem tika uzdoti 15 jautājumi par Kombinēto Orālo Kontracepcijas lietošanu. Aptaujā piedalījās 85 respondentes vecumā no 16 – 56 gadiem. Izveidotā anketa sastāvēja no divām daļām (1. pielikums). Pirmā daļā tika apkopoti respondentu norādītie dati par KOK medikamentozās lietošanas iemeslu, ilgumu un kuru no terapijas veidiem ir nozīmējais ārsts. Otrā daļā tika apkopotas respondentu atbildes par KOK medikamentozās terapijas adekvātumu un precīzu lietošanu, kā arī vai pacientes lietot KOK kopā ar citiem medikamentiem, kas var pastiprināt vai pavājināt KOK darbību.

Aptaujas dati tika analizēti un apkopoti datu apstrādes programmā *Microsoft Office Excel 2016*.

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

3.1. Respondentu sadalījums pēc vecuma

Pētījumā par „KOK līdzekļu lietošanu” piedalījās 85 sievietes no 16 līdz 56 gadiem. Uz pirmajiem 3 aptaujas anketas jautājumiem atbildēja visas respondentes – pacientes, jo uz pārējiem jautājumiem atbildes vajadzēja sniegt tikai tām sievietēm, kas lieto vai kādreiz ir lietojušas KOK medikamentozo terapiju.



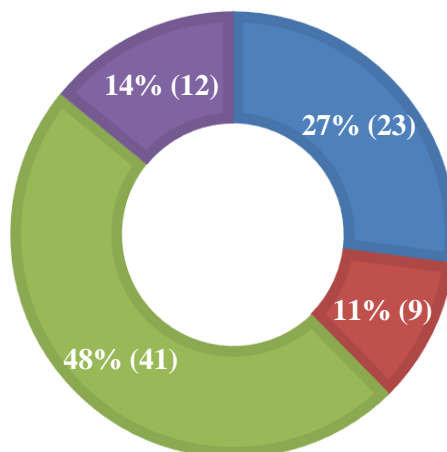
3.1. attēls. Respondentu vecums, kuri lieto vai lietoja KOK līdzekļus.

Izanalizējot vecumu starp kombinēto orālo kontracepciju līdzekļu lietotājām tagad un kas kādreiz lietoja KOK, visvairāk KOK lietotāju ir vecumā no 20 līdz 25 gadiem, kopumā norādīja 42 pacientes, savukārt vecuma grupās pēc 25 gadiem KOK lietotāju skaits samazinās. Galvenais kombinēto orālo kontracepciju lietošanas pieaugums ir vērojams no 21 līdz 24 gadiem un 29 līdz 35 gadiem (skat. 3.1.att.).

Šo pieaugumu var skaidrot, ka šajā agrajā sieviešu vecumā grupām nav nepieciešamās informētības par KOK medikamentozās terapijas lietošanas adekvātumu. Šajā vecuma grupā ir novērojama arī ir lielāka interese. Šajā sieviešu grupas daļā visvairāk lieto KOK preparātus, vai nu uzsākot agri seksuālo dzīvi, un izmanto tos kā efektīvus aizsargāšanās līdzekļus, vai arī ārsts nozīmē KOK terapiju dēļ hormonālajām svārtībām, kuras var pierēgulēt ar KOK medikamentozo terapiju.

3.2. Respondentu sadalījums pēc dzīvesvietas

■ Kurzeme ■ Zemgale ■ Vidzeme ■ Latgale

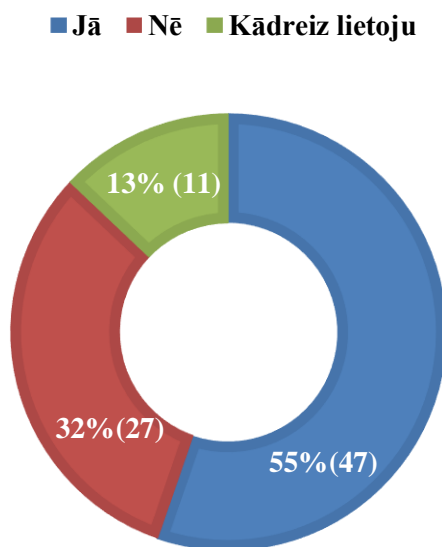


3.2. attēls. Respondentu sadalījums pēc norādītās dzīvesvietas.

Saņemot kopējo informāciju par respondentu dzīvesvietu un kuros reģionos sievietes grupas lieto vairāk kombinētās orālās kontracepcijas preparātus, izanalizējot datus, var secināt ka lielākā daļa no pacientiem, kas piedalījās aptaujā, ir respondenti, kuri no 48% (41) dzīvo Vidzemes pusē, jo Vidzemē, tieši Rīgā ir visvairāk apdzīvota galvaspilsēta un mūsdienās vairāk KOK sievietes lietotāji ir jauniešu vecumā.

Kurzemes reģions ir nākamais pēc Vidzemes, kur dzīvo 27% (23) respondentu, nākamajā vietā ir Latgalē ar 14% (12) pacientiem, kuri lieto KOK. Un no Zemgales ir tikai 11% (9) sievietes no pārējiem respondentiem, kuri lieto KOK preparātus. Pētījumā aptauja tika izdalīta, pirmkārt, „Mēness aptieka – 80” pacientiem, gan arī doktorātā – ārstiem un medmāsām, tika izdota arī lielās pilsētas kā Liepājā un Daugavpilī, arī Mēness aptiekas. Tika izveidota arī interneta aptauja *Google docs* vietnē, kas ir pieejama visā pasaulē un visiem cilvēkiem (skat. 3.2. att).

3.3. Kombinētās Orālās Kontracepcijas lietošana



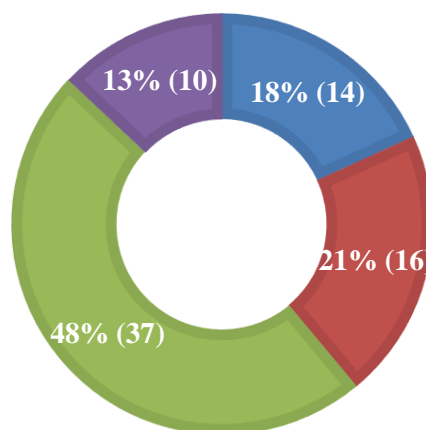
3.3. attēls. Kombinēto orālo kontracepciju lietošana.

Analizējot cik daudz sieviešu grupas lieto vai lietoja KOK līdzekļus, var secināt kā kombinētā orālā kontracepcija ir ļoti populāra mūsdienās, sieviešu skaits arvien kļūst lielāks KOK lietošanā. 55% (47) no aptaujāto respondentiem norādīja, ka lieto KOK medikamentozo terapiju, savukārt 32% (27) norādīja, ka nelieto KOK medikamentozo terapiju un 13% (11) atzīmēja, ka kādreiz ārsts tika nozīmējis KOK terapiju (skat. 3.3. att).

Efektīvie kontracepcijas līdzekļi pēdējo 50 gadu laikā ir palīdzējuši dinamiski mainīt pasaules iedzīvotāju struktūru, veicot demogrāfisku pāreju, kas ietver zemāku auglības līmeni un ilgāku kontrolēšanu sieviešu organismu tonusā. Kombinētie orālie kontracepcijas līdzekļi ir ļoti efektīvi kā kontracepcijas metode, kas arī sniedz labumu veselībai papildus grūtniecības profilaksei, ievērojamo efektu arī rāda uz reproduktīvo sistēmu, dod atvieglojumus un samazina simptomus menstruācijas laikā (*Bart et al., 2005*). Tas ir ne tikai efektīvs kontracepcijas līdzeklis, bet arī daudzām sievietēm tas var atrisināt problēmas ar pinnēm, mazināt smagu asiņošanu ka arī kontrolē sievietēm ar menopauzi hormonālo disbalansu (*Yogarajah, 2017*).

