

# Utjecaj hormonske kontracepcije na promjene raspoloženja

---

Popić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:135785>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Popić**

**Utjecaj hormonske kontracepcije na promjene  
raspoloženja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za humanu reprodukciju i endokrinologiju Klinike za ginekologiju i porodništvo u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ pod vodstvom doc. dr. sc. Tatjane Pavelić Turudić, prim. dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **POPIS KRATICA**

**ALLO** – alopregnanolon (eng. allopregnanolone)

**CMA** – klormadinon acetat (eng. chlormadinone acetate)

**COMT** – katehol-O-metiltransferaza (eng. catechol-O-methyltransferase)

**DHEA(S)** – dehidroepiandrosteron (sulfat)

**DRSP** – Daily Record of Severity of Problems

**DSG** – desogestrel

**FDA** – Američka agencija za lijekove i hranu (eng. Food and Drug Administration)

**fMRI** – funkcijska magnetna rezonancija

**E2** - estradiol

**EE** - etinilestradiol

**FSH** – folikulostimulirajući hormon

**GABA** – gama-aminomaslačna kiselina (eng. gamma-aminobutyric acid)

**GPER** – estrogenski receptor povezan s G-proteinom (eng. G protein-coupled estrogen receptor)

**GSD** – gestoden

**HHG** – osovina hipotalamus-hipofiza-gonade

**IUD** – intrauterini uložak (eng. intrauterine device)

**LH** – luteinizirajući hormon

**LNG** – levonorgestrel

**MAO** – monoamin-oksidaza

**NGM** – norgestimat

**NMDA** – N-metil-D-aspartat

**OHK** – oralna hormonska kontracepcija

**PCOS** – sindrom policističnih jajnika (eng. polycystic ovary syndrome)

**PFC** – prefrontalni korteks (eng. prefrontal cortex)

**PGRMC** – membranske komponente progesteronskog receptora (eng. progesterone receptor membrane component)

**PMDD** – predmenstrualni disforični poremećaj (eng. premenstrual dysphoric disorder)

**PMS** – predmenstrualni sindrom (premenstrual syndrome)

**POP** – kontracepcijska pilula koja sadrži samo progesteron (mini pilula; eng. progestin-only pill)

**PR** – progesteronski receptor

**RAAS** – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

**RCT** – randomizirano kliničko istraživanje (eng. randomized control trial)

**SSRI** – inhibitor ponovne pohrane serotonina (eng. selective serotonin reuptake inhibitor)

**THDOC** – tetrahidrodeokiskortikosteron (eng. tetrahydrodeoxycorticosterone)

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. SPOLNI HORMONI I SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV .....	2
2.1. ESTROGEN .....	2
2.2. PROGESTERON.....	2
2.3. ALOPREGNANOLON (ALLO).....	3
3. PREDMENSTRUALNI POREMEĆAJI .....	5
3.1. EPIDEMIOLOŠKI PODACI .....	5
3.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI .....	5
3.2.1. Predmenstrualni sindrom (PMS).....	5
3.2.2. Predmenstrualni disforični poremećaj (PMDD) .....	6
3.3. MEHANIZMI NASTANKA PREDMENSTRUALNIH POREMEĆAJA.....	6
3.4. RAZLIKE IZMEĐU ZDRAVIH I ZAHVAĆENIH ŽENA .....	7
3.4.1 Progesteron i neuroaktivni metaboliti .....	7
3.4.2. GABA .....	9
3.4.3. Tolerancija na GABA agoniste i paradoksalni učinak.....	10
3.4.4. Serotonin .....	12
4. ORALNA HORMONSKA KONTRACENCIJA I RASPOLOŽENJE.....	14
4.1. OPĆENITO O ORALNOJ HORMONSKOJ KONTRACENCIJI .....	14
4.2. MEHANIZMI DJELOVANJA OHK NA RASPOLOŽENJE .....	15
4.3. OHK I NEUROSTEROIDI .....	15
4.4. UČINCI OHK NA RASPOLOŽENJE .....	17
4.4.1. Razlike između korisnica i nekorisnica .....	18
4.4.2. Predisponirajući čimbenici za psihološke nuspojave.....	19
4.4.3 Podležeca medicinska stanja i razlozi uporabe OHK .....	20
4.4.4. Razlike između zdravih žena i žena s PMS-om i PMDD-om.....	22
4.5. UTJECAJ RAZLIČITIH VRSTA OHK NA RASPOLOŽENJE.....	23
4.5.1. Drospirenon.....	23
4.5.2. Levonorgestrel (LNG) .....	24
4.5.3. Klormadinon acetat (CMA) .....	24
4.6. UTJECAJ OSTALIH OBLIKA HORMONSKE KONTRACENCIJE NA RASPOLOŽENJE .....	25

5. ZAKLJUČAK .....	27
6. ZAHVALE .....	28
7. LITERATURA.....	29
8. ŽIVOTOPIS .....	34

## **SAŽETAK**

**Naslov rada:** Utjecaj hormonske kontracepcije na promjene raspoloženja

**Autor:** Ivana Popić

Dinamične promjene koncentracija spolnih hormona tijekom svakog menstrualnog ciklusa uzrokuju, u velikog broja žena, pojavu barem jednog fizičkog i/ili psihološkog simptoma nekoliko dana prije pojave krvarenja. Također, sve rasprostranjenija uporaba oralne hormonske kontracepcije zbog reproduktivnih, ali i brojnih drugih ne-kontraceptivnih razloga, pobudila je interes znanstvenika za otkrivanjem mehanizama kojim prirodni i sintetski spolni hormoni utječu na raspoloženje i emocionalno stanje.

Cilj ovog rada je dati pregled dosadašnjih otkrića o utjecaju egzogenih spolnih hormona, s naglaskom na oralnu hormonsku kontracepciju (OHK), na zbivanja u središnjem živčanom sustavu koja dovode do poboljšanja i pogoršanja raspoloženja u zdravih žena i žena s predmenstrualnim poremećajima raspoloženja (PMS-om i PMDD-om). Na početku je kratak pregled centralnih učinaka estrogena, progesterona i neurosteroida. Potom slijedi prikaz rezultata brojnih studija, koje uspoređuju zdrave i zahvaćene žene, a na kojima počivaju teorije o mehanizmima nastanka predmenstrualnih poremećaja raspoloženja. Posljednje poglavlje opisuje djelovanje OHK na raspoloženje ističući farmakološke karakteristike OHK te individualna obilježja svake korisnice, što u kombinaciji utječe na poboljšanje odnosno pogoršanje raspoloženja.

**Ključne riječi:** spolni hormoni, neurosteroidi, predmenstrualni poremećaji, oralna hormonska kontracepcija, raspoloženje.



## **SUMMARY**

**Title of the paper:** Influence of hormonal contraception on mood changes

**Author:** Ivana Popić

Due to the dynamic changes in the concentration of sex hormones during the menstrual cycle, a large number of women experience at least some sort of physical and / or psychological symptoms a few days before the onset of bleeding. Also, the increasing use of oral hormonal contraception for reproductive and many other non-contraceptive reasons, has prompted scientists to study and analyze the mechanisms by which natural and synthetic sex hormones affect mood and emotional state.

The aim of this paper is to provide an overview of previous findings on the influence of exogenous sex hormones, with an emphasis on combined oral contraceptives (COCs) on processes in the central nervous system that either improve or worsen mood among healthy women and women with premenstrual mood disorders (PMS and PMDD). The paper begins with a brief overview of the central effects of estrogen, progesterone and neurosteroids. Furthermore, that is followed by the presentation of the results of numerous studies, which compare healthy and affected women and which serve as a basis for the theories on the mechanisms of premenstrual mood disorders. The last chapter describes the effects of COCs on mood, emphasizing the pharmacological characteristics of COCs and the individual characteristics of each user, which, in combination, affect the improvement or deterioration of mood.

**Key words:** sex hormones, neurosteroids, premenstrual disorders, combined oral contraceptives, mood.

## 1. UVOD

Tijekom cijeloga života žene su izložene dinamičnim endokrinološkim promjenama. Hormonski milje mijenja se svakim menstrualnim ciklusom, od puberteta do menopauze, te u posebnim stanjima - trudnoći i puerperiju (1, 2). Velika većina žena tijekom tog dugogodišnjeg razdoblja osjeti pojavu barem jednog fizičkog i/ili psihološkog simptoma u zadnjem tjednu ciklusa, prije pojave mjesečnog krvarenja, a koji se kolokvijalno nazivaju PMS-om. Predmenstrualni sindrom ili PMS samo je jedan od oblika predmenstrualnih poremećaja, uz moliminu i predmenstrualni disforični poremećaj (PMDD), koji se međusobno razlikuju prema broju i intenzitetu simptoma te njihovom utjecaju na svakodnevno funkcioniranje (2, 3). Dinamične mjesečne promjene spolnih hormona, koje utječu na ravnotežu emocionalnih i kognitivnih neuronskih krugova, smatraju se odgovornima za nastanak ovih posebnih psihoneuroendokrinoloških stanja u žena reproduktivne dobi. (1, 3) Dodatno, primjena egzogenih hormona, najčešće u obliku oralne hormonske kontracepcije (OHK) popularno zvane „kontracepcijske“ ili „antibebi pilule“, iz reproduktivnih, ali i brojnih drugih ne-kontraceptivnih razloga, također utječe na osjetljivu hormonsku homeostazu u središnjem živčanom sustavu (SŽS), emocionalno stanje i kognitivne funkcije (1, 4). Ova kontracepcijska metoda, od same svoje pojave, kontroverzna je po pitanju izazivanja promjena raspoloženja te se često se uz nju vežu različite predrasude i negativni stavovi. Zadnjih nekoliko desetljeća, u fokusu istraživanja su promjene raspoloženja, navodno uzrokovane primjenom OHK, njihove sličnosti i razlike s endogenim hormonima te učinci u zdravih žena i žena s predmenstrualnim poremećajima (1, 5, 6).

## 2. SPOLNI HORMONI I SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV

Ženski spolni hormoni estrogen i progesteron u značajnoj mjeri utječu na strukturalne i funkcijske karakteristike mozga, ne samo tijekom intrauterinog razvoja i puberteta, kako se prije mislilo, nego i u odrasloj dobi (1). Osim klasičnog djelovanja putem steroidnih nuklearnih receptora, utvrđeno je da spolni hormoni djeluju i putem membranskih receptora (7, 8). O činjenici da spolni hormoni itekako imaju veliki utjecaj na SŽS svjedoči rasprostranjenost klasičnih steroidnih i neklasičnih membranskih estrogenskih i progesteronskih receptora u područjima mozga odgovornima za emocionalnu i kognitivnu regulaciju, primjerice u limbičkom sustavu i prefrontalnom korteksu (7, 8). Upravo ovaj alternativni način djelovanja preko neklasičnih receptora može biti zaslužan za brze, negenomske učinke estrogena i progesterona na modulaciju emocionalnih i kognitivnih procesa (1, 9). Uz to, spolni hormoni djeluju i na sinaptičku transmisiju utječući na brojne neurotransmitere poput GABA-e, serotonina, dopamina, glutamata i noradrenalina (1, 9).

### 2.1. ESTROGEN

Tijekom reproduktivnog razdoblja, estradiol (E2) glavna je vrsta estrogena u organizmu žene. Ovaj hormon, osim genomskih djelovanja putem klasičnih steroidnih nuklearnih receptora (ER $\alpha$  i ER $\beta$ ), svoje posebne učinke ostvaruje putem specifičnih membranskih receptora (1, 7). Membranski estrogenski receptor povezan s G-proteinom (GPER1) zaslužan je za brze negenomske učinke (7). GPER1 receptori pronađeni su, kao i klasični ER-i, u hipokampusu, hipotalamusu, izokorteksu i substantiji nigri, dijelovima mozga odgovornima za nastanak emocija (7). Smatra se da su upravo ti brzonastupajući i kratkotrajni učinci zaslužni za povećanu neuronsku ekscitaciju (9).

