

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; pk 150, Tartu 50002; e-mail: sam@sam.ee

Ravimiinfo bülletäänid on kättesaadavad veebiaadressil <http://www.sam.ee/bulletin/index.html>

Sõltumatu väljaanne
Juuni 2004 nr. 36

Selles numbris:

Kombineeritud hormonaalsed rasestumisvastased preparaadid 223

KOMBINEERITUD HORMONAALSED RASESTUMISVASTASED PREPARAADID

Järgnev ülevaade käsitleb suukaudsete ja transdermaalsete kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide (tablettide ehk pillide ja plaastrite) kasutamist, sellega kaasnevaid positiivseid toimeid tervisele ning võimalikke riske, millega arst peab arvestama ja millest kasutajat informeerima. Lisatud on eripärad, mida tuleb arvestada rasestumisvastase transdermaalse plaastri kasutamisel.

Rasestumisvastase toime aluseks kombineeritud preparaatidel on kolm mehhanismi:

- hüpotalamus-hüpofüüs-gonaadid süsteemis tagasisideme blokeerimine, mille tulemusel pärsitakse follikulogeneesi ja ovulatsiooni;
- emakakaelalima muutumine paksuks ja viskoosseks ning seega spermatoosoididele raskesti läbipääsetavaks;
- endomeetriumi õhenemine – endomeetrium on vähese sekretoorse aktiivsusega ja selles ei toimu tsükilisi muutusi.

Kõigis tänapäevastes madala hormoonisisaldusega kombineeritud pillides ja ka plaastris kasutatakse östrogeense komponendina etinüülöstradiooli (EE) ja gestageeni.

Praegu kasutuselolevad pillid on kõik madalaannuselised, sisaldades kas 15, 20 µg EE, või standardannuselised, sisaldades 30, 35 või 40 µg EE.

Gestageenseks komponendiks võivad olla:

- 19-nortestosterooni derivaadid:
 - noretisteroon
 - levonorgestreel
 - gestodeen
 - desogestreel
 - norgestimaat
 - norelgestromiin
 - dienogest
- 17 alfa-hüdroksüprogesterooni derivaat:
 - tsüproteroonatsetaat
- 17 alfa-spirolaktooni derivaat:
 - drospirenoon

Tänapäeval on levinuimad 19-nortestosterooni derivaate sisaldavad preparaadid, nn "teise põlvkonna" gestageenid, milleks loetakse levonorgestreeli (LNG) ja "kolmanda põlvkonna" gestageenid, milleks loetakse desogestreeli (DSG) ja gestodeeni (GSD). Oma olemuselt loetakse teise ja kolmanda põlvkonna vahepealseks norgestimaati (metaboliseerub 20% ulatuses levonorgestreeliks). Transdermaalses plaastris sisalduv norelgestromiin on norgestimaadi peamine aktiivne metaboliit.

Tsüproteroonatsetaat on mõeldud androgeensete haigusseisundite (eeskätt akne ja mõõdukas hirsutism) raviks samaaegselt raseduse vältimisega.

Farmakoloogilistelt omadustelt on erinevate põlvkondade gestageene sisaldavad preparaadid pisut erinevad, neid nüansse saab patsiendi hüvanguks ära kasutada.

Kombineeritud preparaatide kasutamise alustamine

Esmase valiku printsiibid: Esmakordsel kasutamisel võib alustada ükskõik millise madalaannuselise preparaadiga (15...20 µg EE), kas valitud kombinatsioon kasutajale sobib või mitte, selgub ikkagi alles 2...3 kasutamiskuu järgselt.

Teise valiku printsiibid: Kui pärast esimest kahte kasutamiskuu siiski selgub, et valitud pill ei sobi, on võimalik tegutseda järgnevalt:

- a) valida teistsuguse östrogeenisaldusega pill;
- b) valida teistsuguse gestageeniga pill.

Progestiinid ning nende mitmesugustes variantides kombinatsioonid erinevates doosides etinüülöstradiooliga võimaldavad leida igale kasutajale kõige sobilikuma preparaadi.