3.4. Kombinētās Orālās Kontracepcijas lietošanas ilgums

■ 2-3 mēneši ■ 1 gadu ■ 2-5 gadus ■ Cits



3.4. attēls. Kombinēto orālo kontracepciju lietošanas ilgums.

Iegūtā informācija par aptaujātajiem respondentiem par KOK medikamentozās terapijas lietošanas ilgumu, liecina, ka šobrīd KOK lietošanas ilgums ir 2-5 gadiem, šo atbildi norādīja 48% (37) no aptaujātajām pacientēm, savukārt 21% (16) respondentes norādīja, ka maksimums lieto tika 1 gadu. Savukārt attiecīgi mazāk 18% (14) norādīja, ka lieto 2-3 mēnešus un 13% (10) norādīja citu variantu, kur aptaujāto anketā uzrādīja, ka izmantoja avārijas kontracepciju un intrauterīnos līdzekļus. Apkopojot datus, var secināt, ka pacientes lietojot ilgāku laiku KOK preparātus, jūt lielāko drošību un iegūst efektīvus rezultātus, jo tieši KOK sniedz vairāk pozitīvus rezultātus nekā negatīvus (skat. 3.4. att).

Daudziem pacientiem hormonālā kontracepcija ir droša un ļoti efektīva, lai novērstu grūtniecību ar minimālām blakusparādībām. Daudzām sievietēm var būt arī hormonālo pretapaugļošanās līdzekļu pozitīvas blakusparādības, piemēram, regulē hormonālo disbalansu, uzlabo ādas stāvokli, un tiek izmantots, kā pretapaugļošanās līdzeklis (*Boutot, 2017*).

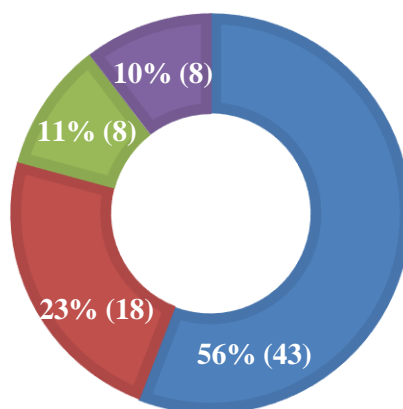
Tiek ziņots klīniskajos pētījumos, ka ilgāka KOK tablešu lietošana par 5 gadiem, var saasināt dažādas veselības problēmas, izraisīt daudz dažādas blakusparādības, kā, piemēram, vēža rašanos, kardiovaskulārās saslimstības un tromboembolijas risku.

Tomēr šai hormonālai terapijai ir jāmeklē alternatīvas metodes, piemēram, prezervatīvi, „NuvaRing®”- intrauterīnie līdzeklis, kontracepcijas implantanti, kā arī ārstējošajam ārstam jāvērtē atrast pēc iespējas piemērotāko KOK medikamentozo

terapiju, kas pacientei sniegtu pozitīvo iznākumu (*Smith, 2018*).

3.5. Kombinētās Orālās Kontracepcijas lietošanas iemesls

- Kontracepcijas līdzeklis
- Acne vulgaris ārstēšanai
- Hormona disbalansa novēršanai
- Cits



3.5. attēls. KOK lietošanas nolūki.

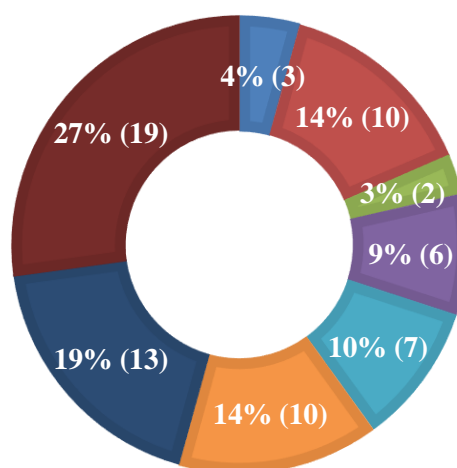
Analizējot iegūtos datus, var secināt kā biežāk kombinētā orālā kontracepcija tiek lietotā kā kontracepcijas līdzeklis, kas ir 56% (43). Tas nozīmē kā pacientu grupas rūpējas par savu veselību un nākotnes dzīvi, jo sievietēs nevēlās neplānoto grūtniecību. 23% (18) pacientu grupas lieto KOK hormonālā disbalansa novēršanai, lai kontrolētu savu reproduktīvo sistēmu. Hormonālais disbalans notiek gan pusaudžiem – pubertātes periodā, gan sievietēm, kuriem ir menopauze – kad hormoni nespēj labi darboties.

Arī 11% (8) pacientes lieto, lai ārstētu „*Acne vulgaris*” slimību. Savukārt 10% (8) respondentes lietoja kā avārijas kontracepciju vai kā intrauterīnos līdzekļus (skat. 3.5. att.).

Ir veikti vairāki klīniskie pētījumi, kuros tika uzrādīta KOK medikamentozo terapiju efektivitāte „*Acne vulgaris*” ārstēšanā (skat. 3.5. att.). 31 klīniskajā pētījumā ar 12 599 dalībniecēm, kurā no deviņiem placebo kontrolētiem pētījumiem ar datiem analīzes laikā uzrādīja, ka KOK samazināja pinnu veidošanos un samazināja iekaisuma procesus, kas bojāja sejas ādu un samazināja „*Acne vulgaris*” smaguma pakāpes. Levonorgestrela – KOK grupai bija mazāk kopējo bojājumu skaitu (MD -9,98; 95% CI -16,51 līdz -3,45), iekaisuma un neelastīgu bojājumu skaits.

Noretindrona acetāts, hlormadinona acetāts un ciproterona acetāts bija labāki rezultāti klīnicista vispārējam novērtējumam pret vieglām pinnēm (VAI 1,86; 95% TI no 1,32 līdz 2,62). Dienogestu – KOK grupai bija lielāks procentuālais samazinājums kopējā bojājumu skaitā (MD -15,30; 95% CI -19,98 līdz -10,62) un iekaisuma bojājumu skaits, un vairāk sievietes tika novērtētas ar kopējo sejas pinnes uzlabošanos. KOK preparāti, kas satur hlormadinona acetātu vai ciproterona acetātu, uzlaboja „*Acne vulgaris*” labāk nekā levonorgestrels (*Arowojolu et al., 2012*).

3.6. Respondentu norādītie visplašāk izmantotās KOK medikamentozās terapijas



3.6. attēls. Visplašāk izmantotā KOK medikamentozā terapija.

Katra no pacientu grupām aptaujas anketā ir norādījusi tikai vienu firmas KOK preparātu. Pēc iegūtajiem atbilžu datiem, tika izsecināts kā populārākais un vairāk lietotājams KOK preparāts starp sievietēm ir „*Yasminelle®*” preparāts, kuras lieto 19% (13) no visām respondentēm. „*Yarina®*” 14% (10) un „*Lindynette®*” 14% (10) preparātus lieto vienāds pacientu skaits. Nākamais pēc popularitātes ir „*Yaz®*” preparāts, kuru lieto 10% (7) respondentes. Parējās pacientu grupas lieto 9% (6) „*Regulon®*”, 4% (3) „*Belara®*” preparātu, un no pārējām respondentēm 3% (2) lieto „*Qlaira®*” preparātu (skat. 3.6. att.).