Estradiol, djelujući na transkripcijske faktore, smanjuje ekspresiju enzima monoaminoksidaze A (MAO-A) i katehol-O-metiltransferaze (COMT), sprječavajući tako razgradnju serotonina i ostalih monoamina (9, 10). Utjecaj na aktivaciju i inhibiciju GABA interneurona te agonizam na NMDA glutaminergičke receptore, dodatni su načini na koje estradiol djeluje na neuronsku ekscitaciju (1, 11). Zbog svog ekscitacijskog djelovanja i povezanosti sa sintezom serotonina, estradiol ima povoljan učinak na raspoloženje, generalno zadovoljstvo i dobro opće stanje (9).

### 2.2. PROGESTERON

Glavni izvor progesterona u žena je žuto tijelo (*corpus luteum*). Razvija se na mjestu ovuliranog, dominantnog folikula, pod utjecajem pulsativnog lučenja luteinizirajućeg hormona

te perzistira u drugom dijelu menstruacijskog ciklusa, otprilike 14 dana nakon ovulacije (3, 12). Kod žena, progesteron je u velikim koncentracijama prisutan samo tijekom luteinske faze ciklusa i tijekom trudnoće (12, 13). Zahvaljujući svom kolesterolskom podrijetlu, izrazito je lipofilan te vrlo lako prolazi krvno-moždanu barijeru. Nakuplja se u većim količinama u amigdali, cerebelumu, nucleusu accumbensu i hipotalamusu (14). Progesteronski klasični nuklearni receptori PR-A i PR-B, poput estrogenskih, pronađeni su u područjima mozga povezanih s reprodukcijom, kognitivnim funkcijama i emocionalnim procesuiranjem (hipotalamusu, amigdali, hipokampusu, talamusu i frontalnom korteksu) (1, 12). Također, *up i down-regulacija* ovih receptora odvija se pod snažnim utjecajem estradiola, što je najizraženije u hipotalamusu (9, 12). Kao i estrogen, progesteron također ostvaruje brze negenomske učinke putem specifičnih membranskih komponenti progesteronskih receptora tzv. PGRMC-1 (*progesterone receptor membrane component 1*), smještenih u cerebelumu, hipokampusu, kortikalnim regijama i hipotalamičkim jezgrama (8).

Progesteron se, za razliku od estrogena, povezuje s pojačanom neuralnom inhibicijom posredovanom GABAergicim neurotransmiterskim sustavom. U SŽS-u, progesteron se metabolizira u neuroaktivne metabolite, od kojih su najpotentniji alopregnanolon i pregnanolon. Smatra se da upravo metaboliti progesterona posreduju njegove učinke na raspoloženje i emocije (9, 15).

### **2.3. ALOPREGNANOLON (ALLO)**

Progesteron se metabolizira pod utjecajem 5-alfa reduktaze i 3-alfa-hidroksisteroid-oksireduktaze u veliki broj metabolita, među kojima je najpotentniji alopregnanolon (ALLO) (3, 11, 15, 16). Zbog svog steroidnog podrijetla lako prolazi krvno-moždanu barijeru, ali se u pojedinim dijelovima SŽS-a može sintetizirati i *de novo* (2, 3, 9). Porast serumske koncentracije ALLO prati porast koncentracije progesterona, s malom odgodom 48 – 72 sata (13). Tijekom razdoblja stresa, veliki izvor alopregnanolona u organizmu su nadbubrežne žlijezde. Njegove koncentracije značajno rastu u razdoblju akutnog stresa, što je dokazano na *swim-stress* testu štakora, dok je takav fenomen izostao nakon adrenalektomije (3, 9).

Alopregnanolon djeluje kao pozitivni alosterički modulator GABA-A receptora (11). Ti receptori rasprostranjeni su širom središnjeg živčanog sustava, posebice u amigdali, hipokampusu i hipotalamusu (17). Progesteron, upravo putem svojih neuroaktivnih metabolita, ostvaruje veći dio svojih centralnih učinaka. Vežući se na GABA-A receptore, alopregnanolon ostvaruje svoje anksiolitičke, sedirajuće i antikonvulzivne učinke (3, 5, 9, 11, 12, 14 – 16).

Također, progesteron i alopregnanolon imaju i utjecaj na druge neurotransmitere poput serotonina, acetilkolina i dopamina, a koji se smatraju posebice bitnima u etiopatogenezi predmenstrualnih poremećaja (3, 9, 11, 12).

### **3. PREDMENSTRUALNI POREMEĆAJI**

#### **3.1. EPIDEMIOLOŠKI PODACI**

Otprilike 80 – 85 % žena reproduktivne dobi navodi pojavu barem jednog fizičkog ili psihološkog simptoma tijekom luteinske faze menstrualnog ciklusa, ali kod većine ti simptomi su blažeg oblika i ne utječu u značajnoj mjeri na svakodnevni život (18 – 21). Pojava simptoma i njihov intenzitet variraju ne samo među različitim ženama, nego su drugačiji i od ciklusa do ciklusa u iste žene (21). Predmenstrualni sindrom (PMS), koji se odlikuje pojavom blažih do umjerenih simptoma koji utječu i ometaju svakodnevno funkcioniranje, radnu sposobnost i društveni život, pojavljuje se u 20 – 32 % žena reproduktivne dobi. Izuzetno izražene i intenzivne simptome, kakvi karakteriziraju predmenstrualni disforični poremećaj (PMDD), ima 3 – 8 % žena, čija prevalencija značajno varira među različitim istraživanjima (18 – 21). Zapadnjačke epidemiološke prospektivne studije pretpostavljaju da je postotak žena zahvaćenih PMDD-om između 2 i 8 % u Europi i SAD-u. S druge strane, azijski istraživači pretpostavljaju da je taj postotak u njihovoj populaciji nešto niži (1,2 – 5,3 %) (22). Na globalnoj razini, uzevši u obzir sva istraživanja i njihove projekcije, stručnjaci smatraju da je zahvaćeno otprilike 5 % svih žena reproduktivne dobi (19).

#### **3.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI**

Vremensko pojavljivanje simptoma ključno je u postavljanju dijagnoze PMS-a i PMDD-a. Simptomi se moraju pojaviti u luteinskoj fazi ciklusa i nestati nekoliko dana nakon pojave krvarenja. Neki psihijatrijski poremećaji, poput depresije i anksioznih poremećaja, mogu se pogoršati u predmenstrualnom razdoblju. Glavna razlika je što takvi poremećaji perzistiraju i tijekom folikularne faze ciklusa. Također, kod dijagnoze predmenstrualnih poremećaja bitno je, osim psihijatrijskih, isključiti i postojanje drugih stanja koja mogu imati slične simptome, poput hipotireoze, glavobolje/migrene, anemije i endometrioze (18 – 22).

##### **3.2.1. Predmenstrualni sindrom (PMS)**

Američko udruženje porodničara i ginekologa (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) definiralo je kriterije za dijagnozu PMS-a. Za postavljanje dijagnoze PMS-a, pacijentica mora imati barem jedan psihološki i jedan fizički simptom koji uzrokuju značajniju disrupciju radnog i socijalnog funkcioniranja. Simptomi se moraju pojavljivati ciklički, u minimalno tri prethodna ciklusa te biti izraženi u posljednjem tjednu, odnosno, 5 dana prije pojave menstrualnog krvarenja. Prirodni nestanak simptoma očekuje se u kratkom razdoblju nakon pojave krvarenja, otprilike nakon 3 – 4 dana, bez pomoći farmakološke

terapije, hormona, alkohola ili drugih supstanci. Asimptomatski period obuhvaća ostatak folikularne faze, do ovulacije (minimalno 13. dan ciklusa). Temelj u postavljanju dijagnoze je prospektivno praćenje pojave simptoma tijekom minimalno dva uzastopna ciklusa. Najkorišteniji instrument za praćenje simptoma je dnevnik o intenzitetu simptoma DRSP (*Daily Record of Severity of Problems*), pomoću kojeg pacijentice samostalno i svakodnevno, tijekom čitavog vremena trajanja ciklusa bilježe pojavu i intenzitet svojih simptoma (18 – 20).

### **3.2.2. Predmenstrualni disforični poremećaj (PMDD)**

Dijagnoza PMDD-a nešto je kompleksnija. Američko udruženje psihijatara (*American Psychiatric Association* APA) izdalo je potrebne dijagnostičke kriterije za ovaj poremećaj. Kako bi se postavila dijagnoza, pacijentica mora imati prisutnih barem 5 simptoma tijekom posljednjeg tjedna luteinske faze, a koji se poboljšavaju nekoliko dana od pojave menstruacijskog krvarenja, odnosno, odsutni su ili minimalno izraženi tijekom tog prvog tjedna. Jedan (ili više) od potrebnih 5 simptoma mora biti iz skupine glavnih (ključnih) simptoma: emocionalna nestabilnost (nagle promjene i nestabilnost raspoloženja); razdražljivost, ljutnja i/ili svadljivost; depresivno raspoloženje, osjećaj beznadnosti i samokritičnost; pojačana anksioznost i napetost. Zajedno s nekim od prethodno navedenih simptoma, mora biti prisutan jedan ili više sporednih simptoma, kako bi konačan zbroj svih simptoma bio 5: manjak zainteresiranosti za svakodnevne aktivnosti; pad koncentracije; letargija, umor ili manjak energije; pojačana žudnja za hranom; poremećaji spavanja; osjećaj nedostatka samokontrole te fizički simptomi (napetost dojki, nadutost, bolovi u zglobovima i dr.). Kombinacija minimalno 5 simptoma potrebnih za dijagnozu mora značajno narušavati svakodnevno funkcioniranje, radnu sposobnost i/ili društveni život te nisu rezultat korištenja bilo kakvih supstanci, terapije ili nekog drugog podležećeg medicinskog stanja/poremećaja ili njegove egzacerbacije. Kao i kod postavljanja dijagnoze PMS-a, i ovdje se simptomi moraju bilježiti prospektivno tijekom najmanje dva uzastopna ciklusa (18 – 20).

### **3.3. MEHANIZMI NASTANKA PREDMENSTRUALNIH POREMEĆAJA**

Iako još uvijek nije potpuno razjašnjen točan mehanizam nastanka predmenstrualnih poremećaja, specifično razdoblje pojave u reproduktivnim godinama te povezanost s luteinskom fazom ciklusa, upućuje na ključnu ulogu spolnih hormona i njihovih metabolita te fluktuacije njihovih koncentracija tijekom različitih faza ciklusa (3, 15, 16). Ovi poremećaji ne pojavljuju se u razdoblju prije menarhe, tijekom trudnoće i postmenopauze (23). Istraživanje švedske grupe znanstvenika pokazalo je da postmenopauzalne žene, koje su imale

dijagnosticiran PMS u prošlosti, ponovno iskuse iste simptome prilikom korištenja hormonske nadomjesne terapije (24). Nekoliko godina kasnije, istraživanja na ženama reproduktivne dobi pokazala su da je pojava simptoma manje vjerojatna prilikom anovulatornih ciklusa te nakon supresije jajnika pomoću GnRH agonista (25, 26). Ponovno izlaganje hormonima, kod žena s PMS-om/PMDD-om, potaknulo je povratak karakterističnih simptoma, posebice onih psiholoških, najčešće u vidu lošeg, depresivnog raspoloženja i anksioznosti. Zanimljivo je da zdrave žene, kojima se nakon supresije ovulacije u terapiju vrata spolni hormoni, ne reaguju na takav način (25, 26). Iako ovi hormoni zasigurno imaju vrlo važnu ulogu u patofiziologiji predmenstrualnih poremećaja, istraživanje Schmidta i sur. (27) dokazalo je da se takve žene ne razlikuju u serumskim koncentracijama estrogena i progesterona od zdravih žena. Može se stoga zaključiti da u određenim podskupinama žena postoji neadekvatan i abnormalan odgovor SŽS-a na fiziološke koncentracije spolnih hormona, odnosno, na njihove mjesečne fluktuacije te njihov utjecaj na neurotransmitere poput serotonina, GABA-e i dopamina, posebice u područjima zaduženima za nastanak i kontrolu emocija (1, 6, 15, 26). Ova pojačana i promijenjena osjetljivost očito rezultira nastankom predmenstrualnih poremećaja te karakterističnom kliničkom slikom.

