Liječ Vjesn 2026;148:306–316
https://doi.org/10.26800/LV-148-9-10-4

Pregled | Review

Hormonska kontracepcija u liječenju benignih ginekoloških poremećaja

Hormonal contraception in the treatment of benign gynecological disorders

Dora Pavlić[1], Nika Baldani[2], Magdalena Karadža[1,3], Luca Zaninović[3], Lana Škrgatić[1,3]✉

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[2] Dom zdravlja Zagreb – Zapad, Zagreb
[3] Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
HORMONSKA KONTRACEPCIJA – metode;
DISMENOREJA – farmakoterapija;
PREDMENSTRUALNI SINDROM – farmakoterapija;
PREDMENSTRUALNI DISFORIČNI POREMEĆAJ – farmakoterapija; ENDOMETRIOZA – farmakoterapija;
KRVARENJE IZ MATERNICE – farmakoterapija;
POLICISTIČNI SINDROM JAJNIKA – farmakoterapija;
METABOLIČKI SINDROM – farmakoterapija

SAŽETAK. Hormonska kontracepcija danas predstavlja važan dio liječenja brojnih benignih ginekoloških poremećaja. Razvoj novih formulacija, različitih putova primjene i fleksibilnih režima doziranja omogućio je njezinu široku terapijsku primjenu, koja nadilazi isključivo kontracepcijsku svrhu. Cilj ovoga preglednog rada jest prikazati terapijsku primjenu hormonske kontracepcije u liječenju najčešćih benignih ginekoloških poremećaja te analizirati mjesto pojedinih hormonskih pripravaka u suvremenoj ginekološkoj praksi. Dostupni dokazi pokazuju da kombinirani hormonski kontraceptivi i metode koje sadrže samo progestagen učinkovito smanjuju intenzitet dismenoreje, ublažavaju simptome predmenstrualnog sindroma i predmenstrualnoga disforičnog poremećaja te smanjuju obilnost menstrualnih krvarenja. U žena s endometriozom hormonsko liječenje predstavlja temelj dugotrajne terapije boli i prevencije recidiva simptoma nakon kirurškog liječenja. U žena s poliendokrinim metaboličkim ovarijskim sindromom kombinirani hormonski kontraceptivi predstavljaju terapiju prvog izbora za regulaciju menstrualnog ciklusa i liječenje kliničkog hiperandrogenizma, uz istodobnu zaštitu endometrija od dugotrajne neoponirane estrogenske stimulacije. Intrauterini sustav s levonorgestrelom predstavlja najučinkovitiju konzervativnu terapijsku opciju za liječenje obilnih menstruacijskih krvarenja te važnu terapijsku metodu za žene s kroničnom anovulacijom i poremećajima hemostaze. Hormonsku kontracepciju stoga treba promatrati kao važan terapijski modalitet u liječenju benignih ginekoloških poremećaja. Odabir pojedine metode treba individualizirati uzimajući u obzir etiologiju bolesti, komorbiditete, reproduktivne planove i preferencije žene.

Descriptors
HORMONAL CONTRACEPTION – methods;
DYSMENORRHEA – drug therapy;
PREMENSTRUAL SYNDROME – drug therapy;
PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER – drug therapy;
ENDOMETRIOSIS – drug therapy;
UTERINE HEMORRHAGE – drug therapy;
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME – drug therapy;
METABOLIC SYNDROME – drug therapy

SUMMARY. Hormonal contraception currently represents an important therapeutic option in the management of several benign gynecological disorders. The development of new formulations, routes of administration and dosing regimens has considerably expanded its clinical use beyond contraception alone. The aim of this review was to summarize the role of hormonal contraception in the treatment of most common benign gynecological disorders and to analyze the role of different hormonal preparations in modern gynaecological practice. Available evidence indicates that combined hormonal contraceptives and progestin-only methods effectively reduce dysmenorrhea, alleviate symptoms of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder, and decrease menstrual blood loss. In women with endometriosis, hormonal therapy represents the cornerstone of long-term pain management and prevention of symptom recurrence following surgery. In women with polyendocrine metabolic ovarian syndrome, combined hormonal contraceptives remain first-line therapy for menstrual irregularities and clinical hyperandrogenism, while simultaneously providing endometrial protection. The levonorgestrel-releasing intrauterine system has emerged as the most effective conservative treatment for heavy menstrual bleeding and an important therapeutic option in women with chronic anovulation and bleeding disorders. Hormonal contraception should therefore be regarded as an important therapeutic modality in the management of benign gynecological disorders, with treatment selection individualized according to the etiology of the disorder, comorbidities, reproductive plans and patient preferences.