Ārsta nozīmētā KOK terapija nav atkarīga no noteiktām vecuma grupām, jo salīdzinoši katrai pacientei tiek noteikts savs hormonālais rādītājs, kas arī nosaka ārsta lēmumu, izrakstīt konkrēto KOK medikamentozo terapiju un tās ilgumu, kā arī visai bieži jaunākie paaudzes preparāti tiek izrakstīti kā pirmās izvēles preparāti, jo tiem tiek novērotas mazāk blaknes un labākā efektivitāte. Kā arī ne visiem preparātiem ir pieejamas dažādas hormonālo terapiju devu diapazons, piemēram, „Lindynette®” ir 75 µg/20 µg un 75 µg/30 µg, līdz ar to ārstam ir jārod iespēja pacientei atrast vispiemērotāko hormonālās devas diapazonu.

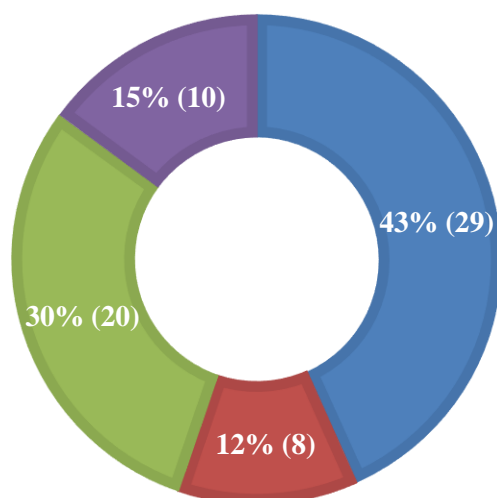
Vislielākais respondentu skaits ir atzīmējis variants „Cits” 27% (19), kur sievietēs pieminēja tādus preparātus kā „Escapelle®” un „EllaOne®”, kas tiek lietoti kā avārijas kontracepcija.

Medikamenta nosaukums	Aktīva viela/ Paaudzes	Pielietošana
Yasminelle®	0,02 mg etinilestradiola un 3 mg drospirenona; 4.p.	Kontracepcijas līdzeklis
Yarina®	3000 µg drospirenona un 30 etinilestradiola µg ; 4.p	Kontracepcijas līdzeklis
Lindynette®	75 µg gestodēna un 20 µg etinilestradiola;75µg/ 30µg; 3.p	Pretapaugļošanas līdzeklis
Yaz®	0,02 mg etinilestradiola un 3 mg drospirenona; 4.p	Kontracepcijas līdzeklis
Regulon®	150 µg dezogestrela un 30 µg etinilestradiola; 3.p	Kontracepcijas līdzeklis
Belara®	0,03 mg etinilestradiola un 2 mg hlormadinona acetāta; 4.p	Hormonāla kontracepcija
Qlaira®	1,2 un 3 mg estradiola valerāta, 2 un 3 mg dienogesta; 4.p	Kontracepcijas līdzeklis
Escapelle®	1,5 mg levonorgestrela un palīgvielu: 142,5 mg laktozes monohidrātu; 2.p	Avārijas kontracepcija
EllaOne®	30 mg ulipristāla acetāts;4.p	Avārijas kontracepcija

3.7. attēls. KOK līdzekļi (ZVA, 2018)

3.7. Respondentu norādītas atbildes par zāļu apraksta pārskatu

■ Jā ■ Nē ■ Lietošanu izskaidroja ārsts ■ Lietošanu izskaidroja farmaceits



3.8. attēls. Zāļu lietošanas instrukciju pielietošana.

43% (29) aptaujāto respondentu norādīja, ka KOK medikamentozo terapiju izskaidro ārsts – ginekologs individuāli. Otrkārt, kombinēto orālo kontracepciju medikamentus ir ļoti daudz: ar dažādām zāļu vielu grupu kombināciju, tā mijiedarbību, blaknēm, līdz ar to ir liela nozīme, ka katrs ārstējošais ārsts KOK terapiju pacientēm izraksta individuāli.

Pēc iegūtajiem datiem, var secināt, ka katra paciente rūpējas un vēlās pārliecināties par savu veselības stāvokli un tas ir 43% (29) respondentu skaits, kuri izlasa zāļu lietošanas instrukciju, pirms KOK medikamentu lietošanas. Diemžēl 12% (8) pacientu skaits, kuri neizlasa vai vispār nepārskata zāļu lietošanas instrukciju, kas liecina arī par to, pacientes uzticas ārstu un farmaceitu konsultācijām, tomēr, lai pārliecināties par medikamenta efektu un blakusparādībām, tomēr arī ārsts un farmaceits iesaka, un ir vēlams izlasīt lietošanas instrukciju, jo tās pacientei ne tikai sniedz plašākas zināšanas par ārsta nozīmēto KOK medikamentozo terapiju, bet arī papildus informāciju par iespējamā blaknēm, ko var izsaukt attiecīgais preparāts. Citu respondentu skaits ir atbildējis kā 30% (20) - lietošanu izskaidroja ārsts un tikai 15% (10) - lietošanu izskaidroja farmaceits, šī proporcija norāda, ka informācija par medikamentozās terapijas precīzu lietošanu ir pareiza, jo ārstam kas nozīmē terapiju būtu arī pacientei jāizskaidro preparāta lietošanu. Tomēr, arī farmaceitam ir jāsniedz farmaceitiskā aprūpe, neaizmirstot par pacientu līdzestību, tādejādi,

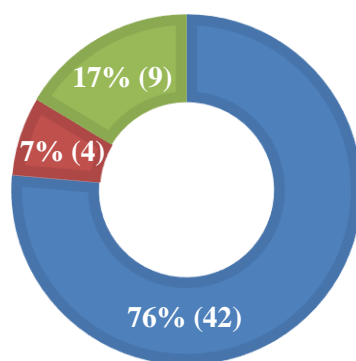
nepieciešams pirms zāļu izsniegšanas noteikti pārjautāt vai paciente ir informēta par precīzu zāļu lietošanu (skat. 3.8. att).

Londonā tika veikts pētījums, kurā tika noteikts 741 KOK medikamentu izsniegšana skaits un vidējais farmaceita konsultatīvais laiks uz pacientu . Tika noteikts, ka 7 farmaceiti no piecām aptiekām (no 2009. gada oktobra līdz 2011. gada jūnijam) izsniedza 741 KOK medikamentu, no kuriem 45,5% radās pēc ārkārtas kontracepcijas piegādes. Vidējais konsultāciju laiks bija 19 minūtes. Lielākā daļa no konsultācijām 92,2% bija sievietēs vecumā līdz 30 gadiem, no kuriem 22,5% bija jaunākas par 20 gadiem. No 99 sievietēm, kuri aizpildīja anketas, lielākā daļa pacientu bija ļoti apmierinātas, un jutās ērti runājot ar farmaceitu par kontracepciju. Apmācīti farmaceiti bija klīniski kompetenti un nodrošināja, kā arī pasniedza visu nepieciešamo informāciju pacientiem par KOK lietošanu (*Parsons et al., 2013*).

Latvijā farmaceitu vidējais konsultatīvais laiks uz pacientu ir 10-15 minūtes, visai bieži, pacientēm, kurām ir izrakstīta KOK medikamentozā terapija, netiek veikta farmaceitiskā aprūpe, jo apkalpojošais farmaceits ir pārliecināts, ka pacientei ir pieejama un zināma visa nepieciešamā informācija par KOK terapiju, līdz ar to konsultatīvajam laikam samazinoties no 10-15 uz 5-7 minūtēm.