Plaastrist vabaneb 24 tunni jooksul 20 µg EE-d ja 150 µg norelgestromiini. Need ained tungivad läbi naha vereringesse ja toimivad rasestumisvastaselt samade mehhanismide abil nagu kombineeritud pillid. Igas plaastri sisaldub seitsmeks päevaks mõeldud annus hormoone. Kasutatakse kolm plaastrit järjest (s.o kolm nädalat) ja siis jäetakse üheks nädalaks plaaster panemata – tekib menstruaaltsükli vereeritus. Plaastrite kasutamist alustatakse menstruaaltsükli 1. päeval. Plaastrit võib panna kas tuharale, käsivarrele, kõhule või turjale. Plaastrit ei tohi panna rindadele. Viljakus taastub paar nädalat pärast plaastri kasutamise lõpetamist.

Pillide kasutamise skeem on üldjuhul järgmine – kasutatakse järjest 21 päeva ning sellele järgneb 7 pillivaba päeva. Pillivabal perioodil tekib menstruaaltsükli vereeritus.

Kasutusel on ka teisi skeeme – nt 15 µg EE sisaldavate preparaatide korral võetakse pille pidevalt (28 tabletti 24 sisaldavad toimeaineid ja neli on platseebotabletid). Osades preparaatides kasutatakse skeemi 21+7 (21 tabletti sisaldavad toimeaineid ning 7 tabletti on platseebotabletid), arvatakse, et sel juhul tekib kergemini tableti võtmise rutiin. Oluline on, et nõustaja oleks kursis tema poolt soovitatavate preparaatidega ja oskaks patsiendile korrektset teavet anda.

Kombineeritud pillide positiivsed omadused

Kontratseptiivsed:

- on väga efektiivse rasestumisvastase toimega (umbes 100%);
- hoiavad ära emakavälise raseduse (kuna ei toimu ovulatsiooni);
- kasutamine pole seotud seksuaalvahekorraga;
- on pöörduv meetod, viljastumisvõime taastub kiiresti;

Mitte-kontratseptiivsed:

- vähenevad menstruaaltsükliga seotud häired:
 - menstruaalvere hulk
 - düsmenorröa
 - premenstruaalne sündroom
 - ovulatsioonisündroom
- menstruaaltsükli ilmutavad alati pillivabal nädalal ja nende esinemist saab vajadusel edasi lükata;
- väheneb:
 - rauavaegusaneemia esinemissagedus;

akne ja hirsutism (eriti antiandrogeene sisaldavate preparaatide kasutamisel);

rinnanäärme healoomuliste haiguste (fibroadenoom ja tsüstiline mastopaatia) esinemise risk; kaitsev toime omistatakse gestageensele komponendile ja see kestab 2...4 aastat pärast pillide kasutamise lõpetamist

healoomuliste munasarjatsüstide esinemine;

risk endomeetriumi ja munasarja vähi tekkeks;

- esineb soodne toime kilpnäärme üle- või alatalitlusele;
- oletatavalt positiivne toime reumatoidartriidile;
- väheneb risk haigestuda ägedasse ülemiste suguteede põletikku, kuna emakakaela lima muutub nii mikroobidele kui spermatoosoididele raskemini läbipääsetavaks.

Vaheveritsused

Hormoonide biosaadavus ja piir tsüklikontrolli tagava doosi osas on indiviiditi erinev. Kui pillide kasutamise alguses tekivad vaheveritsused ja kestavad kauem kui kahe tabletilehe jagu, on esimeseks sammuks valida teise koostisega või kõrgema östrogeenisaldusega pill.

Kui vaheveritsus ei kao või kui see on esmasena tekkinud juba pikemaajalisel (üle 4...6 kuu) pillikasutamisel, võib tegemist olla alljärgnevate põhjustega:

- veritsus suguorganitest kasvaja või põletiku tõttu;
- vahelejäädud pillid – 2...3 päeva pärast pilli(de) unustamist võib tekkida määriv veritsus ja jääda kauemaks kestma;
- rasedusest põhjustatud veritsus (sh trofoblasti kasvaja, looteosiste peetus pärast raseduse katkemist või katkestamist jne);
- ravimite kasutamine vt koostoimed ravimitega;
- oksendamine vähem kui 3 tunni jooksul pärast pilli manustamist; kõhulahtisus on vähem tõenäoline põhjus (pillid imenduvad eeskätt peensoole alguse osast);
- imendumishäire soolest (malabsorptsioon nt massiivse sooleresektsiooni tagajärjel);
- dieet – muutunud soole mikrofloora taimetoitlastel (ei taga EE metaboliitide teisest lõhustamist – on harvaesinev põhjus);
- pikemaajaline ilma 7-päevase vahepausita kasutamine;
- kui kõik eelnev on välja lülitatud, mõelda, kas valitud doos on sobilik.