Hormonska kontracepcija ubraja se među najčešće korištene reverzibilne metode kontracepcije u svijetu, pri čemu se učestalost uporabe pojedinih metoda znatno razlikuje među regijama, dobnim skupinama i populacijama.[1,2]

Prema sastavu, hormonska se kontracepcija dijeli na kombiniranu hormonsku kontracepciju, koja sadrži estrogensku i progestinsku sastavnicu, te progestagensku kontracepciju, koja sadrži isključivo progestin. Dostupna je u različitim oblicima primjene, uključujući oralne tablete, transdermalne naljepke, vaginalni prsten, subdermalne implantate, intrauterini sustav s levonorgestrelom i injekcijske pripravke.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Lana Škrgatić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-6416-3736,
Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, Petrova 13, 10000 Zagreb,
e-pošta: lana.skrgatic@mef.hr

Primljeno 16. srpnja 2026., prihvaćeno 1. rujna 2026.

Kombinirani hormonski kontraceptivi mogu se primjenjivati u različitim režimima, uključujući standardni (21/7), režime sa skraćenim intervalom bez hormona (24/4 i 26/2), produljene (84/7 i 84/4) i kontinuirane režime, dok se progestagenski pripravci uglavnom primjenjuju kontinuirano.

Razvoj različitih formulacija, režima primjene i puteva primjene omogućio je individualizirani pristup odabiru hormonske kontracepcije, uzimajući u obzir dob, reproduktivne planove, obilježja menstrualnog ciklusa, komorbiditete te osobne preferencije korisnica.[3]

Danas se hormonska kontracepcija primjenjuje ne samo u svrhu sprječavanja trudnoće, nego i u liječenju brojnih poremećaja reproduktivnog zdravlja, uključujući dismenoreju, predmenstrualne poremećaje, obilna i nenormalna menstrualna krvarenja, endometriozu i poliendokrini metabolički ovarijski sindrom (PMOS).[3,4] Cilj ovoga preglednog rada jest prikazati terapijske indikacije za primjenu hormonske kontracepcije te analizirati njezino mjesto u suvremenoj ginekološkoj praksi.

Poremećaji menstruacijskog ciklusa

Poremećaji menstruacijskog ciklusa najčešće su ginekološke tegobe žena u reproduktivnoj dobi. Unatoč značajnom negativnom utjecaju na kvalitetu života, ova stanja često ostaju neprepoznata ili nedovoljno liječena. Obuhvaćaju dismenoreju, predmenstrualni sindrom (PMS), predmenstrualni disforični poremećaj (engl. *premenstrual dysphoric disorder*, PMDD) te obilna krvarenja iz maternice.[5–7]

Dismenoreja

Dismenoreja, bol u donjem dijelu abdomena tijekom menstruacije, prisutna je u 45–95% žena reproduktivne dobi, a u 2–29% slučajeva bol je teška, odnosno ocijenjena s više od 8 na numeričkoj skali boli od 0 do 10 (blaga: 1–3; umjerena: 4–7; teška: > 8).[8–9] Zbog izraženog utjecaja na svakodnevno funkcioniranje, radnu produktivnost i školske aktivnosti, dismenoreja predstavlja važan javnozdravstveni problem.