3.8. Precīza un pareiza Kombinētās Orālās Kontracepcijas lietošana

■ Jā ■ Nē ■ Ir dienas, kad aizmirsu iedzert KOK tableti

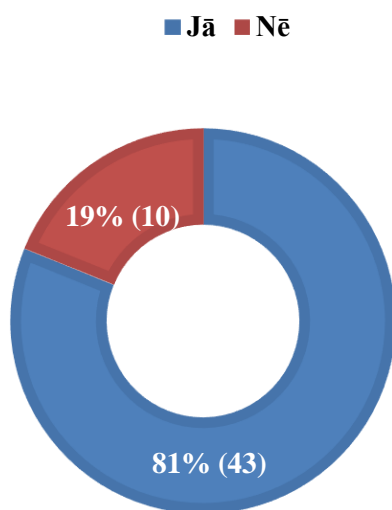


3.9. attēls. KOK līdzekļu pareiza lietošana.

Analizējot iegūtos datus, var secināt kā respondentu grupas pieturās pie pareizās KOK līdzekļu lietošanās un veselīga dzīvesveida, kas ir 76% (42) respondentu skaits ir atbildējis, ka tabletes tiek lietotas katru dienu vienā un tajā pašā laikā un tas ir ļoti labi sievietes organismam, jo neizsauc blaknes un tieši KOK līdzekļi iedarbojas, ja lieto pareizi katru dienu. 7% (4) pacientes atbildēja ka nelieto katru dienu KOK līdzekļus vienā un tajā pašā laikā un tas ir nepareizi, jo tad nenotiek pilnīga KOK līdzekļu iedarbība. Ir gadījumi, kad pacientes aizmirst iedzert KOK tableti savlaicīgā laikā un no visām aptaujātajām pacientēm tas ir 17% (9) (skat. 3.9. att.).

Tika veikts pētījums, ja KOK tablešu lietošana tiek nokavēta par trīs stundām, tad rodas risks palikt stāvoklī un ir jāpielieto otrs aizsargājošais līdzeklis kā prezervatīvs. Tas ir tāpēc, ka aktīva kombinēto kontracepciju sastāvdaļa – progesterons nepārstāv sievietes ķermeņa sistēmu ļoti ilgi – parasti 24 stundas. Kad tablete tiek uzņemta vēlāk, sievietes ķermenim ir bijis laiks atgriezties pie sava dabiskā auglības un atbrīvot olu un pēc tablešu lietošanas ir dzimumakts. Ja ir aizmirsis vairāk nekā divas kombinētas kontracepcijas tabletes, tad Jums ir grūtniecības risks. Šajos gadījumos ir ieteicams atkal lietot tabletes atbilstoši regulārajam grafikam un izmantot nākamo nedēļu pēc otrās formas dzimstības kontrolei (Dovey, 2015).

3.9. Kombinētās Orālās Kontracepcijas terapijas lietošana paralēli citām zāļu vielām



3.10. attēls. Informēšana par KOK medikamentu lietošanu kopā ar citām zāļu vielām.

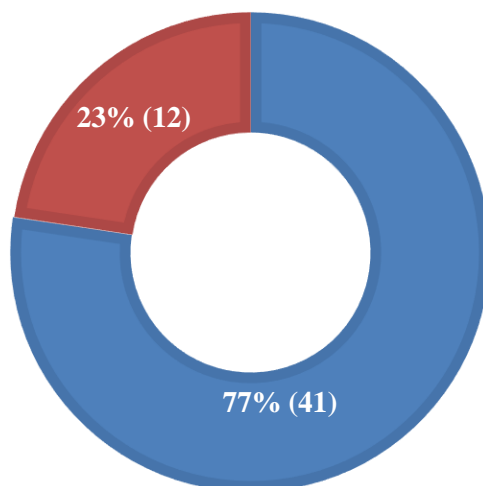
No visu respondentu skaita 81% (43) pacientes ir informētas par citu zāļu lietošanu kopā ar KOK medikamentiem un tas ir ļoti labi, ka pacienti ir informēti un paši ieinteresēti par citu zāļu komplikācijām un iedarbību uz tās organismu, lietojot KOK preparātus, bet pārējās pacientu grupas, kas ir 19% (10) atbildēja kā nav informēti par citu zāļu iedarbību paralēli, lietojot KOK medikamentozo terapiju (skat. 3.10. att.).

Ir ļoti svarīgi izprast un zināt informāciju par kāda medikamenta ar citu zāļu iedarbību, jo daudzu medikamentu paralēla lietošana ietekmē – samazina vai pastiprina KOK darbību.

3.10. Citu medikamentozās terapijas lietošana kopā ar KOK terapiju

■ Jā (Antibiotikas/Dažādu augu preparātus/kompleksos vitamīnus)

■ Nē



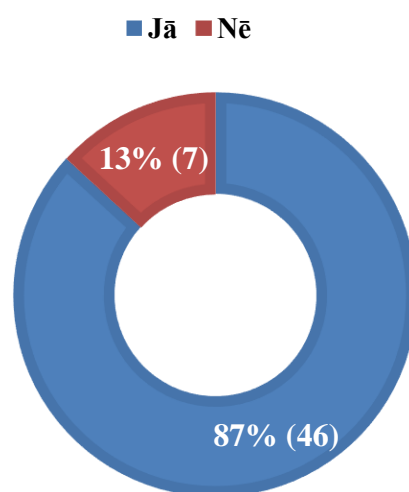
3.11. attēls. Citu medikamentu paralēla lietošana ar KOK preparātiem.

77% (41) no aptaujātiem pacientiem, kas KOK medikamentozo terapiju, regulāri lieto arī citus medikamentus kā antibiotikas, dažādu augu preparātus vai kompleksos vitamīnus, bet 23% (12) pacientes atbildēja, ka nekad nav lietojušas citus medikamentus kopā ar KOK preparātiem. Izanalizējot datus par paralēlu KOK medikamentu lietošanu ar citām zālēm un var secināt kā noteiktie preparāti lietojami vienā laikā ar kontracepciju, var izraisīt konkrētas blakusparādības un tika izmantotas pacientu atbildes uz konkrēti uzdoto jautājumu (skat. 3.11. att.).

Tika veikts klīniskais pētījums, ka arī antibiotikas, kā ampicilīns, piemēram, „Principen®”, tiek ierosinātas, lai samazinātu zarnu baktēriju floras daudzumu, kas

iesaistīts estrogēnu konjugētu hidroģē kuņģa-zarnu traktā. Farmakokinētikas pētījumos nelielās pacientu grupās konstatēja, ka īslaicīga ampicilīna lietošana var izraisīt asiņošanu vai paaugstinātu folikulu stimulējošo hormonu koncentrāciju. Dažas antibiotikas, piemēram, trimetoprim/ sulfametoksazols, piemēram, „*Bactrim*®”, faktiski var paaugstināt etinilestradiola līmeni plazmā. Dažas zāles var mazināt KOK medikamentozo terapijas efektivitāti. Zāles, kas palielina aknu zāļu metabolismu, piemēram, fenobarbitāls, karbamazepīns „*Tegretol*®”, fenitoīns „*Dilantin*®”, var palielināt KOK nespēju. Antimikrobiālie preparāti, kas ir fermentu induktori, ir rifampīns, piemēram, „*Rifadin*®” un griseofulvīns, piemēram, „*Fulvicin*®”. Rifampīns var samazināt gan etinilestradiola, gan noretindrona līmeni ar tā spēcīgo enzīmu inducējošo aktivitāti (*Lomaestro, 2009*).

3.11. Kombinētās Orālās Kontracepcijas terapiju izraisītie blakusefekti



3.12. attēls. Informēšana par KOK medikamentu iespējamām blakus parādībām.