### **3.4. RAZLIKE IZMEĐU ZDRAVIH I ZAHVAĆENIH ŽENA**

Brojni istraživači pokušali su pronaći faktor ili parametar čiji je suvišak ili manjak odgovoran za nastanak psiholoških (i fizičkih) manifestacija PMS-a/PMDD-a. Međutim, usporedbom zdravih žena i žena s predmenstrualnim poremećajima, nisu pronađene razlike u serumskim koncentracijama glavnih spolnih hormona – estrogena i progesterona (27). Fluktuacije hormona smatraju se bitnijima od njihovih apsolutnih koncentracija, a cijeli patofiziološki proces nastanka predmenstrualnih poremećaja odvija se na razini SŽS-a (23, 26, 27).

#### **3.4.1 Progesteron i neuroaktivni metaboliti**

Činjenica je da se simptomi PMS-a/PMDD-a pojavljuju u progesteronskoj (luteinskoj) fazi ciklusa. Vremensko pojavljivanje simptoma u tom razdoblju paradoksalno je visokim koncentracijama progesterona i alopregnanolona (2, 13, 28, 29). Logično bi bilo zaključiti, da visoke koncentracije ALLO-a koje obilježavaju luteinsku fazu, a za kojeg je utvrđeno da posjeduje anksiolitička i sedativna svojstva, trebaju ublažiti ili spriječiti nastanak simptoma, a ne ih izazvati (2, 13, 28, 29). Žene koje pate od predmenstrualnih poremećaja navode najjači



intenzitet simptoma u kasnoj luteinskoj fazi, u rasponu od 5 dana prije pojave krvarenja. Pojavom menstrualnog krvarenja, intenzitet simptoma drastično se smanjuje i nestaje vrlo brzo, unutar prvih nekoliko dana novog ciklusa (13, 29). Ta kasna faza na samom kraju ciklusa karakteristična je po intenzivnoj promjeni koncentracija progesterona i alopregnanolona, odnosno početku njihovog smanjenja s vrlo visokih vrijednosti (13, 29). Očito je da postoji poseban mehanizam koji kod žena s PMS-om/PMDD-om mijenja adaptaciju na intenzivne i dinamične promjene hormona i njihovih metabolita te ih čini podložnima za nastanak simptoma.

Ranije spomenuto Schmidtovo istraživanje iz 1998. (27) pokazalo je da žene s PMS-om pokazuju abnormalnu reakciju na normalne razine spolnih hormona. U tom dvostruko slijepom *cross-over* istraživanju, ovulacija je suprimirana primjenom GnRH agonista leuprolida kod ispitanica sa i bez PMS-a. Dodavanjem preparata hormonske nadomjesne terapije, zdrave žene i one s dijagnosticiranim PMS-om, ponovno su vraćene u „prirodni“ hormonski milje. Ponovna izloženost spolnim hormonima nije imala nikakvih učinaka kod zdravih ispitanica, ali je dovela do povratka anksioznosti, tužnog i depresivnog raspoloženja, poremećaja svakodnevnog funkcioniranja, pojačane razdražljivosti i nadutosti u žena s dijagnosticiranim PMS-om. Autori istraživanja zaključili su da se u žena s predmenstrualnim poremećajima odvija neadekvatan centralni odgovor na normalne periferne hormonske fluktuacije tijekom prirodnog menstruacijskog ciklusa (27).

Mehanizmi kojima spolni hormoni izazivaju ovaj abnormalan odgovor u žena s PMS-om/PMDD-om, neki istraživači pripisuju disregulaciji proizvodnje alopregnanolona (3, 16) ili promijenjenom odgovoru GABA receptora na ovaj neurosteroid (17, 24, 28, 29). Različite istraživačke skupine pokušale su pronaći vezu između psiholoških simptoma PMS-a/PMDD-a i poremećaja koncentracije alopregnanolona u usporedbi sa zdravima. Kod zdravih žena, koncentracija alopregnanolona prati promjenu koncentracije progesterona tijekom čitavog ciklusa, što znači, da su oba steroida fiziološki prisutna u većim količinama u luteinskoj fazi u usporedbi s folikularnom (3, 9, 12 – 16). Alopregnanolon se, osim u žutom tijelu i nadbubrežnim žlijezdama, može stvarati i *de novo* u različitim dijelovima SŽS-a, a vjeruje se da upravo preko njega progesteron ostvaruje većinu svojih učinaka na mozak (3, 16, 27). Djeluje preko GABA-A receptora, kao i barbiturati, benzodiazepini i alkohol te tako ostvaruje učinke anksiolize, sedacije i hipnoze (3, 5, 11, 12, 14 – 16, 27, 29). U prisutnosti nižih koncentracija, ALLO djeluje na GABA-A receptore povećavajući frekvenciju i trajanje aktivnog stanja kloridnog kanala, dok pri višim koncentracijama direktno aktivacijom receptora

ispoljava svoje učinke (2). Ovaj agonist GABA-A receptora tako posreduje i potiče inhibiciju neurona kontroliranu GABA neurotransmitskim sustavom (17, 30).

Istraživajući alopregnanolon i njegovu povezanost s PMS-om/PMDD-om, neke studije pronašle su smanjenje njegovih koncentracija u luteinskoj fazi kod zahvaćenih žena u usporedbi sa zdravima (3, 16). Međutim, ovaj nalaz druge studije nisu potvrdile (15, 31). Osim toga, Monteleone (16) je, u svom istraživanju 2000. godine, pronašla i značajno niže koncentracije progesterona u pacijentica s PMS-om i u folikularnoj i u luteinskoj fazi. Iako nije otkriven razlog zbog kojeg neke žene imaju niže koncentracije alopregnanolona, dolazi se do moguće hipoteze o poremećenoj sintezi ovog neurosteroida, ponajprije u žutom tijelu. Hipotezu o mogućoj disfunkciji žutog tijela dodatno potkrepljuju rezultati stimulirajućeg GnRH testa, koji su pokazali smanjeni odgovor jajnika u sintezi progesterona i alopregnanolona u žena s PMS-om (16). Wang i sur., (11) u svom radu, uočili su da se kod žena s PMS-om u simptomatskim, u usporedbi s asimptomatskim ciklusima, nalazi snižena koncentracija alopregnanolona te povišena koncentracija ekscitacijskog neurosteroida pregnenolon-sulfata te estradiola u lutealnoj fazi. Ovakav nalaz hormona i neurosteroida u žena s PMS-om/PMDD-om može dovesti do nepravilnosti u neuronskoj inhibiciji i ekscitaciji (11). Zbog snižene razine alopregnanolona, smanjena je i neuronska inhibicija posredovana GABA-ergičkim sustavom, što omogućuje prevagu u korist estradiola, čija je produkcija značajno pojačana od kasne folikularne faze (5, 11). Estrogen zbog povezanosti s glutamatnim NMDA receptorima i sprječavanjem razgradnje monoamina, pojačava neuronsku ekscitaciju (1, 11). Promjena ove ravnoteže naposljetku dovodi do ispoljavanja simptoma predmenstrualnih poremećaja. Zbog očitih neslaganja različitih rezultata studija, postoji tvrdnja da razine alopregnanolona mjerene na periferiji, u serumu, ne moraju nužno preslikavati koncentracije i događanja u SŽS-u (5). Pretpostavlja se ipak da apsolutne koncentracije alopregnanolona nisu zaslužne za pojavu simptoma PMS-a/PMDD-a (15, 26, 27). Važno je istaknuti da zdrave žene i žene s dijagnosticiranim PMS-om/PMDD-om imaju slične serumske razine estrogena, progesterona i alopregnanolona (26, 27). Kako su razine tih hormona podjednake u obje skupine, pretpostavlja se da zahvaćene žene stoga imaju pojačanu osjetljivost i netoleranciju SŽS-a na normalne mjesečne fluktuacije, prvenstveno, progesterona i alopregnanolona (26, 27).

### **3.4.2. GABA**

Zahvaćenost i promjene neurotransmitterskih sustava, ponajprije GABAergičkog i serotoniniskog, mogući su uzrok promijenjene osjetljivosti SZŠ-a na alopregnanolon i druge GABA agoniste (13, 17, 24, 28, 29). Disfunkcija GABAergičkog sustava povezuje se s

nastankom depresije i drugih psihijatrijskih poremećaja raspoloženja (23, 30, 31). Kod predmenstrualnih poremećaja također su otkrivene neke abnormalnosti na tom polju.

Kod pacijentica s PMDD-om, poremećaj koncentracije GABA-e u mozgu dokazan je protonskom MR sprektroskopijom (31). Razine GABA-e u okcipitalnom korteksu mijenjaju se tijekom trajanja ciklusa i u zdravih i zahvaćenih žena. Kod žena s PMDD-om, prisutan je porast koncentracije ovog neurotransmitera od folikularne prema luteinskoj fazi. U zdravih žena u istom razdoblju postoji pad koncentracije GABA-e (31). Istraživači su naveli da je neobična pojava što žene s PMDD-om imaju više koncentracije GABA-e u luteinskoj simptomatskoj fazi. Primjerice, kod depresije je, tijekom simptomatskog razdoblja, zabilježeno sniženje tog neurotransmitera. Očito je da luteinske koncentracije progesterona i alopregnanolona kod žena s PMDD-om, koji imaju agonističko djelovanje na GABA receptore, zbog očite disfunkcije ovog neurotransmitorskog sustava, ne uspijevaju djelovati anksiolitički i sedativno (13, 17, 24, 29, 31). Uzevši zbirno rezultate različitih studija, zaključuje se da kod žena s PMDD-om u luteinskoj fazi menstrualnog ciklusa postoji abnormalan GABAergički odgovor na endogene, ali i na primjenu egzogenih agonista GABA-A receptora (13, 17, 24, 29). Postojanje deficijencije GABAergičkog neurotransmiterskog sustava u žena s PMDD-om, ustanovljeno je i bilježenjem sakadičnih pokreta očiju, koji su objektivna mjera osjetljivosti GABA-A receptora i sedacije (17). Zdrave i žene zahvaćene PMDD-om bile su izložene jednokratnoj intravenskoj primjeni 0,05 mg/kg alopregnanolona, jednom tijekom folikularne i luteinske faze. Tijekom obje primjene, u redovitim vremenskim razmacima, mjerene su serumske koncentracije ALLO-a, sakadični pokreti putem elektroda, a subjektivan stupanj sedacije mjeran je vizualno analognom skalom te različitim psihometrijskim testovima. U kontrolnoj skupini, ispitanice su imale smanjenu brzinu pokreta očiju u luteinskoj fazi u usporedbi s folikularnom, što bi značilo da ALLO uspješno djeluje na GABA-A receptore i ostvaruju se anksiolitičko-sedativni učinci. Ispitanice s PMDD-om imale su drugačiji obrazac odgovora (17). To bi značilo da su GABA-A receptori u luteinskoj fazi postali tolerantni na primjenu agonista te se ne izazivaju povoljni inhibitorni učinci na neurone (11, 17, 24, 29). Takva promijenjena osjetljivost na normalne fiziološke fluktuacije ALLO-a i drugih agonista GABA sustava u literaturi se naziva paradoksalni učinak (13, 17, 24, 29).