Primarna dismenoreja podrazumijeva bol bez pridružene patologije zdjelice, dok se sekundarna razvija uz organske poremećaje poput endometrioze ili adenomioze.[10] Patofiziološki, pad koncentracije progesterona na kraju lutealne faze potiče oslobađanje arahidonske kiseline iz endometrija, koja se djelovanjem ciklooksigenaze (COX) pretvara u prostaglandine PGE_2 i $PGF_2\alpha$. Povećana sinteza prostaglandina dovodi do vazokonstrikcije, ishemije endometrija i pojačanih kontrakcija miometrija.[6] Budući da prostaglandini imaju ključnu ulogu u patofiziologiji dismenoreje, nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) smatraju se terapijom prvog izbora, osobito u liječenju primarne dismenoreje. Međutim, u žena koje uz ublažavanje simptoma žele i učinkovitu kontracepciju, hormonska kontracepcija predstavlja važan terapijski izbor. Smanjenjem proliferacije endometrija i inhibicijom ovulacije smanjuje se sinteza prostaglandina, što posljedično ublažava intenzitet menstrualnih bolova i poboljšava kvalitetu života.[10–11] U Cochraneovu sustavnom pregledu Schrolla i suradnika, koji je uključio 21 randomizirano kontrolirano ispitivanje i 3723 žene, kombinirani oralni kontraceptivi (KOK) smanjili su intenzitet boli u odnosu na placebo (SMD −0,58; 95 % CI −0,74 do −0,41; I^2 = 28 %). Žene koje su koristile KOK imale su oko 65% veću vjerojatnost poboljšanja simptoma u odnosu na placebo (RR 1,65; 95% CI 1,29–2,10), uz manju potrebu za dodatnim analgeticima i manjim brojem izostanaka s posla ili iz škole. Nisu utvrđene značajne razlike u učinkovitosti između pripravaka s 20 μg i 30 μg etinilestradiola niti između različitih generacija progestagena.[12]

Posebno su se učinkovitim pokazali kontinuirani i produljeni režimi primjene, osobito u žena s teškom dismenorejom. Tijekom standardnog režima (21/7) razdoblje bez hormona dovodi do krvarenja iz ustezanja, koje je povezano s ponovnim porastom sinteze prostaglandina i povratom simptoma. Kontinuirana primjena eliminira interval bez hormona, smanjuje učestalost krvarenja i posljedično omogućuje učinkovitiju kontrolu menstrualne boli.[8,12] Pokazano je da kontinuirani i produljeni režimi tijekom prvih mjeseci liječenja dovode do dodatnog smanjenja intenziteta simptoma u usporedbi sa standardnim režimom, iako se te razlike s produljenjem liječenja postupno smanjuju.[13,14]

Za liječenje dismenoreje mogu se koristiti različiti oblici kombinirane hormonske kontracepcije, uključujući oralne kontracepcijske tablete, transdermalne naljepke i vaginalni prsten. Iako su podatci o učinkovitosti neoralnih oblika još uvijek ograničeni, dostupna istraživanja upućuju na to da su transdermalni naljepci i vaginalni prsten usporedivi s oralnim pripravcima u smanjenju simptoma dismenoreje.[15,16]

Oralni pripravci koji sadrže samo progestagen (engl. *progestogen-only pill*, POP) također predstavljaju učinkovitu terapijsku opciju u liječenju dismenoreje, osobito u žena s kontraindikacijama za primjenu estrogena. Njihov se učinak temelji na supresiji proliferacije endometrija, smanjenju sinteze prostaglandina te, ovisno o pripravku, inhibiciji ovulacije.

Iako su dokazi o primjeni oralnih progestagena u primarnoj dismenoreji još uvijek ograničeni, dostupni podatci iz populacije žena s endometriozom upućuju na njihovu značajnu učinkovitost. Cochraneov sustav-

ni pregled iz 2025. godine, koji je uključio 33 randomizirana kontrolirana ispitivanja i 5059 ispitanica, pokazao je da oralni progestageni smanjuju ukupnu bol na vizualno-analognoj skali povezanu s endometriozom (MD −2,58, 95% CI −3,13 do −2,03) te učestalost dismenoreje nakon tri mjeseca liječenja (RR 0,21, 95% CI 0,07 do 0,70), uz umjerenu razinu sigurnosti dokaza i poboljšanje kvalitete života nakon 12 mjeseci liječenja.[17] Te rezultate ne treba izravno ekstrapolirati na primarnu dismenoreju bez endometrioze.