Olukorras, kus vaheveritsusele ei ole leitud põhjust ja kõik eelnev on välja lülitatud, tuleb talitada järgmiselt: – monofaasilise vahetamine kolmefaasilise vastu ja vastupidi;

- valida suurema gestageeni või suurema EE sisaldusega pill (arvestades doosist sõltuvaid riske);
 - proovida teistsugust gestageeni.
- Oksendamine, imendumishäired ja dieet rasestumisvastase plaastri kasutamisel vaheveritsuste tekkele mõju ei avalda.

Absoluutsed vastunäidustused kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste meetodite kasutamiseks

Enamikul allpool loetletud juhtudel võib kasutada ainult gestageeni-sisaldusel põhinevaid pille või meetodeid (nt emakasisene süsteem levonorgestreeliga).

1. Kardiovaskulaarsed haigused anamneesis või käesoleval hetkel:

- arteriaalne või venoosne tromboos anamneesis;
- südame isheemiatõbi või stenokardia;
- arteriaalse ja/või venoosse süsteemi haigusteks absoluutse või mitme suhtelise riskiteguri samaaegne esinemine;
- aterogeenne lipiidide profiil;
- teadaolev defekt hüübivussüsteemis (kaasasündinud või omandatud trombofiilia);
- 4 nädala jooksul enne ulatuslikku operatiivset ravi (ka jalgade piirkonnas) ja 2 nädala jooksul pärast liikumisvõime taastumist; immobilisatsioon (nt luumurd, varikoosete veenide ravi); lühiaegne viibimine kõrgmäestikus;
- migreen koos nägemis-, tundlikkuse- või kõnehäiretega;
- aju verevarustuses isheemilised episoodid ka ilma peavaludeta;
- anamneesis aju hemorraagia, mis võis tuleneda venoosest tromboosist;
- südamerikked, kodade fibrillatsioon, kodade vaheseina defekt, pulmonaalne hüpertensioon.

2. Maksahaigused:

- äge maksahaigus (kui maksafunktsiooni näitajad pole normis, k.a tsirroos); pärast viiruslikku hepatiiti võib pillide kasutamist alustada, kui 3 kuud on maksafunktsiooni näitajad püsinud normi piirides;
- intrahepaatiline kolestaas (ka pillidest põhjustatud) või on raseduse ajal esinenud hepatogestoos;
- kaasasündinud hüperbilirubineemiad (Dubin-Johnson'i, Rotor'i ja Gilbert'i sündroom);
- maksa adenoom, kartsinoom;
- sapikivitõbi (pille võib kasutada pärast koletsüstektoomiat);
- äge hepaatiline porfüüria.

3. Anamneesis suguhormoonidest või kombineeritud pillidest põhjustatud või mõjutatavad haigused:

- süsteemne *lupus erythematoses* (SLE) – VTE risk suurenenud;
 - kombineeritud pillidest põhjustatud hüpertensioon;
 - hüpertriglütserideemiast tingitud pankreatiit;
 - raseduspemfigoid;
 - koorea;
 - Stevens-Johnsoni sündroom (*erythema multiforme*), kui on seotud kombineeritud pillide kasutamisega;
 - trofoblasti kasvaja (kuni hCG on olnud 1 kuu jooksul mitteraseda väärtustel).
- #### **4. Rasedus**
- #### **5. Ebaselge põhjusega veritsus suguteedest**
- #### **6. Östrogensõltuvad uudismoodustised:**
- rinnavähk;
 - rinnanäärme biopsial leitud epiteeli atüüpia.
- #### **7. Muud põhjused**
- ülitundlikkus pillide koostisainetele;
 - hemolüütiline ureemiline sündroom;
 - anamneesis healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon.

Kombineeritud hormonaalse kontratseptsiooni katkestamise põhjused

- äkiline valu rinnus;
- äkki tekkinud hingamisraskus;
- seletamatu äge valu jalasääres;
- äge kõhuvalu;
- raske neuroloogiline häire (k.a ebatavaline äge kauakestev peavalu, äkiline nägemise, kuulmise või kõnehäire teke jt);
- hepatiit, naha kollasus, maksa suurenemine;
- raske depressioon;
- märgatav vererõhu tõus (diastoolne >100 mmHg, süstoolne >160 mmHg);
- mõne muu absoluutse vastunäidustuse (vt eelmine lõik) tuvastamine.