### **3.4.3. Tolerancija na GABA agoniste i paradoksalni učinak**

Tolerancija receptora ili abnormalni paradoksalni odgovor na alopregnanolon, ali i druge GABA agoniste, kojim se izaziva anksioznost i drugi psihološki simptomi, kakvi se viđaju u PMS-u/PMDD-u, najvjerojatnije nastaje zbog promjene u ekspresiji određenih

podjedinica receptora. Otkrivena je ekspresija  $\alpha 4\beta 2\delta$  kombinacije sastavnica, što dovodi do promjene afiniteta receptora, promjene smjerova ionskih struja te akcijskih potencijala neurona i interneurona u GABA inhibitornom sustavu (13, 29). Još uvijek nije poznat mehanizam i trenutak kada se točno odvija promjena receptorske podjedinice, a time i njegove osjetljivosti te posljedične tolerancije na ALLO i druge GABA agoniste. Pretpostavlja se da žene s PMS-om/PMDD-om neadekvatno odgovore na promjene koncentracija ovih GABA modulatora u luteinskoj fazi te razvijaju toleranciju receptora, što sve zbirno doprinosi nastanku svojevrsnog sindroma ustezanja, obilježenog pojavom simptoma (26, 29). Spominje se i vjerojatna važnost pojedinih dijelova mozga u kojima se događa navedena promjena receptora, posebice limbičkog sustava i prefrontalnog korteksa (13, 29). Moguća je i zahvaćenost kritičnih točaka neuronskih inhibicijskih krugova (interneurona), kojim se narušava ravnoteža neurotransmitera i odnos neuronske inhibicije i ekscitacije (13, 29). Također je moguće da se akutna tolerancija puno brže razvija na potentnije GABA agoniste, kakav je i alopregnanolon sam (17).

Paradoksalni učinak na ALLO i druge GABA agoniste, nastoji se prikazati takozvanom obrnutom u-krivuljom. Takav grafički prikaz objašnjava da korelacija između progesterona, alopregnanolona i raspoloženja nije linearna. Obrnuta u-krivulja, pojednostavljeno rečeno, govori o bimodalnom/dvojnomo učinku ALLO-a i drugih GABA agonista na GABA-A receptore u SŽS-u (13, 24, 29). Bimodalni učinak bi značio da u nekim slučajevima, pri određenim koncentracijama, agonisti tih receptora produciraju povoljne i poželjne učinke sedacije i anksiolize, dok u drugim situacijama potpomažu nastanku anksioznosti i agitiranosti (13, 17, 24, 29). Zaobljeni dio obrnutog slova „U“ označavao bi fiziološke koncentracije kakve se viđaju tijekom normalnog menstrualnog ciklusa u luteinskoj fazi, a krajevi slova „U“ supradonosno subfiziološke koncentracije. Kod predisponiranih skupina žena, za razliku od zdravih, zbog promjena i disfunkcije GABAergičkog inhibitornog sustava, dolazi do neadekvatne i abnormalne reakcije na fiziološke koncentracije ALLO-a i drugih agonista. Prisutnost suprafizioloških i subfizioloških doza alopregnanolona smanjilo je intenzitet simptoma do potpunog nestanka (24, 29). Sličan bimodalan učinak spominje se i u studijama na laboratorijskim životinjama prilikom uporabe različitih doza benzodiazepina, alopregnanolona, alkohola i drugih GABA agonista (13, 29). Točan mehanizam nije utvrđen, ali kako je ranije spomenuto postoji poremećaj koncentracije GABA-e i receptora, a naglašava se i važnost područja mozga gdje se navedene promjene tog neurotransmitera događaju (13, 29).

Uporabom funkcijske magnetne rezonance (fMRI) omogućava se slikovni prikaz aktivacije pojedinih područja mozga, u odgovoru na različite podražaje. Područje od posebnog interesa je

amigdala, glavni emocionalni centar u ljudskom mozgu, zaslužan za nastanak emocionalnog odgovora na različite podražaje. Povezana je s prefrontalnim korteksom (PFC), posebice orbitalnim i medijalnim dijelom, koji su uključeni u kontrolu emocija nastalih u amigdali. Poremećaj u vezi između prefrontalnog korteksa i amigdale u podlozi je nastanka raznih psihijatrijskih poremećaja, uključujući anksiozne poremećaje i poremećaje raspoloženja, sklonost ovisnostima te nasilnom ponašanju te vrlo vjerojatno i predmenstrualnih (30, 32). U istraživanju van Wingena i sur. (30) prikazano je da pri umjerenim (fiziološkim) koncentracijama ALLO-a dolazi do povećane aktivnosti amigdale prilikom izloženosti negativnim vizualnim emocionalnim podražajima. Više koncentracije ALLO-a dovele su do pada aktivacije amigdale, potvrđujući tezu o bimodalnom (paradoksalom) učinku. Gingnell i sur. (32) primijetili su pojačanu aktivaciju amigdale u žena s PMDD-om prilikom prikaza negativnih prizora na fotografijama, ali i slabiju povezanost s anteriornim cingulatnim korteksom, „racionalnim“ područjem, koji kontrolira podražaje nastale u amigdali. Takva pojačana aktivacija amigdale može biti odraz disinhibicije glavnih neurona u tom području.

Zbog promjene podjedinica receptora, pomaka gradijenta iona te inhibicije inhibitornih interneurona, aktivacija tih „novih“ GABA-A receptora dovela bi do depolarizacije i ekscitacije glavnih neurona amigdale (11, 29). Disfunkcija GABAergičkog sustava viđena je i u depresiji i postpartalnoj depresiji (23,31). Također, u brojnim neuroznanstvenim člancima spominje se i smanjena kontrola prefrontalnog korteksa (PFC) nad amigdalom, što bi pojednostavljeno značilo da u PMS/PMDD-u „racionalni dio“ (PFC) ne uspijeva iskontrolirati emocionalni (amigdalu) (1, 13, 24, 29, 30, 32).

#### **3.4.4. Serotonin**

Poremećaji serotoniniskog sustava također se nalaze u podlozi predmenstrualnih poremećaja, ali i drugih psihijatrijskih poremećaja raspoloženja, primjerice depresije (23). Receptori spolnih hormona pronađeni su u limbičkom sustavu, zaduženom za nastanak emocija, u kojem je također prisutan serotonin (12, 23, 33). Mjesečne promjene hormona, posebice progesterona, dovode do promjene afiniteta za vezanje na serotoniniskim 5-HT<sub>2A</sub> receptorima i serotoniniskom transporteru te se indukcijom enzima MAO povećava razgradnja monoamina. S druge strane, estradiol djeluje suprotno na taj enzim te povećava koncentraciju serotonina u sinapsi (1, 9). Ova činjenica omogućila je primjenu inhibitora ponovne pohrane serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) u terapiji PMDD-a (20, 23). Specifičnost za ovaj poremećaj je što se nakon primjene SSRI-a učinak vidi puno ranije i u manjim dozama nego kod pacijenata koji ih koriste u terapiji depresije (12, 23). Jačina predmenstrualnih

simptoma izravno korelira s osjetljivošću GABA-A receptora na neurosteroidne, a terapijom SSRI-ima ova osjetljivost i homeostaza vraćaju se u normalno, fiziološko stanje. (11) Kratkotrajno uzimanje SSRI-a, tijekom luteinske faze, u takvih žena uspostavlja ponovnu ravnotežu GABAergičkog sustava. (19) SSRI „resetiraju“ afinitet i osjetljivost GABA-A receptore na ALLO, pregnanolon i druge GABA agoniste na normalno, fiziološko stanje. Pretpostavlja se da SSRI podižu i razinu alopregnanolona u mozgu vrlo brzo, sprječavajući velike fluktuacije alopregnanolona kakve se viđaju krajem luteinske faze, ali bez vidljivog utjecaja na serumsku koncentraciju ALLO (12).

Iz prethodnih odlomaka vidljivo je da postoji izuzetno složena multifaktorijska etiologija nastanka predmenstrualnih poremećaja. Navedeno je da se zdrave i zahvaćene žene ne razlikuju prema apsolutnim koncentracijama estrogena, progesterona i alopregnanolona, ali se razlikuju prema uspješnosti adaptacije SŽS-a na njihove dinamične promjene tijekom menstrualnog ciklusa. Moguće sprječavanje ovulacije pokazalo se korisnim u olakšanju simptoma (26, 27). Hormonska kontracepcija prevenira ovulaciju i sprječava cikličke promjene hormona, te bi teorijski mogla biti povoljan terapijski odabir u svladavanju simptoma ovih poremećaja (12, 23).

## 4. ORALNA HORMONSKA KONTRACENCIJA I RASPOLOŽENJE

### 4.1. OPĆENITO O ORALNOJ HORMONSKOJ KONTRACENCIJI

Hormonska kontracepcija jedna je od najčešće korištenih kontracepcijskih metoda u žena širom svijeta. Popularno zvana kontracepcijska ili „antibebi“ pilula kombinacija je sintetskih inačica estrogena i progesterona za oralnu upotrebu (33). Najčešće korištena estrogenska komponenta je etinilestradiol (EE), u dozama 20 – 50 mcg koja je u kombinaciji s različitim vrstama sintetskog progesterona koji se nazivaju progestogeni ili progestini (5, 6, 33). Oralna hormonska kontracepcija (OHK) svoj kontraceptivni učinak ostvaruje putem supresije ovulacije (34). Primjena OHK suprimira razvoj dominantnog folikula, ovulaciju i formaciju žutog tijela. Unosom egzogenih spolnih hormona suprimira se produkcija vlastitog estradiola i progesterona u jajniku pomoću negativne povratne sprege na hipotalamus i hipofizu. Utjecajem na hipotalamus-hipofiza-gonade (HHG) osovinu, smanjuje se sinteza i lučenje GnRH-a iz hipotalamusa te FSH i LH iz hipofize. Progestini u OHK zaslužni su za sprječavanje naglog rasta koncentracije LH sredinom ciklusa, potrebnog za ovulaciju. Zbog supresije endogene sinteze hormona, suprimirane su i karakteristične promjene endometrija, što ga čini nepogodnim za implantaciju (34). Osim u OHK, progestini dolaze u obliku mini-pilula (*progestogen-only pills*, POP), injekcija, flastera, subdermalnih implantanata te intrauterinih uložaka (*intrauterine device*, IUD) (12, 23, 34).

Osim na progesteronske, progestini imaju agonističke ili antagonističke učinke na androgene, glukokortikoidne i mineralokortikoidne receptore (6, 12). Mnogi OHK sadrže derivate hormona 19-nortestosterona. Danas se koristi novija generacija ovih derivata, tzv. gonani, koji uključuju norgestrel i njegove derivate poput levonorgestrela (LNG), gestodena (GSD), desogestrela (DSG) i norgestimata (NGM). Gonani su mnogo potentniji od starije generacije derivata nortestosterona, tzv. estrana, a imaju i manje androgenih učinaka (osim LNG). Najnovija generacija progestina je derivat 17-alfa-spirolaktona, drospirenon koji se odlikuje antimineralokortikoidnim i antiandrogenim djelovanjem (5, 6). Različiti utjecaji na različite receptore doprinosi njihovim izuzetno korisnim ne-kontraceptivnim učincima te primjenom u brojnim drugim medicinskim stanjima poput liječenja dismenoreje, akni ili PCOS-a (12, 33).

## **4.2. MEHANIZMI DJELOVANJA OHK NA RASPOLOŽENJE**

Iako nema zajedničkog stava o tome kako točno estrogenske i progesteronske sastavnice OHK utječu negativno na raspoloženje, postoji nekoliko teorija koje nastoje razjasniti moguće načine djelovanja. Jedna od njih pretpostavlja, da je za pad raspoloženja prilikom uporabe OHK, zaslužan estrogenom uzrokovan manjak piridoksina (vitamina B6), koenzima u brojnim enzimskim procesima, između ostalog i u onima odgovornima za sintezu serotonina i GABA-e (5, 35). Međutim, navode se brojni povoljni utjecaji estrogena na serotonin (1, 10, 35). Smanjenjem transkripcije i ekspresije MAO i COMT enzima, estrogen povećava sinaptičku koncentraciju serotonina (9, 10, 35). Pretpostavlja se da estrogen povećanjem transkripcije za enzim triptofan hidroksilazu i 5-HT<sub>2A</sub> receptore dodatno potiče sintezu serotonina (35). Prema navedenom, primjena estrogena u OHK trebala bi potaknuti poboljšanje raspoloženja. Postoji i objašnjenje da djelovanjem kombinacije egzogenog estrogena i progestina dolazi do narušavanja homeostaze između GABAergičke inhibicije, posredovane progesteronom, i glutamatne ekscitacije kortikalnih neurona, posredovane estrogenom (11). Također, progesteron povećava aktivnost monoamin-oksidaze A (MAO-A), koja razgrađuje serotonin i druge monoamine (9, 10, 35). Dodatno, estrogen inducira sintezu i ekspresiju progesteronskih receptora. Povećani broj PR-a omogućava vezanje većeg broja molekula progesterona, što u teoriji može dovesti do zbirnog povećanja progesteronskih učinaka na SŽS (9, 12). Bitno je naglasiti da OHK ne oponaša prirodni tijek menstrualnih ciklusa i prirodne izmjene koncentracija hormona, a što može dovesti do prethodno navedenih učinaka u predisponiranih žena (2, 5). Vjeruje se također da se i sintetski progestini mogu metabolizirati do alopregnanolona, što u predisponiranih osjetljivih žena može dovesti do negativnih učinaka (29).