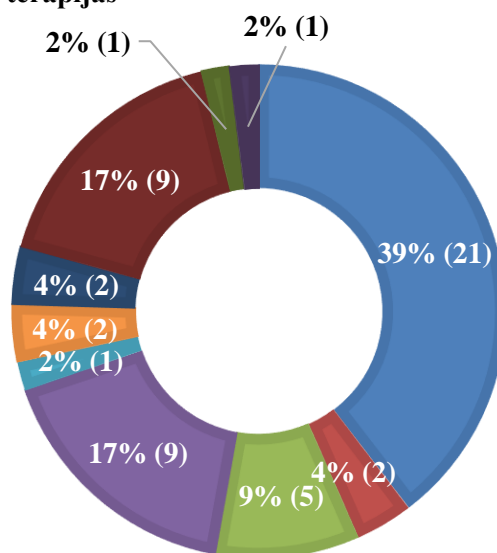
Pēc iegūtajiem aptaujas rezultātiem, 87% (46) pacientes atbildēja kā ir informēti par KOK medikamentu iespējamām blakus parādībām un 13% (7) no visām respondentēm nav informēti par KOK medikamentu iespējamām blakus parādībām (skat. 3.12. att.).

Ģimenes ārstiem ir grūti noteikt, kura KOK izvēlētā medikamentozā terapija neradīs blakusparādības. Lietojot tableti, daudzām pacientēm uzsākot terapiju nerodās nekādas blakusparādības, taču var būt nepieciešams izmēģināt dažādas KOK terapijas, pirms atrod tādu, kas uzrāda vislabāko efektu. Katra paciente reaģē atšķirīgi pret noteikto KOK

terapiju, bet ārsti uzsver, ka uzsākot šādu medikamentozo terapiju, sieviešu organismam ir nepieciešams adaptēties pirmajos trijos mēnešos, kad notiek visstraujāk hormonālās svārstības (*Pietrangelo et al., 2017*).

3.12. Kombinētās Orālās Kontracepcijas terapiju laikā izraisītie blakusefekti

- Nē, neesmu novērojusi nekādas blakusparādības
- Alerģiski izsitumi (Nieze, apsārtums)
- Neregulārs cikls
- Garstāvokļa maiņas (Nervozitāte, nemierīgums)
- Hormonālais disbalanss
- Hormonālā terapija nepalīdzēja sasniegt vēlamu terapijas efektu
- Asinsspiediena paaugstināšanās
- Galvassāpes
- Vemšana
- Citi



3.13. attēls. Novērotie blakusefekti pēc KOK medikamentu lietošanās.

No visiem iegūtiem rezultātiem, 39% (21) pacientu nenovēro nekādas blakusparādības, bet ir dažu pacientu skaits, kuri novēroja konkrētas blakusparādības, 4% (2) alerģiski izsitumi, 9% (5) neregulārs cikls, 17% (9) garstāvokļa izmaiņas, 2% (1) hormonālais disbalanss, 4% (2) hormonāla terapija nepalīdzēja sasniegt vēlamu terapijas efektu, 4% (2) asinsspiediena paaugstināšanās tika novērotas, 17% (9) tika izsauktas galvassāpes, 2% (1) vemšana un 2% (1) citi gadījumi kā libido zudums tika novērot (skat. 3.13. att.).

Blakusparādības	Progestīns/Estrogēns/Androgēna efekti	Var mēģināt lietot šīs tabletes, lai samazinātu blakusparādības
„ <i>Acne vulgaris</i> ”	lielāks estrogēns, zemāka androgēna iedarbība	Demulen 1/50, Brevicon, Mircette, Modicon, Necon, Othro-Cyclen, Ortho-TriCyclen, Yasmin
Neregulārs cikls	augstāks estrogēns, augstāks progestīns, zemāka androgēna iedarbība	Demulen 1/50, Desogen, Ortho-Cept, Ovcon 50, Yasmin, Zovia 1/50E, Estrostep FE
Sāpēs krūtīs	zemāks estrogēns, zemāka progestaīna potence	Alesse, Levlite
Depresija	zemāka progestīna iedarbība	Alesse, Brevicon, Levlite, Modicon, Necon 1/35, Ortho-Cyclen, Othro-TriCyclen, Ovcon 35, Tri-Levlen, Triphasil, Trivora
Endometriozē	zemāks estrogēns, augstāka progestaīna spēja, lielāka androgēna iedarbība	Demulen 1/35, Levlen, Levora, Loestrin 1.5/30, Loestrin 1/20 Fe, LoOvral, Nordette, Zovia
Galvassāpes	zemāks estrogēns, zemāka progestīna deva	Alesse, Brevicon, Levlite, Modicon, Necon 1/35, Ortho-Cyclen, Ovcon 35, Tri-Levlen, Triphasil, Trivora
Vemšana	zemāka progestīna deva	Alesse, Levlite, Loestrin

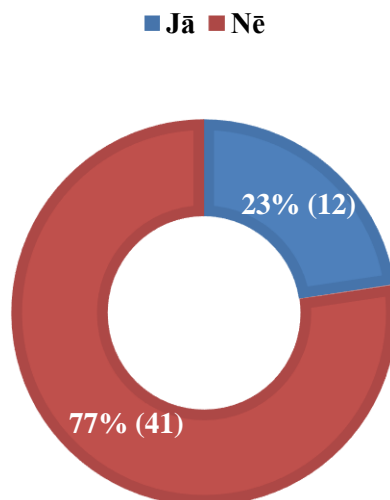
		1/20 Fe, Yasmin, Yaz, Beyaz
Menstruācijas krampji	lielāka progestīna deva	Demulen 1/35, Demulen 1/50, Desogen, Mircette, Loestrin 1.5/30, Ortho-Cept, Yasmin, Zovia 1/35E, Zovia 1/50E
Svara pieaugums	zemāks estrogēns, zemāka progestīna deva	Alesse, Levlite, Loestrin 1/20 Fe, Yasmin, Yaz, Beyaz

3.14. attēls. Mākslīgo hormona attiecīgas devas, kuras var izraisīt plaši izplatītas blakusparādības (Stacey, 2018).

Svarīgi ir norādīt, ka galvenais iemesls hormonālo dzimstības kontroles lietošanai ir kontracepcijas līdzeklis, lai novērstu nevēlamu grūtniecību. Ņemot vērā potenciālos nekontraktizējošos līdzekļus, kas saistīti ar dzimstības kontroli, kā arī nevēlamām blakusparādībām, jādiskutē ar ārstu, nosakot, kura hormonālā metode vislabāk atbilst katrai sievietei. Raksturīgi, ka līdzsvars (vai attiecība) starp estrogēnu un progestīnu tablešu zīmolā var būt nozīmīgs blakusparādībām, ar kurām saskarās. Katra paciente var atšķirīgi reaģēt uz šīm sastāvdaļām.

Tāpat arī tablešu veids, ko var lietot vienfāzu, divfāzu, trifāžu, vai pagarināto ciklu, var palīdzēt mazināt vai palielināt noteiktas blakusparādības (skat. 3.14. att.) (Stacey, 2018).

3.13. Kombinētās Orālās Kontracepcijas terapiju lietošanas grūtniecības iestāšanās



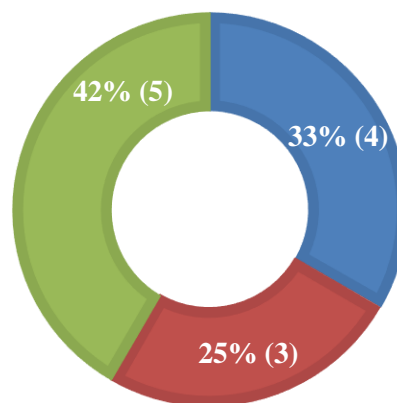
3.15. attēls. Grūtniecības iestāšanās pēc KOK medikamentu lietošanas

Apkopojot iegūtos datus, 23% (12) no visām pacientēm, kurām ir iestājusies grūtniecība un var secināt kā ir iestājusies grūtniecība, jo nepareizi tika pielietota ārstēšanas terapija, kādu laiku un dienu tika aizmirsta ieņemt tablete vai nepareizā laikā un līdz ar to KOK darbība netika izstrādāta pilnībā sievietes organismā, aizsargfunkcija nenostādāja kā pretapaugļošanas līdzeklis. 77% (41) pacienti atbildēja kā nebija iestājusies grūtniecība pēc KOK lietošanas, var secināt kā pacientes lieto pareizi kontracepciju un pilda ārsta norādījumus (skat. 3.15. att.).