Võimalikud riskid kombineeritud pillide kasutamisel

Kombineeritud pillide kasutamisel on riskid seotud eeskätt kolme valdkonnaga – kardiovaskulaarsete haiguste, pahaloomuliste kasvaja ja maksahaigustega (vt Absoluutsed vastunäidustused kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste meetodite kasutamiseks).

1. Kardiovaskulaarsed haigused (venoosne ja arteriaalne süsteem) ja kombineeritud pillid.

Kombineeritud pillide kasutamise ohutuse tagamisel on peatähtis põhjalik isikliku ja perekondliku anamneesi väljaselgitamine kardiovaskulaarsete haiguste riskitegurite osas ja vererõhu mõõtmine. Veel

tuleb arvestada kasutaja kehakaalu ning suitsetamisharjumust.

Venoosse trombemboolia (VTE) riskiteguritena tulevad arvesse vastav perekondlik anamnees (trombofiilia), kehakaal, immobilisatsioon, varikoossed veenid. Patsiendi nõustamisel tuleks arvestada ka täiendavate VTE riskiteguritega – pikaajaline lennusõit, dehüdratsioon, hiljutine sukeldumine.

Absoluutne vastunäidustus kombineeritud pillide ja plaastri kasutamiseks on VTE esinemine anamneesis. VTE esinemine esimese astme sugulasel vanuses alla 45 eluaasta võib viidata geneetilise teguri olemasolule. On teada, et venoosne trombemboolia võib avalduda geneetiliste põhjuste (faktor V Leideni mutatsioon, protrombiin 20210A, proteiin C, proteiin S ja antitrombiin III puudulikkus), omandatud trombofiilia (antifosfolipiidsündroom) ning väliste tegurite (rasedus, sünnitusjärgne periood, kombineeritud rasestumisvastased meetodid, trauma, operatsioon, immobilisatsioon) sünergistlikul koostoimel. Kasutajat tuleb sellest teabest informeerida. Vastava anamneesi olemasolul tuleb teha analüüsid trombofiilia faktorite hindamiseks ning vajadusel konsulteerida hematoloogiga.

Kehamassi indeksi (KMI) suurenedes suureneb risk VTE ja kardiovaskulaarhaiguste esinemiseks. Seetõttu loetakse osade autorite arvates KMI >39 kg/m² absoluutseks vastunäidustuseks kombineeritud preparaatide kasutamisel. KMI üle 30 kg/m² tõstab VTE riski kaks korda ja KMI üle 35 kg/m² neli korda. On leitud, et ka rasestumisvastase plaastri tõhusus võib olla väiksem naistel kehakaaluga üle 90 kg.

Arteriaalse süsteemi riskiteguritest tuleb välja selgitada vastava perekondliku anamneesi ja ateroogeense lipiidide profiili olemasolu, suitsetamine, I tüüpi diabeedi, migreeni ja hüpertensiooni esinemine.

Suitsetamine üle 15 sigareti päevas tõstab oluliselt müokardiinfarkti ja ajuinsuldi riski. Kuna risk nendeks haigusteks tõuseb ka vanusega, siis suitsetavad naised vanuses üle 35 eluaasta ei tohi kombineeritud pille ja plaastrit kasutada. Noorematele tuleb selgitada suurenenud riskide esinemist. Mõnede hiljuti avaldatud uuringute järgi on suitsetajatel tõusnud risk ka venoosseks trombembooliaks. Migreeni koos fokaalsete sümptomitega (nägemishäired, tundlikkuse häired, kõnehäired jt) on seostatud suurenenud riskiga isheemiliseks ajuinsuldiks ja selle seisundi esinemine on absoluutseks vastunäidustuseks kombineeritud hormonaalsete meetodite kasutamisel. Ilma fokaalsete

sümptomiteta migreen vanuses üle 35 eluaasta on samuti absoluutne vastunäidustus.