Velika opservacijska studija pokazala je značajno smanjenje prevalencije teške dismenoreje tijekom primjene oralnih pripravaka s drospirenonom 4 mg i desogestrelom 0,075 mg. Nakon devet ciklusa liječenja prevalencija teške dismenoreje smanjila se s 20,2% na 0,6% u korisnica drospirenona, odnosno s 10,9% na 3,1% u korisnica desogestrela, iako je riječ o nekontroliranim podatcima.[18]

Sustavni pregled Grandija i suradnika iz 2019. godine zaključio je da i KOK i metode koje sadrže samo progestagen učinkovito smanjuju dismenoreju, kroničnu zdjeličnu bol i dispareuniju povezanu s endometriozom te poboljšavaju kvalitetu života, pri čemu nijedan pojedinačni pripravak nije pokazao superiornost.[19]

Među metodama koje sadrže samo progestagen, intrauterini sustav s levonorgestrelom (LNG-IUS) jedna je od najbolje istraženih i najučinkovitijih terapijskih opcija, osobito u žena sa sekundarnom dismenorejom povezanom s adenomiozom i endometriozom. Lokalno oslobađanje levonorgestrela dovodi do izražene atrofije endometrija, smanjenja sinteze prostaglandina i smanjenja uterine kontraktilnosti. Dodatnom ublažavanju simptoma pridonosi i česta pojava oligomenoreje ili amenoreje tijekom primjene LNG-IUS-a.[20,21]

Metaanaliza Wanga i suradnika, koja je uključila 71 randomizirano kontrolirano ispitivanje i 6551 bolesnicu, pokazala je da LNG-IUS u žena s adenomiozom učinkovitije smanjuje intenzitet boli u odnosu na sistemsku medikamentoznu terapiju, pri čemu se terapijski učinak održao tijekom najmanje 12 mjeseci praćenja (SMD −1,66; 95% CI −2,14 do −1,18). Smanjenje boli bilo je prisutno već nakon tri mjeseca liječenja (SMD −0,81; 95% CI −1,22 do −0,40), a učinak se dodatno povećavao nakon šest mjeseci (SMD −1,25; 95% CI −1,58 do −0,92) te devet mjeseci (SMD −1,23; 95% CI −1,63 do −0,83) praćenja. U žena s endometriozom LNG-IUS pokazao je usporedivu učinkovitost u odnosu na druge hormonske terapije u smanjenju boli nakon šest mjeseci liječenja uz nešto veću učestalost probojnih krvarenja.[20] Dodatno, brojna opservacijska istraživanja i klinička ispitivanja pokazala su da korisnice LNG-IUS-a imaju manju učestalost zdjelične boli i značajno poboljšanje simptoma dismenoreje u pacijentica s endometriozom.[22–25]

Subdermalni implantat s etonogestrelom i injekcijska kontracepcija s depo-medroksiprogesteron acetatom (DMPA) također su se pokazali učinkovitim u liječenju dismenoreje. Randomizirano usporedno ispitivanje etonogestrelskog implantata i DMPA pokazalo je da obje metode dovode do značajnog smanjenja intenziteta boli mjerenog vizualno-analognom skalom.[26] Njihov se terapijski učinak temelji na inhibiciji ovulacije i atrofiji endometrija, što posljedično dovodi do smanjene sinteze prostaglandina i drugih medijatora uključenih u nastanak dismenoreje.[10] Međutim, primjena DMPA ograničena je mogućim nuspojavama, uključujući porast tjelesne mase[27], odgođeni povratak plodnosti nakon prestanka primjene[28] te potencijalno smanjenje mineralne gustoće kostiju pri dugotrajnoj uporabi, osobito duljoj od dvije godine[29,30].

Predmenstrualni sindrom i predmenstrualni disforični poremećaj

PMS i PMDD predstavljaju poremećaje povezane s lutealnom fazom menstruacijskog ciklusa, a obilježeni su pojavom somatskih, afektivnih i bihevioralnih simptoma. Najizraženiji simptomi uključuju osjetljivost dojki, nadutost, edeme, glavobolje, depresiju, anksioznost, razdražljivost, afektivnu labilnost te promjene raspoloženja. PMDD predstavlja najteži oblik PMS-a te uključuje emocionalne i afektivne simptome koji nisu posljedica postojećega psihijatrijskog stanja žene.[5]