## **4.3. OHK I NEUROSTEROIDI**

Primjena egzogenih hormona suprimira proizvodnju endogenih, vlastitih spolnih hormona (34). Pretpostavlja se, međutim, da se kao i endogeni hormoni, progestini metaboliziraju u neurosteroidne koji ostvaruju svoje učinke u SŽS-u (29). Važno je razlikovati različite vrste progestina i različite vrste preparata (monofazični, bifazični i trifazični), u svrhu razlučivanja načina na koji različite formulacije OHK ostvaruju svoje centralne učinke putem svojih neuroaktivnih metabolita (5, 35).



Studija Follese i sur. (36) istraživala je učinak oralne kontracepcije (EE i LNG) na koncentracije progesterona, pregnanolona i alopregnanolona u žena i na ženama štakora. Ženke štakora dobivale su subkutano kombinaciju EE i LNG tijekom 6 tjedana, nakon čega je zabilježen drastičan pad početnih koncentracija pregnanolona (-41 %), progesterona (-74 %) i alopregnanolona (-79 %) u cerebralnom korteksu. Serumske koncentracije također su bile smanjene, ali u nešto blažem obliku naspram centralnih. Kod žena, nakon 3 mjeseca oralne primjene iste kombinacije, potpuno je suprimiran porast koncentracija neurosteroida, a bile su niže čak i od folikularnih koncentracija izmjerenih prije početka korištenja. Tijekom trajanja istraživanja, u štakora je uočeno da OHK uzrokuju nastanak anksioznog ponašanja prilikom izvođenja pokusa snalaženja u labirintu (*maze test*). Pojava anksioznosti nije zabilježena u žena. Zabilježene su i pojave novih podjedinica GABA-A receptora ( $\delta 2L$  i  $\delta 2S$ ). Sinteza ovih podjedinica u štakora moguća je prilagodba na snižene koncentracije neurosteroida, ali autori smatraju da nije povezana s nastankom anksiogenog ponašanja (paradoksalnog učinka), nego se njima pokušava vratiti ravnoteža GABA sustava. Kao konačan zaključak istraživanja, navodi se da kronična uporaba OHK direktno utječe na sintezu i nakupljanje ovih metabolita i progesterona u mozgu i/ili enzime potrebne za sintezu neurosteroida, čime se smanjuju njihove koncentracije.

Kliničko istraživanje Paoletti i sur. (37) na zdravim ženama reproduktivne dobi, proučavalo je utjecaj 30 mcg EE-a i 3 mg drospirenona na pojavu psiholoških simptoma i razinu neurosteroida koji djeluju na GABA-A receptore. Uspoređivani su rezultati 10 korisnica s 12 zdravih kontrola koje nisu koristile OHK. U kontrolnoj grupi, koncentracije progesterona, alopregnanolona i tetrahydrodeoksikortikosterona (THDOC) bile su više u luteinskoj u usporedbi s folikularnom fazom. U skupini korisnica, razine progesterona i ovih anksiolitičkih metabolita bile su snižene u luteinskoj fazi nakon 3 ciklusa korištenja kontracepcije. Na SCL-90 upitniku (Kontrolni popis simptoma 90, *Symptom checklist 90*) kojim se mjere psihijatrijski simptomi, anksioznost, depresija i opsesivno-kompulzivne tendencije, korisnice su imale niže ukupne rezultate. Naposljetku, razina dehidroepiandrosteron-sulfata (DHEAS), neurosteroida koji se ponaša kao antagonist GABA-A receptora i agonist glutamatnih NMDA receptora, bila je snižena nakon 3 ciklusa korištenja OHK. Pošto je u skupini korisnica manja prevalencija anksioznosti, ispitivači su zaključili da niže koncentracije DHEAS-a, uslijed korištenja navedene kombinacije kontraceptiva, doprinose tome (37).

Kao i u prethodne dvije studije, Rapkin i sur. (38) su također prilikom primjene OHK s niskim dozama EE-a (20 mcg) i LNG (100 mcg) u zdravih žena tijekom 3 mjeseca u režimu

21/7 pronašli snižene serumske koncentracije progesterona, pregnanolona, estradiola te neurosteroida (ALLO i THDOC). Serumske koncentracije DHEA nisu bile snižene prilikom primjene OHK s LNG. Snižene koncentracije anksiolitičkih neurosteroida nisu utjecale na pojavu negativnih promjena raspoloženja što je potvrđeno DRSP dnevnikom te psihometrijskim testovima. U zaključku, autori navode da iako su razine ALLO-a i THDOC-a, agonista GABA-A receptora, snižene, uporaba navedene OHK ne dovodi do psiholoških pojava u zdravih žena, bez podležećih poremećaja raspoloženja ili anksioznosti. Moguće je da su takve nuspojave prisutne samo u predisponiranih skupina žena, posebice onih s anamnezom depresije, postporođajne depresije, PMS/PMDD-om ili obiteljskom anamnezom nuspojava na OHK (38).

#### **4.4. UČINCI OHK NA RASPOLOŽENJE**

Oralni hormonski kontraceptivi razlikuju se prema vrsti sastavnica i njihovoj ukupnoj dozi, omjeru progestina i estrogena, promjeni doziranja tijekom ciklusa (mono-, bi- i trifazični preparati) te režimima primjene (dani aktivne terapije/slobodni interval) (4, 5, 23, 35). Provedena su brojna istraživanja koja su nastojala pronaći jedinstven, konzistentan i poopćen učinak OHK na raspoloženje, ali rezultati su izuzetno raznoliki (23). Na takvu šarolikost učinaka OHK, osim farmakoloških karakteristika samih preparata, ključne su karakteristike svake pojedine korisnice (4, 39). Izuzetno važne individualne razlike, koje doprinose pozitivnoj ili negativnoj reakciji na primjenu OHK, su koncentracije endogenih hormona, neurosteroida i neurotransmitera prije početka korištenja te eventualno postojanje predmenstrualnih poremećaja (PMS/PMDD) (39). U prethodnom poglavlju navedeno je da žene s predmenstrualnim poremećajima imaju promijenjenu biološku osjetljivost SŽS-a na fluktuacije spolnih hormona i metabolita te promjenu ravnoteže neurotransmitera, osjetljivosti i ekspresije njihovih receptora i neuronske ekscitacije i inhibicije. Stoga je razumljivo da će, zbog već otprije prisutne biološke varijacije, takve žene burnije reagirati na primjenu OHK. Međutim, kako bi se cijela priča o utjecaju OHK na raspoloženje dodatno zakomplicirala, i kod takvih žena pronađene su razlike. Kod nekih žena, ovisno o intenzitetu i vrsti njihovih simptoma, uočeno je značajno poboljšanje, dok su druge imale pogoršanje (39). Osim anamneze PMS-a/PMDD-a, postojanje drugih psihijatrijskih poremećaja raspoloženja, poput depresije, bipolarnog ili anksioznog poremećaja u osobnoj i/ili obiteljskoj anamnezi, također je bitan čimbenik u određivanju pravca djelovanja OHK (40). Dodatno, i druga medicinska stanja, poput akni, dismenoreje i PCOS-a, utječu na pojavu pozitivnih odnosno negativnih učinaka.

Neki istraživači navode i utjecaj dobi, okoliša, prethodnih traumatskih događaja i trenutnog stanja stresa (4, 39, 40).

#### **4.4.1. Razlike između korisnica i nekorisnica**

Istraživanje Tofol i sur. (41) proučavalo je učinke levonorgestrela (LNG) u obliku IUD i OHK na uzorku od 3223 žena između 18 i 54 godine. Zaključeno je da nijedna metoda ne nosi povećan rizik za narušavanje mentalnog zdravlja. Ukupni zbroj (*score*) postignut na Beckovom upitniku depresije (*Beck Depression Inventory*) bio je nešto niži kod korisnica, pogotovo onih koje dugo koriste OHK, ali rezultat nije statistički značajan (41). Keyes i sur. (42) prikupili su podatke 6654 spolno aktivnih ispitanica, u dobi između 25 i 34 godine u SAD-u, iz velike nacionalne longitudinalne studije provedene u razdoblju 1994. – 2008. godine. Navedeno je da žene korisnice OHK imaju manju pojavu depresivnih simptoma i pokušaja suicida u usporedbi sa ženama koje su koristile nehormonsku kontracepciju ili je uopće nisu koristile. Analizom podataka korisnica mini-pilula (POP), uočeno je da one čak imaju i niže stope pojave takvih simptoma nego korisnice oralne kontracepcije (42). Glavna zamjerka ove studije je tzv. efekt preživljenja (*healthy survivor effect*). Ova pogreška naglašava da žene koje su završile s cijelim procesom ispitivanja su relativno „otpornije“ na mogući negativan utjecaj i nuspojave OHK, dok su one ispitanice, koje su razvile značajne nuspojave, posebice vezane uz raspoloženje, odustale prije samog kraja istraživanja i njihovi rezultati nisu uzeti u obzir (43). Presječno istraživanje, koje je obuhvatilo 406 iranskih žena u dobi 15 – 49 godina koje su uzimale OHK, navodi da je trećina njih (37,7 %) iskusila negativne promjene raspoloženja (44). U preglednim člancima na ovu temu često se spominje velika populacijska longitudinalna studija provedena u Australiji, koja je prikupljala podatke o korištenju oralne kontracepcije i postojanju depresivnih simptoma (4, 23, 40). Otklanjanjem faktora zabune (*confounders*), nije pronađen nikakav povećan rizik za pojavu depresije kod korisnica u usporedbi s nekorisnicama. Međutim, ispitanice koje su koristile OHK zbog nekontraceptivnih razloga, prvenstveno dismenoreje i akni, češće su navodile postojanje depresivnog raspoloženja. Ova razlika u pojavi depresivnih obilježja naglašava i značaj primarnog razloga/dijagnoze zbog čega se uvodi OHK jer su neke od njih same po sebi neovisni čimbenici koji mogu doprinijeti razvoju depresije. S povećanjem duljine korištenja, postotak žena koji je navodio takve tegobe se smanjivao. Nedostatak ovog istraživanja leži u tome što je nepoznat podatak o prethodnom postojanju psiholoških simptoma ili su provocirani isključivo uporabom OHK (4, 23, 40). Suprotno tome, danski istraživači, koji su pratili milijun žena tijekom gotovo dvadesetogodišnjeg razdoblja (1995. – 2013.), ispitivali

su povezanost korištenja kontracepcije i prve pojave potrebe za antidepresivima (45). Dobiveni rezultati pokazali su da uporaba OHK nosi 1,23 puta veći rizik za prvu upotrebu antidepresiva. Žene koje su koristile flastere, vaginalni prsten, IUD ili mini-pilule (POP), također su bile pod povišenim rizikom za korištenje antidepresiva (RR 2,0; 1,6; 1,4 te 1,34). Korisnice OHK također su imale i povećani relativni rizik za dijagnozu prave kliničke depresije u usporedbi s nekorisnicama (45). Ovaj učinak bio je izraženiji u adolescentica, ali nisu uzeti u obzir faktori zabune koji mogu doprinijeti razvoju depresije (psihosocijalni, stresno okruženje, međuljudski odnosi, razlog za uzimanje antidepresiva, stupanje u seksualne odnose) (4, 23, 40).