Vererõhu kõrgenemine (korduvatel mõõtmistel) tõstab müokardiinfarkti, aju isheemilise ja hemorraagilise insuldi esinemise riski. Kaasuva hüpertooniaga kombineeritud pillide kasutajatel suureneb risk nendeks haigusteks 10 korda võrreldes pillide mittekasutajatega. Seega kombineeritud pillid ja plaaster pole soovitatavad naistele vererõhuga 140/90 mmHg ja üle selle. Pillide enda toime vererõhule (seda tõstes) on minimaalne.

Kompenseeritud lühiaegselt kestnud I tüüpi diabeet noortel patsientidel on suhteliseks vastunäidustuseks kombineeritud preparaatide kasutamisel. Selline seisund nõuab kasutaja sagedasemat jälgimist ja tema tervise hindamist. Diabeediga kaasnevate veresoonte kahjustuste (retinopaatia, neerukahjustus) esinemisel ei tohi kombineeritud pille ja plaastrit kasutada.

2. Pahaloomulised kasvaja ja kombineeritud pillid.

Rinnavähk. Pillid on rinnavähi tekkes väga nõrk riskitegur. Risk haigestuda rinnavähki on mõõdukalt suurenenud pillide kasutamise ajal, 10 aastat pärast pillide kasutamise lõpetamist on rinnavähi haigestumise risk pillikasutajatel sama suur kui nendel naistel, kes pole kunagi pille kasutanud. Pillide kasutamise kestus ega vanus pillide kasutamist alustades pole rinnavähi tekke seisukohast olulised.

Pillide kasutamise ajal tekkinud rinnavähivormid on vähem agressiivsed kui pille mittekasutanutel. Samas ei saa uuringute andmete põhjal kindlalt väita, et seos pillide kasutamise ja rinnavähi esinemise vahel on põhjuslik.

Rinnavähi kõige olulisemateks riskiteguriteks loetakse hilist (st hiljem kui 30-aastaselt) esimest sünnitust, perekondlikku eelsoodumust ja vanust.

Praktikas tähendab see, et:

- kasutajat tuleb riskidest informeerida ja õpetada, kuidas rindu kontrollida;

- vajadusel suunata patsient kas mammograafilisele või rindade sonograafilisele uuringule ja/või konsultatsioonile mammoloogi juurde.

Emakakaelavähk. Põhjuslikku seost pillide kasutamise ja emakakaelavähi esinemise vahel pole tõestatud. Vähi tekkes on oluline roll inimese papilloomiviirusel (HPV), mis levib sugulisel teel.

Pillide pikaajaline kasutamine võib olla kaasteguriks 4-kordsele emakakaelavähki haigestumise riski suurenemisele. Kuni 5 aastat pille kasutanutel oli risk emakakaelavähiks praktiliselt sama, kui neil, kes polnud kunagi pille kasutanud.

Praktikas tähendab see, et pillide kasutajatele, (eriti kellel on leitud HPV), tuleb selgitada regulaarse onkotsütoloogilise uuringu (nn PAP-analüüs) vajalikkust.

Maksakasvajad. Kombineeritud pillide kasutamisel on suurenenud primaarse hepatotsellulaarse vähi ja healoomulise adenoomi risk. Samas esineb neid haigusi nii harva, et pillide väljakirjutamise igapäevases praktikas see midagi ei muuda.

Munasarja ja endomeetriumi vähk. Mitmed uuringud on kinnitanud, et kombineeritud pillide kasutamisel väheneb poole võrra risk haigestuda munasarja ja endomeetriumi vähki. Pille pikaajaliselt kasutanutel on risk vaid kolmandik võrreldes nendega, kes pole kunagi pille kasutanud. Kaitsev toime kestab vähemalt 10...15 aastat pärast pillide kasutamise lõpetamist ja see on võrdeline pillide kasutamise ajaga.

Teised pahaloolumulised kasvaja. On võimalik, et pille kasutanutel väheneb risk haigestuda käärsoolevähki.

Kombineeritud pillide koostoime ravimitega

Hea tava näeb ette enne pillide väljakirjutamist välja selgitada, milliseid ravimeid pillikasutaja veel kasutab ja teavitada, et igasuguse haigestumise ja ravi korral tuleks informeerida raviarsti pillide kasutamisest.

Kombineeritud pillid imenduvad peensoole ülaosast ja metaboliseeritakse maksas. Tagasi soolde jõudnud östrogeense hormooni metaboliidid reaktiveeritakse soole mikrofloora poolt ja läbivad nn enterohepaatilise ringe. Maksa ensümaatilise aktiivsuse tõusu ja soole mikrofloorat mõjutavad ravimid võivad seega vähendada steroidide kontsentratsiooni ja seeläbi vähendada nende tõhusust.