Središnji patofiziološki mehanizam jest promijenjena osjetljivost GABA-ergičkog sustava na alopregnenolon, neuroaktivni steroid nastao iz progesterona u lutealnoj fazi, uz vjerojatan doprinos smanjene dostupnosti serotonina.[5,31] Na tim se spoznajama temelje i noviji terapijski pristupi, uključujući antagonizam alopregnenolonskog djelovanja na GABA-A receptoru. U randomiziranom placebom kontroliranom ispitivanju sepranolon (izoalopregnanolon, UC1010) primijenjen tijekom lutealne faze smanjio je ukupni rezultat na ljestvici *Daily Record of Severity of Problems* (DRSP), validiranom instrumentu za procjenu težine simptoma PMS-a i PMDD-a, za 75% u odnosu na 47% pri primjeni placeba, uz usporedivu veličinu učinka s učinkom selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) i KOK-om koji sadrži drospirenon.[32]

Supresija ovulacije kombiniranim oralnim kontraceptivima može ublažiti predmenstrualne simptome, ali najčvršći dokazi postoje za pripravke koji sadrže drospirenon, osobito u režimu 24/4. Drospirenon je derivat spironolaktona s antimineralokortikoidnim svojstvima, što može pridonijeti smanjenju nadutosti, edema i osjetljivosti dojki.[33,34] Smatra se da kraći interval bez hormona (24/4) može dodatno pridonijeti smanjenju simptoma PMS-a i PMDD-a jer dovodi do

stabilnije supresije ovarijske aktivnosti i manjih fluktuacija endogenih spolnih hormona. Međutim, i drugi pripravci kombinirane hormonske kontracepcije imaju dokazano povoljan učinak na predmenstrualne simptome, pri čemu u izravnim usporedbama nijedna formulacija nije pokazala veću učinkovitost od ostalih.[35]

U multicentričnom randomiziranom placebom kontroliranom ispitivanju Yonkers i suradnika, koje je uključilo 450 žena s PMDD-om, kombinacija etinilestradiola 20 μg i drospirenona 3 mg u režimu 24/4 dovela je do značajnog smanjenja ukupne težine simptoma, procijenjenih pomoću validiranog upitnika DRSP, u usporedbi s placebom (razlika −7,5 bodova; 95% CI −11,2 do −3,8). Klinički odgovor zabilježen je u 48% žena liječenih ovom kombinacijom, u odnosu na 36% žena koje su primale placebo (RR 1,7, 5% CI 1,1 do 2,6).[34]

Navedene rezultate potvrdio je i Cochraneov sustavni pregled Ma i Song iz 2023. godine, koji je zaključio da oralni kontraceptivi koji sadrže drospirenon poboljšavaju predmenstrualne simptome u žena s PMS-om i PMDD-om u usporedbi s placebom. Međutim, sigurnost dokaza ocijenjena je kao niska do umjerena zbog heterogenosti istraživanja i rizika od pristranosti, pa se trenutačno ne može zaključiti da su pripravci koji sadrže drospirenon učinkovitiji od drugih KOK-a.[33]

Prema kliničkim smjernicama Američkog društva opstetričara i ginekologa (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) iz 2023. godine i konsenzusu Međunarodnoga društva za predmenstrualne poremećaje (engl. *International Society for Premenstrual Disorders*, ISPMD), farmakološko liječenje PMDD-a temelji se na dvama komplementarnim terapijskim pristupima: modulaciji središnjega živčanog sustava SSRI-jima i supresiji ovulacije KOK-om, pri čemu izbor terapije treba individualizirati prema dominantnim simptomima i preferencijama pacijentice.[36,37]

Nenormalna krvarenja iz maternice

Nenormalno krvarenje iz maternice (NKM) definira se kao krvarenje iz tijela maternice koje odstupa od normalnoga menstruacijskog obrasca i nije povezano s trudnoćom. Javlja se u približno 30% žena reproduktivne dobi, a učestalost se dodatno povećava u perimenopauzi. Prema klasifikaciji Međunarodne federacije ginekologije i opstetricije (franc. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*, FIGO), NKM može biti akutno ili kronično, dok se etiološki uzroci razvrstavaju prema sustavu PALM–COEIN na strukturne i nestrukturne. Klinički se NKM najčešće manifestira kao obilno menstruacijsko krvarenje (engl. *heavy menstrual bleeding*, HMB), intermenstruacijsko krvarenje (engl. *intermenstrual bleeding*, IMB) ili poremećaj menstrualnog ritma. HMB predstavlja najčešću kliničku manifestaciju NKM-a te se može javiti u sklopu akutnog ili kroničnog poremećaja.[38,39] Obilno menstruacijsko krvarenje može imati značajan negativan utjecaj na fizičko, emocionalno i socijalno funkcioniranje žena te predstavlja jedan od najčešćih uzroka sideropenične anemije.