Dzemdību kontrole ir 99% efektīva, ja to izmanto pilnīgi. „*Perfekta lietošana*” nozīmē, ka tā tiek lietota katru dienu vienā un tai pašā laikā bez jebkādiem izņēmumiem. "Tipiska lietošana" attiecas uz to, kā tas visbiežāk tiek izmantots. Tas nozīmē, ka tableti lieto mazliet atšķirīgos laikos vai nejauši izlaiž dienu. Ar tipisku lietošanu, dzimstības kontrole ir aptuveni 91 procentus efektīva. Risks palikt stāvoklī, ja sieviete izlaiž divu dienu vai vairāku dienu lietošanu. Kļūstot par grūtnieci un lietojot KOK preparātus, kamēr notiek dzimstības kontrole, palielinās grūtniecību risks. Grūtniecība rodas, kad apaugļotais embrijs tiek pievienots ārpus dzemdes, bieži vien ar olvadu. Šī ir ļoti nopietna, dzīvībai bīstama problēma, un to nekavējoties jāpārtrauc. Arī atkarīgs no sievietes organisma, var gan izraisīt ekotūrisku grūtniecību vai KOK lietošanas laikā, grūtniecības laiks kļūst labāks vai otrādi, kad sieviete palika stāvoklī, tad jāpārtrauc kombinēto orālo kontracepciju lietošanu (*Galan, 2016*).

3.14. Grūtniecības iemesls, lietojot Kombinētās Orālās Kontracepcijas terapiju

- Aizmirsu iedzert laicīgi tableti
- Antibiotiku paralēla lietošana ar KOK terapiju
- Lietoju asinszāles preparātus



3.16. attēls. Iemesli grūtniecības iestāšanās, lietojot KOK preparātus.

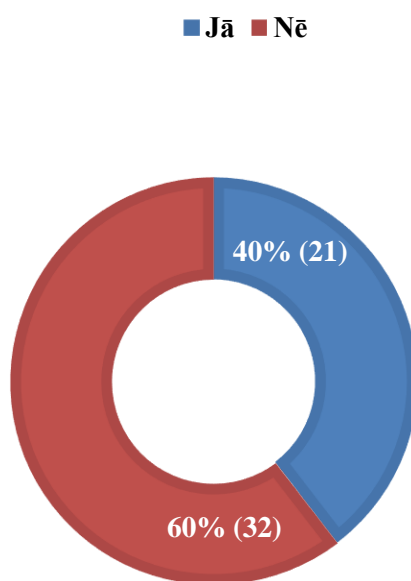
Pēc iegūtajiem datiem, 33% (4) respondentiem iestājās grūtniecība KOK lietošanas laikā, jo tika aizmirsts iedzert laicīgi tableti, 25% (3) iestājās grūtniecība antibiotiku paralēlas lietošanas ar KOK terapiju dēļ un 42% (5) pacientes lietoja asinszāles preparātus (skat. 3.16. att.).

Vienā pētījumā, kurā piedalījās 12 pacientes, kuras lietoja KOK līdzekļus (etinilestradiol 35 mcg un 1 mg noretindrona), indivīdi lietoja KOK līdzekli tikai vienu mēnesi, pēc tam 300 mg trīs reizes dienā pievienoja asinszāli (hiperīcīna saturu 0,3%) un lietoja nākamos 2 mēnešus. Pirmā mēneša laikā tikai divām no 12 sievietēm bija izsaukta asiņošana, bet trešajā mēnesī vairāk nekā puse 7 no 12 pacientēm bija asiņošanās. Arī asinszāles klātbūtnē etinilestradiola pusperiodu samazināja līdz apmēram pusei no kontroles vērtībām. Cita veida klīniskajā pētījumā piedalījās 16 pacientes, kuras lietoja 20 mg etinilestradiola un 1 mg noretindrona, salīdzināja divus ciklus ar kombinēto orālo kontraceptīvo līdzekli divos ciklos ar 300 mg trīs reizes dienā pievienotu asinszāli (hipertina saturu 0,3%). 5 Ar asinszāli, asiņošana palielinājās no 19% līdz 50%, kā arī ievērojami samazinājās etinilestradiola un noretindrona darbības. Arī asinszāles ievadīšanas laikā vairāk pacientēm bija folikulu, kas pārsniedza 30 mm un lielāku izmēru un bija iespējama ovulācija.

Pierādījumi liecina, ka asinszāles lietošana, lietojot KOK līdzekļus, visticamāk palielinā nevēlamu grūtniecību risku vismaz pusei no sievietēm. Asinszāles ietekme uz

implantātiem vai citiem hormonālo kontracepcijas līdzekļu veidiem, ka tie var mijiedarboties (*Horn et al., 2018*).

3.15. Sniegta farmaceitiska aprūpe pacientiem par Kombinētās Orālās Kontracepcijas terapiju



3.17. attēls. Farmaceitiska aprūpe par iespējamām KOK līdzekļu blakusparādībām un mijiedarbību ar citiem medikamentiem.

Pēc iegūtajiem datiem, tika analizēts kā 40% (21) pacientu brīdināja farmaceits par KOK iespējamām blakusparādībām un mijiedarbību ar citiem medikamentiem terapijas laikā, bet 60% (32) pacientu (skat. 3.17. att.), kurām farmaceits nav brīdinājis par KOK iespējamām blakusparādībām un citu medikamentu mijiedarbību uz KOK terapiju, var secināt kā diemžēl mūsu aptiekas farmaceiti nesniedz konsultāciju par KOK medikamentu lietošanu, nesniedz pilnībā farmaceitisko aprūpi saviem pacientiem. Farmaceutam vairāk vajadzētu sniegt informāciju par KOK līdzekļiem pacientiem, jo zāles ir ļoti daudz un dažādas un katru gadu tās preparātus ražo vairāk jaunus, ar citām jaunām aktīvām vielām, farmakoloģisko iedarbību, blaknēm un mijiedarbību uz citiem medikamentiem.

Konsultēšana par pareizu KOK līdzekļu, nevēlamo blakusparādību un mijiedarbības nozīmīgumu ļauj farmaceitam būtiski sekmēt KOK līdzekļu efektīvu un drošu lietošanu pacientēm.