Kombineeritud preparaatide tõhusus võib väheneda ka samaaegselt naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide kasutamisel. See on tingitud ainevahetusprotsessides osalevate ensüümide aktiveerimisest naistepuna poolt. Aktiveeriv toime võib püsida kaks nädalat pärast naistepuna kasutamise lõpetamist.

Kombineeritud preparaatide üks toimeainetest – etinüülöstradiool – võib mõjutada teiste ravimite metabolismi, inhibeerides maksa mikrosomaalseid ensüüme või indutseerides maksas ravimi konjugatsiooni, eriti glükuronidatsiooni. Seetõttu võivad suurened või väheneda nende ravimite kontsentratsioonid kudedes ja plasmas (nt tsüklosporiin, teofülliin, kortikosteroidid).

Ravimid, mille toimel võib kombineeritud pillide toime nõrgeneda:

- a) Maksaensüümide indutseerijad
– rifampitsiin, rifabutiin

- griseofulviin
 - barbituraadid
 - fenütoiin
 - karbamasepiin
 - primidoon
 - topiramaat
 - modafiniil
 - lansoprasool
 - mõned retroviiruste vastased ravimid (nt ritonaviir)
- Maksimaalne ensüümide aktivatsioon tekib tavaliselt pärast 2...3 nädalast ravi. Maksa funktsioon taastub endiseks 4 nädala jooksul pärast ravimi lõpetamist. Nende ravimite pikaajalise kasutamise korral tuleks valida standardse EE sisaldusega (alates 30 µg) pill. Vereerituse tekkimisel suurendada EE annust veelgi (arvestades siinjuures annusest sõltuvaid riske), valida mõni teine rasestumisvastane meetod või kasutada lisakaitset (kondoomi).
- b) Laia toimespektriga antibiootikumid:
- ampitsilliin, amoksitsilliin jt penitsilliinid
 - tetratsükliinid
 - laia toimespektriga tsefalosporiinid

Eelloetletud ravimid mõjutavad vaid EE-d. Nende ravimite kasutamisel tuleb arvestada, et pillide tõhusust vähendav toime võib jätkuda paari nädala vältel pärast ravi lõpetamist, vajadusel on soovitatav kasutada lisakaitset (nt kondoomi). Antibiootikumide kasutamisel (v.a tetratsükliin) võib väheneda ka transdermaalse plaastri tõhusus. Seda põhjustavat mehhanismi pole veel välja selgitatud.

Kombineeritud pillide kõrvaltoimed

Farmakoloogiline koostis mõjutab kõrvaltoimete esinemist, samuti võib sünteetiliste steroidide biosaadavus indiviiditi 10-kordselt erineda.

Esmakordsel nõustamisel on oluline kasutajat teavitada võimalikest kõrvaltoimetest. Esimestel kasutamiskuudel ootamatult tekkinud kõrvaltoimed on üks peamisi põhjuseid, miks katkestatakse kontratseptsiooni kasutamine. Enamasti kõrvaltoimed taanduvad pikemaajalisel kasutamisel.

Kombineeritud pillide kasutamisel võivad kõrvaltoimeteks olla – iiveldus, uimasus, väsimus, pingetunde rindades, suurenenud mittepõletikuline voolus tupest, tupekuivus, libido muutus, meeleolumuutus, kaalutõus, vähene veresegune voolus. On leitud, et rasestumisvastase plaastri kasutajatel esines enamasti kõrvaltoimeid sama sageli kui pillikasutajatel. Sagedasem oli vaid nahareaktsioonide (plaastri kinnitumise piirkonnas),

rindade ülitundlikkuse (esimesel ja teisel kasutuskuul) ning düsmenorröa esinemine.

Mõnedel naistel võib ravimi kasutamise järgselt tekkida amenorröa (võimalik, et koos anovulatsiooniga) või oligomenorröa, eriti kui need seisundid on esinenud enne ravimi kasutamist.