Patofiziološki mehanizmi HMB-a na koje hormonska terapija može djelovati uključuju poremećaje ovulacije, poremećaje lokalne endometrijske hemostaze i fibrinolize te krvarenja povezana s pojedinim strukturnim promjenama maternice. U anovulacijskim ciklusima izostanak cikličkog djelovanja progesterona dovodi do produljene estrogenske stimulacije, nepravilne proliferacije i nestabilnosti endometrija, što rezultira neredovitim i obilnim krvarenjima.[40] Kod endometrijskog tipa NKM-a (engl. *abnormal uterine bleeding-endometrial*, AUB-E) opisuju se poremećaji lokalnih mehanizama vazokonstrikcije, hemostaze, fibrinolize, angiogeneze i obnove endometrija. Ti su poremećaji povezani s promijenjenom ekspresijom prostaglandina, citokina, matriksnih metaloproteinaza i čimbenika rasta, što dovodi do povećane fragilnosti krvnih žila i pridonosi nastanku obilnog i produljenog menstruacijskog krvarenja.[41,42]

Budući da hormonska kontracepcija inhibira ovulaciju, smanjuje proliferaciju i stabilizira endometrij, ona ima važnu terapijsku ulogu u liječenju brojnih oblika HMB-a.

Akutno nenormalno krvarenje iz maternice

Kod akutnog NKM-a praćenog hemodinamskom nestabilnošću prioritet je brza hemodinamska stabilizacija bolesnice, procjena uzroka krvarenja i brzo postizanje hemostaze. Akutno se krvarenje najuspješnije zaustavlja visokim dozama estrogena, kombinacijom estrogena i progestagena, visokim dozama progestagena ili traneksamičnom kiselinom. Konjugirani konjski estrogeni primjenjuju se intravenski u dozi 25 mg svakih 4–6 sati tijekom 24 sata, pri čemu se krvarenje zaustavlja u 72% slučajeva unutar osam sati. Koriste se i monofazni KOK koji sadrže 35 μg etinilestradiola tri puta na dan tijekom sedam dana (učinkovitost 88%) te medroksiprogesteron acetat 20 mg *per os* tri puta na dan tijekom sedam dana (učinkovitost 76%). Traneksamična kiselina primjenjuje se u dozi 1,3 g *per os* tri puta na dan tijekom pet dana ili intravenski u dozi od 10 mg/kg (najviše 600 mg po dozi) svakih osam sati.[43] U žena s koagulopatijama može se primijeniti desmopresin. Nakon zaustavljanja akutnog krvarenja potrebno je započeti dugotrajno liječenje radi sprječavanja recidiva krvarenja. U tu se svrhu mogu primijeniti KOK i POP, koji inhibiraju ovulaciju i sprječavaju prekomjernu proliferaciju endometrija te održavaju endometrij tankim[43,44] te dokazano smanjuju gubitak menstrualne krvi, čime se postiže oporavak od anemi-

je[46]. Osim KOK-a i POP-a, koriste se progestageni (kontinuirano ili ciklički) te LNG-IUS. Odabir pripravka ovisi o tome je li riječ o ovulacijskom ili anovulacijskom krvarenju. Ako medikamentozno liječenje nije učinkovito ili pacijentica ostaje hemodinamski nestabilna, indicirano je kirurško liječenje, uključujući dilataciju i kiretažu, ablaciju endometrija, emboliza-ciju uterinih arterija ili histerektomiju, ovisno o etiologiji krvarenja i želji za očuvanjem fertiliteta. Budući da akutna krvarenja često recidiviraju, neophodan je dugotrajan terapijski plan.[43–45]