Navedene longitudinalne studije, iako su prikupile podatke na jako velikom uzorku, imaju potencijalno veliki broj faktora zabune (*confounders*) koji mogu rezultate prikazati drugačijima nego što oni to doista jesu (40). Poboljšanju raspoloženja doprinose i razlozi korištenja OHK (4, 40). Logično bi bilo zaključiti da žene čiji je prvotni razlog za korištenje bila želja za učinkovitom kontracepcijom imaju poboljšanje raspoloženja zbog smanjenja napetosti i zabrinutosti zbog smanjenja mogućnosti neželjenih trudnoća (4).

Puno je manje provedenih randomiziranih kliničkih istraživanja (RCT) koja ispituju povezanost hormonske kontracepcije i raspoloženja. Iako provedene na puno manjim uzorcima, smatra se da su njihovi rezultati i informacije puno točnije te imaju veću povezanost s kliničkom praksom. Njihovoj kvaliteti doprinosi prospektivno praćenje ispitanica putem svakodnevnih ispunjavanja dnevnika simptoma (DRSP) i/ili psihometrijskih testova. Te male studije time su uočile postojanje razlika ovisno o fazi menstrualnog ciklusa i podskupina žena koje su osjetljivije na psihotropni učinak OHK, podatak koji je klinički relevantan, ali nije se mogao dobiti iz prethodno navedenih velikih studija. Klinička istraživanja uspoređuju učinke OHK više na individualnoj razini. Negativan utjecaj OHK na raspoloženje u takvim istraživanjima mogu doprinositi faktori na koje se ne može utjecati, a tiču se psihosocijalnog okruženja, obiteljske anamneze depresije i drugih psihijatrijskih bolesti ili biološka osjetljivost SŽS-a na različite preparate. Ovi čimbenici moguće su objašnjenje zašto velike kohortne studije precjenjuju pozitivne ili negativne učinke OHK (4, 40).

#### **4.4.2. Predisponirajući čimbenici za psihološke nuspojave**

Harvardsko *nested-control* istraživanje proučavalo je vezu između spolnih hormona i raspoloženja, uključujući i utjecaj uporabe OHK (39). Od ukupno 658 ispitanica koje su koristile hormonsku kontracepciju dulje od 3 mjeseca, njih 16,3 % navelo je pogoršanje predmenstrualnog raspoloženja, a njih 12,3 % navelo je poboljšanje. Za veliku većinu

ispitanica, njih 71,4 %, hormonski kontraceptivi imali su potpuno neutralan učinak (39). U dvostrukoslijepo randomizirano kliničko istraživanje Lundin i sur. (46) su, u svrhu dobivanja što reprezentativnijeg uzoraka populacije žena reproduktivne dobi, odlučili uključiti različite skupine ispitanica, poput onih koje trenutno uzimaju psihofarmake, imaju dijagnozu psihijatrijskih poremećaja raspoloženja, mogućeg ili potvrđenog PMS-a ili PMDD-a te prethodnih nuspojava povezanih s OHK. Nisu postavljali nikakve kriterije isključenja, osim za generalne kontraindikacije za propisivanje oralne kontracepcije poput trombofilije, anamneze venske tromboze i dr. Pokusna skupina dobivala je kombinaciju estradiola i nomegestrol-acetata, a kontrolna placebo, obje tijekom 3 ciklusa u režimu 24/4. Usporedbom simptoma bilježenih DRSP-om, unutar i među grupama uočeno je smanjenje depresivnog osjećaja u predmenstrualnoj (kasnoj luteinskoj) fazi te blago učestalija pojava povećane razdražljivosti, anksioznosti te nestabilnosti raspoloženja prilikom uporabe OHK u intermenstrualnoj fazi, definirano razdobljem između 5. i 21. dana ciklusa. Autori su pojavu psiholoških simptoma u intermenstrualnoj fazi objasnili time, da je u tom vremenskom razdoblju, placebo skupina izložena povećavajućim „zaštitnim“ koncentracijama estrogena, dok korisnice OHK imaju suprimiranu proizvodnju vlastitog estrogena, a uz to su dodatno kontinuirano izložene progestinima (46). U ranijem poglavlju, spomenuto je da estrogen doprinosi poboljšanju raspoloženja zbog svog djelovanja na serotoninski sustav. Dodatno, produljeni režim primjene kontraceptiva (24/4), kakav je ovdje primijenjen, u usporedbi sa standardnim (21/7), vjerojatno više utječe na supresiju proizvodnje prirodnog estradiola, što je potvrđeno kliničkim ispitivanjem OHK s gestodenom (GSD) (47). Negativnim nuspojavama doprinosi i utjecaj progesterona na emocionalno procesuiranje, promjenom aktivacije amigdale i prefrontalnog korteksa (32).

#### **4.4.3 Podležeća medicinska stanja i razlozi uporabe OHK**

U spomenutom harvardskom istraživanju znanstvenici su naveli da će žene koje u osobnoj anamnezi imaju dijagnozu depresije češće iskusiti pogoršanje (39). Čak 25,4 % njih navela je pogoršanje raspoloženja prilikom uporabe OHK. Kod potencijalnog propisivanja OHK, takve žene trebaju biti obavještene o ovoj mogućoj neugodnoj nuspojavi. Bitno je naglasiti da takva nuspojava nije razlog uskraćivanja hormonske kontracepcije, zbog činjenice da tri četvrtine dobro tolerira uporabu (39). Suprotno tome, žene kod kojih se češće očekuje pozitivan odgovor i poboljšanje raspoloženja su one žene s ranom pojavom dismenoreje i/ili lošeg predmenstrualnog raspoloženja i psiholoških simptoma (4, 39, 40). Kod žena s ranom pojavom predmenstrualnih poremećaja raspoloženja, OHK je u njih 17,5 % uzrokovali

pogoršanje, a u 23 % slučajeva poboljšanje raspoloženja. Pretpostavljeno je da žene s blagim simptomima (molinom) i blagim PMS-om povoljno odgovaraju na primjenu OHK zbog stabilizacije koncentracija hormona (39). Za one žene koje su reagirale pogoršanjem, pretpostavlja se da imaju značajno povećanu centralnu osjetljivost na spolne hormone i poremećaj u neurotransmitterskim sustavima. Te ispitanice treba pažljivo evaluirati sa svrhom isključenja dijagnoze težih oblika PMS-a, PMDD-a ili prave kliničke depresije (39, 40). S druge strane, pacijentice koje koriste oralne kontraceptive u terapiji dismenoreje, češće bi mogle iskusi pojavu pozitivnih učinaka na raspoloženje (4, 39, 40). Uzevši u obzir činjenicu kako je hormonska kontracepcija uspješna terapijska opcija za slučaj dismenoreje, pretpostavlja se da smanjenje psiholoških simptoma predmenstrualnog razdoblja može biti rezultat emocionalnog olakšanja zbog otklanjanja bolova (39).

Sličan zaključak ima i švedska grupa istraživača u prethodno spomenutom RCT-u. Negativne nuspojave uglavnom su prijavljivale ispitanice koje su u prošlosti imale negativna iskustva s korištenjem OHK, a takvih je u ovom istraživanju bilo čak 40 %. Te ispitanice, također su, prije samog početka istraživanja, navodile lošije i tmurnije raspoloženje, a neke su i odustale prije završetka istraživanja (46). Ovu činjenicu treba uzeti u obzir prilikom savjetovanja o kontracepciji te radi minimaliziranja mogućnosti negativne reakcije na OHK preporučiti dugodjelujuće preparate (IUD, implantante ili injekcije) (23). Kao i kod nekih ranijih istraživanja, i ovdje se navodi da je pozitivan učinak češće očekivan kod žena sa dismenorejom, PMS-om i PMDD-om (46).

U prosjeku, 4 – 10 % korisnica navodi pojavu razdražljivosti, depresivnog raspoloženja i/ili povećane anksioznosti (4). Ono što stvara problem u točnom određivanju prevalencije takvih negativnih učinaka OHK jest činjenica da su psihološki simptomi uglavnom subjektivni te da u podlozi leže neprepoznati, subklinički psihijatrijski poremećaji raspoloženja (46). Pretpostavlja se da su žene s preegzistirajućim poremećajima raspoloženja sklonije prestanku korištenja OHK u usporedbi sa zdravima (4, 46). Žene koje se u osnovi loše ili depresivno osjećaju, puno češće odustaju, a korisnice koje takve tegobe ne navode, nastavljaju s korištenjem (39). Ovo doprinosi nastanku tzv. *survivor effecta*, koji je veliki problem istraživanja jer konačni rezultati uključuju samo one ispitanice koje su mogle završiti cijeli ciklus primjene jer nisu imale nikakvih negativnih nuspojava ili su čak osjetile poboljšanje (4, 35). Također, puno žena ima negativne pretpostavke i stavove o hormonskoj kontracepciji i njihovom lošem utjecaju (44). Osim toga, brojni su i ne-kontraceptivni razlozi početka korištenja, posebice oni vezani za bol ili neredovitost ciklusa (4, 39, 40). Iz navedenih razloga,

potrebno je mnogo više randomiziranih kliničkih istraživanja s uporabom placeba, kako bi se što preciznije odredilo jesu li navedene negativne promjene raspoloženja, koje neke korisnice prijavljuju, stvarni odraz farmakokinetike i farmakodinamike OHK ili se u pozadini radi o predisponirajućim stanjima za čije je ispoljavanje potreban okidač, u ovom slučaju uporaba OHK (4).

#### **4.4.4. Razlike između zdravih žena i žena s PMS-om i PMDD-om**

Žene oboljele od predmenstrualnih poremećaja i zdrave žene ne razlikuju se po serumskim koncentracijama spolnih hormona, ali vjeruje se da žene s težim oblicima PMS-a i PMDD-om imaju veću osjetljivost na promjene u koncentraciji tih hormona, posebice izraženo u kasnoj luteinskoj fazi ciklusa (27). Zbog ranije objašnjenih promjena na razini SŽS-a, takve žene ne mogu adekvatno odgovoriti na fluktuacije hormona i neuroaktivnih metabolita čime nastaje tzv. sindrom ustezanja obilježen pojavom psiholoških simptoma (11, 24, 29). Neuroznanstvenim istraživanjima potvrđene su promjene u neurotransmiterskim sustavima, prvenstveno GABAergičkom, što se očituje promijenjenim obrascima aktivacije i inhibicije neurona u centrima zaduženih za nastanak i kontrolu emocija (30 – 32). Supresija ovulacije, a time i mjesečnih fluktuacija spolnih hormona i neurosteroida pomoću hormonske kontracepcije moguća je terapijska opcija PMS-a i PMDD-a (23, 40). Međutim, i u ovoj podskupini žena postoje međusobne razlike (23). Kako bi se umanjio rizik pogoršanja simptoma, navode se pojedine karakteristike preparata OHK koje bi u toj predisponiranoj skupini žena mogle pokazati učinkovitost i minimizirati pojavu negativnih psiholoških nuspojava. Pretpostavlja se da bi OHK mogli biti visokoefikasni, posebice u žena s blagim do umjerenim oblicima PMS-a (39). Obzirom da ovoj skupini žena pogoduje održavanje relativno konstantnih i stabilnih koncentracija hormona, preferira se korištenje monofazičnih preparata, koji imaju konstantne doze kontraceptiva tijekom cijelog razdoblja korištenja (48). Posebice povoljan učinak ima drospirenon, klormadinon-acetat, desogestrel te drugi progestini s antiandrogenim učincima (19, 48). OHK koje sadrže drospirenon smatraju se posebno učinkovitima dodatno zbog svog antimineralokortikoidnog djelovanja te smanjenja GABA antagonista DHEAS-a (37). Ovaj pripravak službeno je odobrila Američka agencija za lijekove i hranu (*Food and Drug Administration*, FDA) u terapiji PMDD-a (23). Posebice se naglašava povoljan profil uporabe OHK s nižim dozama EE-a (20 mcg) u produljenom režimu primjene (24/4) koji skraćuje slobodan interval bez primjene terapije (23, 40, 47). Za posebice teške oblike preporuča se i kontinuirani režim uporabe (bez postojanja slobodnog intervala) (23, 40, 48).