Amenorröa tekkimisel pillide kasutamise ajal tuleb:

- välistada rasedus
- monofaasiliste preparaatide kasutamisel:
 - proovida suurema EE sisaldusega pilli
 - proovida kolmefaasilist pilli
- mitmefaasiliste preparaatide kasutamisel
 - proovida monofaasilist pilli

Pillide vahetamisel peaks soovitud efekt saabuma juba esimese tabletilehe kasutamise järgselt.

Kombineeritud pillide kasutamise kestvus

Üldiselt tunnustatud seisukoht on, et tervisest tingitud vastunäidustuste puudumisel võib tänapäevaseid madalaannuselisi pille kasutada alates teismelise-east (kui menarhe on olnud) kuni menopausini. Mõnede spetsialistide arvates vanuse tõustes, seoses arteriaalse süsteemi haiguste riski tõusuga, on eelistatumad võimalikult madala östrogeneeni ja kolmanda põlvkonna

gestageeni sisaldusega pillid. Põhjendamata pause pillide võtmises pole vaja pidada.

Arstlik kontroll kombineeritud pillide kasutamisel

Pillide kasutamisel peaks esimene järelkontroll koos vererõhu mõõtmisega toimuma kahe - kolme kuu möödudes, seejärel 6 kuu möödudes ja erinäidustuste puudumisel edaspidi üks kord aastas. Kahe tabletilehe kasutamise järgselt saab otsustada, kas valitud preparaat osutus kasutajale sobilikuks. Lisaks vererõhu mõõtmisele tuleb järelkontrollis küsitleda pillikasutajat peavalude suhtes ning hinnata, ega ei ole tekkinud uusi riskitegureid, haigusseisundeid või kõrvaltoimeid. Vähemalt üks kord kahe aasta jooksul tuleb teostada emakakaela onkotsütoloogiline kontroll (nn PAP-analüüs).

Oluline on patsienti teavitada, et ei pillid ega plaaster kaitse sugulisel teel ülekantavate haiguste eest.

Kombineeritud pillid ja viljastumine

Pärast pillide või plaastri kasutamise lõpetamist võib kohe rasestuda, sest ei esine suurenenud riski väärarenguga lapse sünniks ega ole mõju raseduse kulule. Juhul, kui rasestuti pillide kasutamise ajal, tuleb pillide kasutamine lõpetada.

Kasutatud kirjandus

1. Filshie M, Guillebaud J. *Contraception. Science and practice*. London: Butterworth; 1989.
2. Drife J O. *The benefits and risks of oral contraceptives today*. London; 1996.
3. Guillebaud J. *Contraception today. Fourth edition. A pocketbook for general practitioners*. London: Martin Dunitz; 2000.
4. *Re-evaluation of contraceptive steroids*. Edited by Kuhl H, Nikolov R. Copenhagen: XV FIGO World Congress of Gynaecology and Obstetrics; 1997.
5. *Family Planning Handbook for Health Professionals*. London: International Planned Parenthood Federation; 1997.
6. *Meeting the contraceptive needs of the modern woman. Symposium Report*. Copenhagen: XV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics; 1997.
7. *Hormonal Contraception*. Berlin: ScheringAG; 2001.
8. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive use*. WHO; 2002.
www.who.int/reproductive_health/publications/RHR_00_2_medical_eligibility_criteria_second_edition/index.html
9. World Health Organization. *Selected Practice Recommendations for Contraceptive use*. WHO; 2002.
10. Moreno V, Bosch FX, Munoz N et al for the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentre Cervical Cancer Study Group. *Effect of oral contraceptives in women with human papillomavirus infection*. *Lancet* 2002;359:1085-92.
11. Hatcher RA, Rinehat W, Blackburn R, Geller JS. *The essentials of contraceptive technology. A handbook for clinic staff*. The Johns Hopkins School of Public Health; 1997.
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*. *Lancet* 1996;347:1713-27.
13. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. *Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis*. *BMJ* 2001;323:1-9.
14. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. *FFPRHC guidance (October 2003). First prescription of combined oral contraception*. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2003;29:209-223.
15. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E et al. *Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra™/Evra™ transdermal system: the analysis of pooled data*. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 2):S13-8.
16. Abrams L, Skee D, Natarajan J et al. *Pharmacokinetic overview of Ortho Evra™/Evra™*. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 2):S3-12.
17. Sibal B, Odland V, Meador M et al. *A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch Ortho Evra™/Evra™*. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 2):S19-26.
18. *British National Formulary, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2004: 47: 387-393.*