Kronično nenormalno krvarenje iz maternice

Za dugotrajno liječenje kroničnih NKM-a primjenjuju se progestageni ciklički ili kontinuirano, KOK te LNG-IUS, koji predstavlja najučinkovitiju konzervativnu terapijsku opciju za liječenje obilnih menstruacijskih krvarenja.[38] NSAID i traneksamična kiselina predstavljaju nehormonske terapijske mogućnosti, osobito u žena koje ne žele ili imaju kontraindikacije za hormonsko liječenje.[44]

Progestageni imaju osobito važnu terapijsku ulogu u liječenju NKM-a, osobito u žena s poremećajima ovulacije (engl. *abnormal uterine bleeding-ovulation*, AUB-O), budući da suprimiraju proliferaciju endometrija, potiču njegovu sekretornu transformaciju i time smanjuju rizik od hiperplazije endometrija.[38,44] Mogu se primjenjivati i u liječenju pojedinih oblika obilnih menstrualnih krvarenja endometrijskog podrijetla te u žena s koagulopatijama i određenim jatrogeno uzrokovanim krvarenjima, pri čemu odabir terapije ovisi o etiologiji, težini simptoma i reproduktivnim planovima žene.[41] Zbog povoljnoga sigurnosnog profila i minimalnoga androgenog učinka često se primjenjuju didrogesteron i mikronizirani progesteron. Budući da didrogesteron u standardnim cikličkim dozama ne inhibira ovulaciju niti ima kontracepcijski učinak, predstavlja prikladnu terapijsku opciju u žena koje uz regulaciju menstruacijskih krvarenja planiraju trudnoću.[45,47]

Učinkovitost pojedinih oblika liječenja, izražena smanjenjem menstrualnog gubitka krvi, najveća je uz LNG-IUS, koji tijekom prve godine primjene dovodi do redukcije obilnosti krvarenja za približno 60–95%, te je značajno učinkovitiji od oralnih progestagena, KOK-a i drugih medikamentoznih terapija.[48] Kontinuirana primjena KOK-a dovodi do smanjenja menstruacijskog gubitka krvi za približno 52–70%, dok NSAID smanjuju obilnost krvarenja za približno 30–40%.[45] Jednogodišnja primjena LNG-IUS-a ili oralnih progestagena dovodi do regresije hiperplazije endometrija u 95%, odnosno 88% slučajeva.[45] Međutim, navedene postotke smanjenja menstruacijskog gubitka krvi treba tumačiti s oprezom jer ovise o metodologiji mjerenja, trajanju praćenja i obilježjima uključene populacije.

Endometrioza

Endometrioza je kronična upalna bolest ovisna o estrogenu, obilježena prisutnošću tkiva nalik endometriju na ektopičnim lokalizacijama izvan endometrija. Procjenjuje se da zahvaća oko 10–15% žena reproduktivne dobi.[49–50] Klinička slika endometrioze izrazito je heterogena i uključuje dismenoreju, dispareuniju, nemenstrualnu zdjeličnu bol, bol tijekom ovulacije, disheziju, dizuričke tegobe i neplodnost.[49–51] Jedan je od najčešćih uzroka kronične zdjelične boli te značajno narušava kvalitetu života i radnu produktivnost.[52] Postavljanje dijagnoze endometrioze često je odgođeno. Prema sustavnom pregledu opservacijskih studija, prosječno vrijeme od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze iznosi 5,4–11,4 godine, uz medijane do 12 godina, te se tijekom posljednjeg desetljeća nije značajno skratilo.[53] Iako je predloženo nekoliko teorija nastanka bolesti, nijedna ne može u potpunosti objasniti sve kliničke oblike endometrioze. Najšire je prihvaćena Sampsonova teorija retrogradne menstruacije, prema kojoj tijekom menstruacije dolazi do prolaska endometrijskih stanica kroz jajovode u peritonealnu šupljinu, čime se djelomično objašnjava nastanak ovarijskih i peritonealnih lezija.[54] Razvoju bolesti dodatno pridonose genetski, epigenetski, imunosni i upalni mehanizmi, kao i lokalna estrogenska aktivnost unutar endometriotičnih lezija.[54,55]