SECINĀJUMI

1. Galvenais kombinēto orālo kontracepciju lietošanas pacientu vecuma pieaugums ir no 21 līdz 24 gadiem un no 29 līdz 35 gadiem. Visvairāk un visbiežāk pacientes KOK medikamentozo terapiju izmanto tieši kā kontracepcijai – pretapaugļošanas līdzekli un arī hormonālam disbalansam. Populārākie un vairāk lietojamie KOK brendi Latvijā ir „*Lindynette®*” un „*Yasminelle®*” un „*Yarina®*”.
2. No 58 KOK medikamentozas terapijas lietotājām, 43 pacientes papildus lieto arī citus medikamentus. Visvairāk lietojamās medikamentu grupas KOK lietošanas laikā ir antibiotikas un asinzāle.
3. No 43 aptaujātiem pacientiem, 18 pacientes visvairāk novērojušās nevēlamus blakusefektus, tās ir garastāvokļa maiņas un galvassāpes, kas ir saistīti ar paralēlo zāļu vielu mijiedarbību, tieši ar asinszāli.
4. Nevēlama grūtniecība, lietojot KOK medikamentozo terapiju ar citām medikamentu grupām, ir iestājusies 12 pacientiem. Pacientes norādīja, ka galvenais iemesls, ka KOK terapijas laikā konkrētā hormonālā deva netika ieņemta attiecīgi katru dienu vienā un tajā pašā laika periodā, tādējādi, radot hormonālās svārstības, kā arī norādīja, ka KOK terapijas laikā tika izlaistas konkrētās cikla dienas.
5. Izvērtējot aptaujāto respondentu norādītās atbildes par KOK terapijas pareizu un precīzu lietošanu, tiek secināts, ka lielākā daļa aptaujātas pacientes ir informētas par KOK terapijas lietošanas principiem, kurus galvenokārt ir uzsvēruši ārsti, izrakstot KOK terapiju, savukārt 24 respondentes norādīja, ka neievēro pareizu KOK terapijas lietošanu, kas liecina, ka ir nepieciešama stingrāka farmaceitiskā aprūpe, izsniedziet pirmo reizi vai atkārtoti KOK terapiju, uzsverot par pareizu terapijas lietošanu.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. **Aberberga-Augškalne L., Koroļova O.** Fizioloģija ārstiem. Rīga. Medicīnas apgāds. 2007, 436 – 442.lpp.
2. **Allen R.H., Carrie A., Cwiak MD., Andrew M. Kaunitz.** Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013, 185(7)
3. **Aronson J.K.** Meyler's Side Effects of Drugs. Hormonal contraceptives—oral. *Sixteenth Edition*. 2016. 782 – 823.p.
4. **Arowojolu A., Gallo M., Laureen M., Grimes D., Garner S.** Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Fertility Regulation Group*. 2012, DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub5
5. **Bansal R., Kharbanda P., Goyal MK.** Contraception in women with epilepsy: Potential drug interactions between contraceptive hormones and enzyme inducing antiepileptic drugs. *Astrocyte*. 2016;3:30-5.
6. **Bart C., Robert G.** No contraceptive health benefits of combined oral contraception. *Human Reproduction Update*. 2005. 513– 525 .p.
7. **Boutot M.** Cycle science: Hormonal contraception and your body. 2017 [tiešsaiste] – [atsauce 11.04.2018] Pieejams internetā: <https://helloclue.com/articles/sex/cycle-science-hormonal-contraception-and-your-body>
8. **Bradford A.** What is Estrogen. Live Science Contributor. 2017 [tiešsaiste] – [atsauce 03.12.2017] Pieejams internetā : <https://www.livescience.com/38324-what-is-estrogen.html>
9. **Casey F.** Contraception. 2017 [tiešsaiste] – [atsauce 16.01.2018] Pieejams internetā: <https://emedicine.medscape.com/article/258507-overview>
10. **Costanzo Linda S.** Physiology. *Saunders Elsevier, Fourth Edition*. 2010, 451 – 459.p.
11. **Davtyan C.** Four generations of Progestins in Oral Contraceptives. 2012 [tiešsaiste] – [atsauce 25.04.2018] Pieejams internetā: www.med.ucla.edu/modules/xfsection/download.php?fileid=638
12. **Dovey D.** Birth Control for Women: Why You Should Take The Pill At The Same Time Every Day. 2015 [tiešsaiste] – [atsauce 20.04.2018] Pieejams internetā: <https://www.medicaldaily.com/birth-control-women-why-you-should-take-pill-same-time-every-day-325660>

13. **Faculty of the Royal College of the Obstetricians and Gynaecologists (FSRH).** Drug Interactions with Hormonal Contraception. 2017 [tiešsaiste] – [atsauce 05.02.2018] Pieejams internetā: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceu-clinical-guidance-drug-interactions-with-hormonal/>
14. **Farley T.M., Collins, J., Schlesselman, J.J.** Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception*. 1998;57:211–230.
15. **Gotter A.** Low Progesterone: Complications, Causes, and More. *Health Line*. 2016.[tiešsaiste] – [atsauce 14.11.2017] Pieejams internetā: <https://www.healthline.com/health/womens-health/low-progesterone#overview1>
16. **Hamel P.** Female Sex Hormones What They Do and Why It Matters. *Heath Central*. 2015 [tiešsaiste] – [atsauce 02.12.2017] Pieejams internetā <http://www.healthcentral.com/amp/article/female-sex-hormones-what-they-do-and-why-it-matters>
17. **Holland K.** Is There a Chance of Getting Pregnant While Taking Birth Control. 2016 [tiešsaiste] – [atsauce 22.04.2018] Pieejams internetā: <https://www.healthline.com/health/signs-of-pregnancy-while-on-birth-control#pregnancy-signs-and-symptoms>
18. **Horn J.R., Hansten P.D.** Oral Contraceptives and St John's Wort. 2018 [tiešsaiste] – [atsauce 22.04.2018] Pieejams internetā: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2018/january2018/oral-contraceptives-and-st-johns-wort>
19. **Jin J.** Oral Contraceptives . *The Jama Network* . 2014, doi:10.1001/jama.2013.283505 .
20. **Lomaestro B.M.** Do Antibiotics Interact With Combination Oral Contraceptives. 2009 [tiešsaiste] – [atsauce 16.04.2018] Pieejams internetā: <https://www.medscape.com/viewarticle/707926>
21. **Macgregor A.** Efficacy and side-effects of oral contraceptives. 2017 [tiešsaiste] – [atsauce 07.02.2018] Pieejams internetā: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psb.1600/pdf>
22. **Meeran L.** Chapter 38 - Hypothalamic, pituitary and sex hormones. *Clinical Pharmacology, Eleventh Edition*. 2012, 596–614.p.
23. **Nazario B.** Comparing birth control pill types. 2012 [tiešsaiste] – [atsauce 05.04.2018] Pieejams internetā: <https://www.daytondailynews.com/lifestyles/health/comparing-birth-control-pill->

[types/fBlqEeXoQkMYjesKqY5hVO/](https://www.onemedical.com/blog/all-sexual-health/birth-control-guide/)

24. **Nichols H.** Estrogen: How Does Estrogen Work . *University of Illinois-Chicago School of Medicine Medical News Today* .2016 [tiešsaiste] - [atsauce 14.11.2017]Pieejams internetā: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/277177.php>
25. **Nikolchev A.** A brief history of the birth control pill. 2010 [tiešsaiste] – [atsauce 05.04.2018] Pieejams internetā: <http://www.pbs.org/wnet/need-to-know/health/a-brief-history-of-the-birth-control-pill/480/>
26. **Owens Healthcare.** Smoking and birth control. 2013 [tiešsaiste] – [atsauce 24.04.2018] Pieejams internetā: <http://myowens.com/owenshealthcare/smoking-birth-control/>
27. **Parsons J., Adams C., Aziz N., Holmes J., Jawad R., Whittlesea C.** Evaluation of a community pharmacy delivered oral contraception service. *BMJ Journals*. 2013, <http://dx.doi.org/10.1136/jfprhc-2012-100304>
28. **Pietrangelo A., Cherney K.** The Effects of Hormonal Birth Control on Your Body. 2017 [tiešsaiste] – [atsauce 16.04.2018] Pieejams internetā: <https://www.healthline.com/health/birth-control-effects-on-body#1>
29. **R.A. Hatcher, Rinehart W., Blackburn R., Judith S. Geller., James D.Shelton.** The Essentials of Contraceptive Technology. A Handbook for Clinic Staff. *Center for Communication Programs The Johns Hopkins University School of Public Health*, 2001, January , 355 P.
30. **Reimers A., Brodtkorb E., Sabers A.** Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 28. 2015. 66 – 70.p.
31. **Retter K.** The ultimate birth control comparison guide. 2017 [tiešsaiste] – [atsauce 14.04.2018] Pieejams internetā: <https://www.onemedical.com/blog/all-sexual-health/birth-control-guide/>
32. **Rice C., Thompson J.** Selecting and Monitoring Hormonal Contraceptives: An Overview of Available Products. 2006 [tiešsaiste] – [atsauce 26.04.2018] Pieejams internetā: <http://stage.uspharmacist.com/article/selecting-and-monitoring-hormonal-contraceptives-an-overview-of-available-products>
33. **Robert A., Hatcher M.D., Blackburn R., Judith S., James D., Shelton M.D.** The Essentials of Contraceptive Technology. *Center for Communication Programs The Johns Hopkins University School of Public Health*. 2001,345.p.