## 4.5. UTJECAJ RAZLIČITIH VRSTA OHK NA RASPOLOŽENJE

### 4.5.1. Drospirenon

Drospirenon je progestin koji je analog spironolaktona te nije derivat 19-nortestosterona koji se tipično nalaze u ostalim kombiniranim hormonskim oralnim kontraceptivima. Njegov povoljan profil rezultat je objedinjenih progestinskih, antimineralokortikoidnih i antiandrogenih svojstava (37, 49). Zbog značajne uspješnosti u borbi sa simptomima predmenstrualnih poremećaja, OHK koji sadrže ovaj progestin odobrila je Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) za terapiju PMDD-a (23). Iako su Paoletti i sur. (37) u svom kliničkom istraživanju dokazali da kombinacija 30 mcg EE-a i 3 mg drospirenona snižava koncentracije anksiolitičkih neurosteroida (ALLO i THDOC), ista je utjecala i na sniženje GABA-antagonista DHEAS-a. DHEAS svoja ekscitirajuća svojstva ostvaruje pomoću glutaminergičkog sustava, a njegovim smanjenjem spriječen je nastanak pogoršanja raspoloženja. Dobrobit drospirenona potvrdile su još neke studije. Dvostrukoslijepo RCT Yonkers i sur. (49) pratilo je simptome ukupno 449 ispitanica s PMDD-om tijekom tri uzastopna ciklusa. Skupina koja je dobivala kombinaciju 20 mcg EE-a i 3 mg drospirenona u produljenom režimu (24/4) pokazala je značajno ukupno smanjenje svih simptoma mjereno DRSP dnevnikom (-37,49 %) u usporedbi s placebo-skupinom (-29,99 %). Poboljšanje je viđeno na polju raspoloženja, ponašanja i fizičkih simptoma. Pedesetpostotno smanjenje simptoma imalo je 48 % ispitanica koje je primalo OHK. Takvih je u placebo-skupini bilo 36 % (49). Uspjeh ove kombinacije kontraceptiva, smatra se da leži u tome, što je korištena niža doza EE-a (uobičajena doza je 30 – 35 mcg). Niža doza EE-a vjerojatno manje utječe na aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog (RAAS) sustava zaslužnog za fizičke simptome (zadržavanje vode, edema, nadutosti, dobitka na težini), upotpunjeno antiandrogenim i antimineralokortikoidnim svojstvima drospirenona (23). Četverodnevna (24/4) umjesto sedmodnevne (21/7) pauze (*pill-free period*), omogućava bolju supresiju razvoja dominantnog folikula u jajniku te omogućuje veću stabilizaciju razine hormona (47). Autori su uspješnost drospirenona usporedili sa SSRI, koji su također odobreni za liječenje PMDD. Prednost drospirenona nad SSRI navedena je u tome što ovaj progestin izuzetno dobro djeluje i na fizičke simptome na koje SSRI imaju manje učinaka ili su potrebne veće doze (49). U svom preglednom članku, Rapkin, Korotkaya i Taylor spominju istraživanje Freemana i sur. s početka stoljeća, o primjeni 30 mcg EE-a i 3 mg drospirenona, u režimu 21/7, u terapiji PMS-a (23). Navedena terapija ublažila je samo neke od predmenstrualnih simptoma



(akne i želja za hranom). Iako je došlo do značajnog poboljšanja samo dijela simptoma PMS-a, ispitanice su navele značajno poboljšanje raspoloženja u odnosu na placebo (23).

Na temelju prethodno navedenih rezultata i pokazatelja, može se zaključiti da je za liječenje težih oblika PMS-a i PMDD-a, najbolja opcija OHK koja sadrži kombinaciju drospirenona s nižom dozom EE (20 mcg), u režimu primjene 24/4, a kojeg je odobrila i FDA.

#### **4.5.2. Levonorgestrel (LNG)**

Levonorgestrel se ubraja među derivate 19-nortestosterona, noviju generaciju progestina, ali za razliku od njih ima androgeni učinak djelovanja (6). Folessa i sur. (36) su u svom istraživanju uočili da LNG dovodi do smanjenja koncentracija progesterona, ALLO-a i pregnanolona te da u štakora izaziva anksiozni obrazac ponašanja i promjenu podjedinica GABA-A receptora. Rapkin i sur. (38) u svom istraživanju niskodoznih preparata OHK LNG (20mcg EE/100mcg LNG) naveli su pojavu poboljšanja raspoloženja unatoč smanjenju koncentracija anksiolitičkih neurosteroida. Autori smatraju da se moguća negativna reakcija na LNG može javiti kod žena s opterećenom psihijatrijskom anamnezom ili postojanjem predmenstrualnih poremećaja (38). U preglednom članku o terapijskim opcijama PMDD-a, autori spominju Halbreichovo istraživanje, u kojem je 52 % ispitanica, koje su uzimale 20 mcg EE-a i 90 mcg LNG-a tijekom 112 dana, navele smanjenje depresivnog raspoloženja, ljutnje, agresivnosti, razdražljivosti te fizičkih simptoma. Ovakav pozitivan učinak zabilježen je među 40 % ispitanica placebo-grupe (23).

#### **4.5.3. Klormadinon acetat (CMA)**

Klormadinon acetat (CMA) pripada u starije vrste progestina, a derivat je 17-OH progesterona koji posjeduje značajne antiandrogene učinke (50). CMA u ciljnim tkivima blokira androgene receptore, a u koži smanjuje pretvorbu testosterona u potentniji dihidrotestosteron putem  $5\alpha$ -reduktaze (50). Pluchino i sur. (51) pronašli su u svom istraživanju na kirurški ovarijektomiranim ženama štakora povišenje koncentracija alopregnanolona i  $\beta$ -endorfina u određenim dijelovima mozga nakon primjene CMA. Povišenje  $\beta$ -endorfina bilo je vidljivo u adenohipofizi i neurointermedijarnom lobusu. Pozitivan učinak na alopregnanolon uočen je posebice u hipokampusu tijekom samostalne primjene visokih doza (1 mg/kg). Istovremena primjena s estradiolom utjecala je na povišenje koncentracije ALLO-a u frontalnim i parijetalnim režnjevima, serumu, hipokampusu, hipotalamusu i adenohipofizi. Ovaj aditivni i sinergistički učinak CMA i estradiola viđen je u onim dijelovima mozga gdje samostalna primjena nije pokazala značajan porast alopregnanolona. Prema tome, može se

zaključiti da dodatak estrogena može potaknuti veći afinitet određenih regija mozga za CMA i omogućiti njegov utjecaj na sintezu i otpuštanje ALLO-a (51). Njemačka prospektivna opservacijska studija Heskamp i Schramma (52), provedena na 3772 žene korisnice kombinacije 30 mcg EE-a i 2 mg CMA, nakon 6 ciklusa praćenja navela je sveukupno smanjenje intenziteta i pojave simptoma za 67 %. Ispitanice su navele smanjenje brojnih fizičkih simptoma predmenstrualnih simptoma (glavobolje, mastodinije, dismenoreje, akni). Pozitivno djelovanje na psihološke simptome očituje se u smanjenju nervoze, razdražljivosti, depresivnog raspoloženja, manjka energije i koncentracije, s najvećom učinkovitošću na smanjenje osjećaja anksioznosti (52). Pozitivan učinak na psihološke simptome može se objasniti sličnošću CMA i prirodnog progesterona te vjerojatno njegovo metaboliziranje u alopregnanolon u središnjem živčanom sustavu (50, 52).

#### **4.6. UTJECAJ OSTALIH OBLIKA HORMONSKE KONTRACEPCIJE NA RASPOLOŽENJE**

Ranije spomenuto kohortno istraživanje provedeno u Danskoj na milijun žena, pronašlo je pozitivnu povezanost između korištenja OHK i drugih metoda hormonske kontracepcije (mini-pilula, flastera, vaginalnog prstena te IUD) i potrebe za uporabom antidepresiva i dijagnozom depresije (45). Rezultati ovog istraživanja kritizirani su zbog neuzimanja u obzir brojnih razloga zbog kojih se hormonska kontracepcija koristi, poput nepravilnog krvarenja, dismenoreje, PCOS-a, endometrioze, akni, PMS-a, PMDD-a i dr. Sva navedena stanja u značajnoj mjeri mogu narušiti mentalno zdravlje i izazvati potrebu za antidepresivima. Također, navodi se nelogičnost u prikazu povećanog rizika dugodjelujućih kontraceptivnih metoda (flaster ili prsten) u odnosu na OHK koji otpuštaju jednake ili čak niže količine spolnih hormona (4, 23). U nekim preglednim člancima, navedeno je da primjena dugodjelujućih preparata nije povezana s pogoršanjem tijeka bolesti u pacijentica s depresijom i bipolarnim poremećajem, a čak se i navodi moguća prednost nad OHK zbog povećanja suradljivosti (*compliance*) (23, 40). U sistemskoj analizi istraživanja nuspojava OHK, Poromaa i Segeblad naveli su rezultate Grahamove RCT-a iz 1995. koja je proučavala učinak korištenja OHK s LNG-om (30mcg EE + 150 mcg LNG) i mini-pilula LNG-a (300mcg) (4). Uzorak se sastojao od ukupno 150 žena koje su se podvrgle postupku sterilizacije ili čiji su partneri vazektomirani. Rezultati istraživanja upućivali su na nepostojanje razlike između utjecaja placeba i OHK na pojavu depresije ili razdražljivosti. Međutim, OHK su se češće povezivali s izazivanjem negativnih

promjena raspoloženja u usporedbi s mini-pilulama, što je posebice bilo naglašeno u prvim danima terapije. Što se tiče intrauterinog uložka (IUD) koji sadrži najčešće LNG, iako je njegovo kontraceptivno djelovanje lokalno, ipak malene količine progestina dospjevaju u sistemsku cirkulaciju te mogu proći krvno-moždanu barijeru i uzrokovati pogoršanje raspoloženja, posebice tijekom prvih mjeseci uporabe. Štoviše, i u uputama na pakiranju naveden je moguć nastanak depresivnog raspoloženja i nestabilnosti raspoloženja u 5 % korisnica (23). Potreban je veći broj istraživanja koja se bave proučavanjem učinka drugih preparata hormonske kontracepcije i njihovog djelovanja na raspoloženje, posebice u skupini žena s PMS-om i PMDD-om.