34. **Schindler AE.** Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*.2013. Winter;11(1):41-7. p.
35. **Slimību profilakses un kontroles centrs.** Statistikas dati par 2015.gadu. 2016 [tiešsaiste] – [atsauce 06.04.2018] Pieejams internetā: <https://www.spkc.gov.lv/lv/statistika-un-petijumi/statistika/veselibas-aprupes-statistika1/get/nid/1>
36. **Smith L.** 10 most common birth control pill side effects. 2018 [tiešsaiste]–[atsauce 13.04.2018] Pieejams internetā: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/290196.php>
37. **Stacey D.** Minimizing Birth Control Side Effects. 2018 [tiešsaiste] – [atsauce 21.04.2018] Pieejams internetā: <https://www.verywell.com/minimizing-birth-control-effects-906639>
38. **Stacey D.** Types of Combination Birth Control Pills. 2018 [tiešsaiste] – [atsauce 14.04.2018] Pieejams internetā: <https://www.verywell.com/types-of-combination-pills-906935>
39. **Stewart M., et al.** Choosing a combined oral contraceptive pill. *Aust Prescr* 2015 Feb.
40. **The Editors of Encyclopædia Britannica (EEB).** Progesterone Hormone.2017 [tiešsaiste] – [atsauce 04.12.2017] Pieejams internetā : <https://www.britannica.com/science/progesterone>
41. **Trenor CC., Chung RJ., Michelson AD., Neufeld EJ., Gordon CM., Laufer MR., Emans SJ.** Hormonal contraception and thrombotic risk: multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2011; 127(2):347-357. p.
42. **Tzankova V., Petrov V., Danchev N.** Impact of Oral Contraceptives and Smoking on Arterial and Deep Venous Thrombosis: A Retrospective Case-Control Study. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2010, <https://doi.org/10.2478/V10133-010-0054-Y>
43. **Van Vlijmen E.F.W., Wiewel-Verschueren S., Monster T.B.M., Meijer K.** Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JTH Wiley*. 2016, <https://doi.org/10.1111/jth.13349>
44. **Vīberga I.** Ginekoloģija. *Medicīnas apgāds*, 2013, 509 lpp.
45. **Wegner C.** Hormones of the Female Reproductive System. 2017 [tiešsaiste] – [atsauce 12.01.2018] Pieejams internetā: <https://www.livestrong.com/article/548079-does-vitamin-d-balance-female-hormones/>

46. **Wright K.P., Johnson J.V.** Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008, 4(5): 905–911.
47. **Yogarajah N.** Does the combined pill have long-term side effects. 2017 [tiešsaiste] – [atsauce 11.04.2018] Pieejams internetā: <https://thefemic.com/contraception/combined-pill-long-term-side-effects/>
48. **Zāļu Valsts Aģentūra (ZVA).** Latvijas Zāļu reģistrs. 2018 [tiešsaiste] – [atsauce 14.04.2018] Pieejams internetā: <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/>

PIELIKUMI

Pielikums Nr. 1

Aptaujas anketa. Kombinētā Orālā Kontracepcijas (KOK) līdzekļu lietošana.

Labdien, esmu Latvijas Universitātes, Medicīnas Fakultātes, 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 5-8 minūtes. Aptauja ir anonīma un ievāktie dati tiks izmantoti tikai apkopotā veidā.

1) **Jūsu vecums:** _____

2) **Dzīves vieta:**

- Kurzeme
- Zemgale
- Vidzeme
- Latgale

3) **Vai Jūs lietojat vai lietojāt KOK līdzekļus? Ja Jūsu norādītā atbilde ir Nē, tad uz tālāk sekojošajiem jautājumiem aptaujas anketā nav nepieciešams atbildēt.**

- Jā
- Nē
- Kādreiz lietoju

4) **Cik ilgi Jūs lietojiet vai lietojāt KOK līdzekļus?**

- 2-3 mēnešus
- 1 gadu
- 2-5 gadus
- Cits (norādiet lūdzu cik ilgi lietojat vai lietojāt KOK līdzekļus)_____

5) **Kādiem nolūkiem Jūs lietojat vai lietojāt KOK līdzekļus?**

- Kontracepcijas līdzeklis
- Hormona disbalansa novēršanai
- *Acne vulgaris* ārstēšanai
- Cits (lūdzu norādiet):

6) Kādas KOK līdzekļus lietojāt/lietojiet?

- Yaz®
- Lindynette®
- Yasminella®
- Qlaira®
- Belara®
- Regulon®
- Yarina®
- Citas (lūdzu norādiet): _____

7) Vai vienmēr izlasiet KOK līdzekļu lietošanas instrukciju?

- Jā
- Nē
- Lietošanu izskaidroja ārsts
- Lietošanu izskaidroja farmaceits

8) Vai vienmēr KOK līdzekli lietojiet vai lietojāt katru dienu vienā un tajā pašā laika periodā?

- Jā
- Nē
- Ir dienas, kad aizmirsu iedzert KOK tableti
- Cits (lūdzu norādiet): _____

9) Vai esiet informēta par citu zāļu lietošanu kopā ar KOK medikamentiem?

- Jā
- Nē

10) Vai Jums ir nācies lietot citus medikamentus paralēli lietojot arī KOK medikamentus?

- Jā (Antibiotikas /Dažādus augu preparātus/kopleksos vitamīnus)
- Nē

11) Vai esiet informēta par KOK medikamentu iespējamām blakusparādībām?

- Jā
- Nē

12) Vai esiet novērojusi kādu no zemāk minētajām blakusparādībām lietojot KOK medikamentus?

- Nē, neesmu novērojusi nekādas blakusparādības
- Alerģiski izsitumi (Nieze, apsārtums)

- Neizskaidrojama asiņošana
- Neregulārs cikls
- Garstāvokļa maiņas (Nervozitāte, nemierīgums)
- Hormonālais dibalanss
- Hormonālā terapija nepalīdzēja sasniegt vēlamo terapijas efektu
- Asinsspiediena paaugstināšanās
- Sāpes krūts dziedzeros
- Galvassāpes
- Vemšana
- Citi (lūdzu norādiet) _____

13) Vai Jums KOK lietošanas laikā ir iestājusies grūtniecība?

- Jā
- Nē

14) Ja Jums bija iestājusies grūtniecība KOK lietošanas laikā, lūdzu atzīmējiet iespējamo iemeslu?

- Aizmirsu iedzert laicīgi tableti
- Antibiotiku paralēla lietošana ar KOK terapiju
- Lietoju asinszāles preparātus
- 2-3 stundu laikā pēc KOK medikamenta ieņemšanas tika novērota vemšana

15) Vai Farmaceits ir Jūs brīdinājis par iespējamām blakusparādībām un mijiedarbību ar citu medikamentu lietošanu KOK medikamentozās terapijas laikā?

- Jā
- Nē

Paldies par Jūsu atsaucību un atvēlēto laiku!

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Bakalaura darbs

izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

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

Autors: _____
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____
(paraksts)

Bakalaura darbs aizstāvēts bakalaura studiju programmas „Farmācija” Bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē _____ 2018., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)