## 5. ZAKLJUČAK

Kako je u prethodnim poglavljima navedeno, ženski spolni hormoni i njihovi metaboliti nemaju samo „klasične reproduktivne“ uloge. Njihovi direktni i indirektni učinci na središnji živčani sustav i njegovu složenu delikatnu ravnotežu, ispoljava se različitim psihološkim simptomima, koje većina žena reproduktivne dobi iskusi svakog mjeseca u različitim kombinacijama i intenzitetu. Spolni hormoni uzrokuju PMS i PMDD, jedinstvena psihoneuroendokrina medicinska stanja, koja značajno mogu narušiti kvalitetu života, a tek posljednjih nekoliko godina dobivaju na medicinskoj važnosti. Moguće olakšanje takvih stanja može pružiti uporaba oralne hormonske kontracepcije. Oralna hormonska kontracepcija (OHK) sadrži sintetske inačice estrogena i progesterona, koje suprimiraju endogenu proizvodnju i fluktuaciju hormona, ali i prolaze krvno-moždanu barijeru te imaju centralne učinke. Kontinuirano održavanje stabilnih koncentracija hormona uporabom monofazičnih preparata OHK može biti od izuzetne koristi kod ovih biološki osjetljivijih pacijentica. Međutim, još uvijek nije u potpunosti utvrđen mehanizam i jedinstven generalni učinak na raspoloženje, a pojavu pogoršanja raspoloženja vrlo je teško predvidjeti. Pобољшanje raspoloženja češće se viđa kod pacijentica koje koriste OHK zbog neredovitih ciklusa, obilnih krvarenja, akni, dismenoreje, PCOS-a te blažih do umjerenih oblika PMS-a. Kod težih oblika predmenstrualnih poremećaja preporuča se odabrati niskodozne monofazične preparate s antiandrogenim progestinima (drospirenon, CMA, desogestrel) u produljenom ili kontinuiranom režimu radi minimiziranja negativnih psiholoških nuspojava. Predisponirane i osjetljive žene koje mogu češće doživjeti negativan utjecaj OHK na raspoloženje su one s težim oblikom PMS-a, PMDD-om te pozitivnom obiteljskom i/ili osobnom anamnezom psihijatrijskih poremećaja raspoloženja ili anksioznih poremećaja. Strah od mogućeg negativnog utjecaja na raspoloženje ne smije biti razlog uskraćivanja OHK iz kontraceptivnih ili drugih razloga jer je dokazano da kod velike većine žena, kontraceptivi, pa i onih osjetljivijih skupina, imaju potpuno neutralan učinak. Prilikom konzultacija o razmatranju uvođenja OHK, svakoj ženi treba pristupiti individualno te osim ginekološke, u obzir uzeti i psihijatrijsku anamnezu, postojanje predmenstrualnih poremećaja, želje same korisnice, povoljne ne-kontraceptivne učinke te druga farmakološka obilježja samog preparata.

## 6. ZAHVALE

Srdačno zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Tatjani Pavelić Turudić na uloženom vremenu i trudu, stručnim savjetima, kvalitetnoj komunikaciji te nesebičnoj pomoći prilikom pisanja ovoga rada.

Veliko hvala mojim kolegama iz grupe na lijepih 6 godina na zagrebačkoj medicini, a posebno na svakoj našoj „anegdota“ prije ispita ili na vježbama. Posebno hvala mojim dragim prijateljicama i kolegicama Ani i Nikolini na našim druženjima, dubokoumnim razgovorima, savjetima, zajedničkom učenju i nesebičnoj pomoći. Hvala vam što ste sa mnom prolazile sve stresne trenutke ovih godina. Također, hvala mojoj Dubrovčanki Zrinki i mojoj Slavonki Beti na palačinkama, likerima, kolačima, brzim podukama španjolskog i ruskog, sastancima i ostalih milijun stvari tijekom svih ovih godina.

Hvala mojoj tetki Mirjani na savjetima, bodrenju i neprocjenjivoj pomoći prilikom svladavanja tehničkih poteškoća oko uređenja ovog rada.

Na kraju, najljepše i najveće hvala mojoj majci Jadranci koja mi je omogućila sve što sam ikad trebala i željela. Hvala na pruženoj bezuvjetnoj ljubavi i žrtvovanju te svim razgovorima i savjetima uz koje su se moji problemi lakše rješavali. Hvala i mojoj sestri Silviji na stručnoj pomoći oko ovog diplomskog te našim razgovorima, dopisivanjima, zezancijama, fitness savjetima i najoriginalnijem humoru na svijetu.

## 7. LITERATURA

1. Toffoletto S, Lanzenberger R, Gingnell M, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;50:28-52.
2. McEvoy K, Osborne LM. Allopregnanolone and reproductive psychiatry: an overview. *Int Rev Psychiatry*. 2019;31(3):237-44.
3. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, Brann DW, Simone D, Mahesh VB. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*. 1997;90(5):709-14.
4. Poromaa IS, Segebladh B. Adverse mood symptoms with oral contraceptives: Adverse mood symptoms on oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(4):420-7.
5. Kurshan N, Neill Epperson C. Oral contraceptives and mood in women with and without premenstrual dysphoria: a theoretical model. *Arch Womens Ment Health*. 2006;9(1):1-14.
6. Pletzer BA, Kerschbaum HH. 50 years of hormonal contraception—time to find out, what it does to our brain. *Front Neurosci*. 2014;8:256.
7. Hazell GGJ, Yao ST, Roper JA, Prossnitz ER, O'Carroll A-M, Lolait SJ. Localisation of GPR30, a novel G protein-coupled oestrogen receptor, suggests multiple functions in rodent brain and peripheral tissues. *J Endocrinol*. 2009;202(2):223-36.
8. Intlekofer KA, Petersen SL. Distribution of mRNAs encoding classical progestin receptor, progesterone membrane components 1 and 2, serpine mRNA binding protein 1, and progestin and ADIPOQ receptor family members 7 and 8 in rat forebrain. *Neuroscience*. 2011;172:55-65.
9. Genazzani AR, Stomati M, Morittu A, Bernardi F, Monteleone P, Casarosa E, et al. Progesterone, progestagens and the central nervous system. *Hum Reprod*. 2000;15 Suppl 1:14-27.
10. Gundlah C, Lu NZ, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of monoamine oxidase-A and -B mRNAs in the macaque dorsal raphe and hypothalamic nuclei. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;160(3):271-82.
11. Wang M, Seippel L, Purdy RH, Bäckström T. Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 alpha-pregnane-3,20-dione and 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):1076-82.

12. Sundström-Poromaa I, Comasco E, Sumner R, Luders E. Progesterone - friend or foe? *Front Neuroendocrinol.* 2020;59(100856):100856.
13. Bäckström T, Haage D, Löfgren M, Johansson IM, Strömberg J, Nyberg S, et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience.* 2011;191:46-54.
14. Bixo M, Andersson A, Winblad B, Purdy RH, Bäckström T. Progesterone, 5 $\alpha$ -pregnane-3,20-dione and 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnane-20-one in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *Brain Res.* 1997;764(1-2):173-8.
15. Schmidt PJ, Purdy RH, Moore PH Jr, Paul SM, Rubinow DR. Circulating levels of anxiolytic steroids in the luteal phase in women with premenstrual syndrome and in control subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(5):1256-60.
16. Monteleone P, Luisi S, Tonetti A, Bernardi F, Genazzani AD, Luisi M, et al. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2000;269-73.
17. Timby E, Bäckström T, Nyberg S, Stenlund H, Wihlbäck A-CN, Bixo M. Women with premenstrual dysphoric disorder have altered sensitivity to allopregnanolone over the menstrual cycle compared to controls-a pilot study. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233(11):2109-17.
18. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician.* 2016;94(3):236-40.
19. Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual dysphoric disorder. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):613-28.
20. Biggs WS, Demuth RH. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician.* 2011;84(8):918-24.
21. Hamilton JA, Parry BL, Alagna S, Blumenthal S, Herz E. Premenstrual mood changes: A guide to evaluation and treatment. *Psychiatr Ann.* 1984;14(6):426-35.
22. Cunningham J, Yonkers KA, O'Brien S, Eriksson E. Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2009;17(2):120-37.
23. Rapkin AJ, Korotkaya Y, Taylor KC. Contraception counseling for women with premenstrual dysphoric disorder (PMDD): current perspectives. *Open Access J Contracept.* 2019;10:27-39.
24. Andréén L, Sundström-Poromaa I, Bixo M, Nyberg S, Bäckström T. Allopregnanolone concentration and mood--a bimodal association in postmenopausal women treated with oral progesterone. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;187(2):209-21.

25. Segebladh B, Borgström A, Nyberg S, Bixo M, Sundström-Poromaa I. Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(2):139.e1-8.
26. Schmidt PJ, Martinez PE, Nieman LK, Koziol DE, Thompson KD, Schenkel L, et al. Premenstrual dysphoric disorder symptoms following ovarian suppression: Triggered by change in ovarian steroid levels but not continuous stable levels. *Am J Psychiatry.* 2017;174(10):980-9.
27. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(4):209-16.
28. Bixo M, Ekberg K, Poromaa IS, Hirschberg AL, Jonasson AF, Andréén L, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABA A receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010) – A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;80:46-55.
29. Andréén L, Nyberg S, Turkmen S, van Wingen G, Fernández G, Bäckström T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(8):1121-32.
30. van Wingen GA, Ossewaarde L, Bäckström T, Hermans EJ, Fernández G. Gonadal hormone regulation of the emotion circuitry in humans. *Neuroscience.* 2011;191:38-45.
31. Epperson CN, Haga K, Mason GF, Sellers E, Gueorguieva R, Zhang W, et al. Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(9):851-8.
32. Gingnell M, Ahlstedt V, Bannbers E, Wikström J, Sundström-Poromaa I, Fredrikson M. Social stimulation and corticolimbic reactivity in premenstrual dysphoric disorder: a preliminary study. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2014;4(1):3.
33. Porcu P, Serra M, Concas A. The brain as a target of hormonal contraceptives: Evidence from animal studies. *Front Neuroendocrinol.* 2019;55(100799):100799.
34. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5):1263-9.
35. Oinonen KA, Mazmanian D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J Affect Disord.* 2002;70(3):229-40.
36. Follesa P, Porcu P, Sogliano C, Cinus M, Biggio F, Mancuso L, et al. Changes in GABAA receptor gamma 2 subunit gene expression induced by long-term administration of oral contraceptives in rats. *Neuropharmacology.* 2002;42(3):325-36.



37. Paoletti AM, Lello S, Fratta S, Orrù M, Ranuzzi F, Sogliano C, et al. Psychological effect of the oral contraceptive formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 microg of ethinyl estradiol. *Fertil Steril*. 2004;81(3):645-51.
38. Rapkin AJ, Morgan M, Sogliano C, Biggio G, Concas A. Decreased neuroactive steroids induced by combined oral contraceptive pills are not associated with mood changes. *Fertil Steril*. 2006;85(5):1371-8.
39. Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(6):1523-30.
40. Robakis T, Williams KE, Nutkiewicz L, Rasgon NL. Hormonal contraceptives and mood: Review of the literature and implications for future research. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(7):57.
41. Toffol E, Heikinheimo O, Koponen P, Luoto R, Partonen T. Hormonal contraception and mental health: results of a population-based study. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3085-93.
42. Keyes KM, Cheslack-Postava K, Westhoff C, Heim CM, Haloossim M, Walsh K, et al. Association of hormonal contraceptive use with reduced levels of depressive symptoms: a national study of sexually active women in the United States. *Am J Epidemiol*. 2013;178(9):1378-88.
43. Wiebe ER. Invited commentary: How can we reconcile the findings of Keyes et al.'s study with the experience of our patients in clinical practice? *Am J Epidemiol*. 2013;178(9):1389-91.
44. Shakerinejad G, Hidarnia A, Motlagh ME, Karami K, Niknami S, Montazeri A. Factors predicting mood changes in oral contraceptive pill users. *Reprod Health*. 2013;10(1):45.
45. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1154-62.
46. Lundin C, Danielsson KG, Bixo M, Moby L, Bengtsdotter H, Jawad I, et al. Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle-A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;76:135-43.
47. Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril*. 1999;72(1):115-20.
48. Jarvis CI, Lynch AM, Morin AK. Management strategies for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):967-78.

49. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):492-501.
50. Druckmann R. Profile of the progesterone derivative chlormadinone acetate - pharmacodynamic properties and therapeutic applications. *Contraception.* 2009;79(4):272-81.
51. Pluchino N, Lenzi E, Merlini S, Giannini A, Cubeddu A, Casarosa E, et al. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. *Contraception.* 2009;80(1):53-62.
52. Heskamp M-LS, Schramm GAK. Efficacy of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate/ethinylestradiol: physical and emotional benefits. *Contraception.* 2010;81(1):49-56.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 15. rujna 1996. u Slavonskom Brodu. Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja u rodnom gradu, upisala sam Gimnaziju „Matija Mesić“ – smjer opća gimnazija, gdje sam i maturirala s odličnim uspjehom 2015. godine. Iste godine upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od svoje druge godine studija članica sam Studentske sekcije za kirurgiju. Tijekom studija posebno su me zanimala kirurgija i otorinolaringologija te se nadam da ću u nekom od navedenih područja ostvariti svoju profesionalnu karijeru. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.