Budući da je endometrioza bolest ovisna o estrogenu, simptomatsko liječenje temelji se na supresiji ovulacije i menstruacije te stabilizaciji hormonskog miljea. Glavni cilj farmakološkog liječenja jest ublažavanje boli, smanjenje aktivnosti bolesti i prevencija recidiva simptoma. Preferiraju se kontinuirani režimi primjene jer smanjenjem ili izostankom menstruacijskih krvarenja mogu ograničiti retrogradni protok menstruacijske krvi i odgoditi povrat simptoma.[50] Prema smjernicama Europskoga društva za humanu reprodukciju i embriologiju (engl. *European Society of Human Reproduction and Embryology*, ESHRE) iz 2022. godine, KOK i progestageni predstavljaju terapiju prvog izbora za liječenje boli povezane s endometriozom, dok se agonisti i antagonisti gonadotropin-oslobađajućeg hormona (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) preporučuju kao druga linija liječenja.[50] U kliničkoj praksi najčešće se primjenjuju KOK, oralni progestageni, LNG-IUS te GnRH agonisti i antagonisti.

KOK smanjuju zdjeličnu bol u približno 70% žena s endometriozom kroz decidualizaciju i atrofiju ektopičnoga endometrijskog tkiva, supresiju ovulacije, stabilizaciju hormonskih razina i smanjenu proizvodnju prostaglandina. Za ovu indikaciju KOK se primjenjuju kontinuirano ili u produljenim režimima (najčešće 84/7).[50,56] Među dostupnim pripravcima, kombinacija estradiol-valerata i dienogesta (E2V/DNG) povezana

je sa značajnim poboljšanjem dismenoreje, kronične zdjelične boli i dispareunije te poboljšanjem kvalitete života žena s endometriozom.[57–59]

Progestageni imaju posebno važno mjesto u dugotrajnom liječenju endometrioze. Njihovo se djelovanje temelji na supresiji proliferacije endometrija, decidualizaciji i atrofiji endometriotičnih lezija, inhibiciji angiogeneze te smanjenju lokalne upalne aktivnosti.[56]

Među njima je najbolje istražen dienogest, koji se, osim u kombinaciji s estrogenom, koristi i kao monoterapija u dozi od 2 mg dnevno.[56,60] DNG ostvaruje izražen antiestrogeni učinak na ektopično endometrijsko tkivo, inducira njegovu decidualizaciju i atrofiju te dokazano smanjuje bol i volumen endometriotičnih lezija.[60] Nakon operativnog liječenja endometrioze, kontinuirana primjena DNG-a u dozi od 2 mg značajno smanjuje stopu recidiva. U retrospektivnoj opservacijskog studiji Ota i suradnika petogodišnja stopa recidiva endometrioma u skupini liječenoj DNG-om iznosila je 4%, u odnosu na 69% u kontrolnoj skupini.[61] U izravnoj usporedbi s leuprolid acetatom DNG je pokazao istovjetnu analgetičku učinkovitost uz značajno manje simptoma hipoestrinizma i očuvanu koštanu gustoću.[62] Uz liječenje DNG-om razine estradiola samo su umjereno snižene, čime se minimizira rizik od gubitka koštane mase, uz iznimku adolescentica u kojih primjena dulja od godinu dana može uzrokovati privremeno smanjenje gustoće kostiju.[63,64] Najčešća nuspojava primjene DNG-a kao monoterapije jesu probojna krvarenja, osobito izražena na početku terapije, koja se u većini slučajeva spontano smanjuju nakon otprilike tri mjeseca primjene.[63]

LNG-IUS također predstavlja učinkovitu terapijsku opciju, osobito u žena koje istodobno žele dugotrajnu kontracepciju. Lokalnim oslobađanjem levonorgestrela dovodi do izražene atrofije endometrija, smanjenja lokalne proizvodnje proupalnih citokina i prostaglandina. LNG-IUS značajno smanjuje dismenoreju i kroničnu zdjeličnu bol te odgađa povrat simptoma nakon kirurškog liječenja endometrioze.[65] Primjena LNG-IUS-a osobito je indicirana u pacijentica s adenomiozom. Povoljan učinak primjene LNG-IUS-a na dismenoreju i volumen uterusa kod adenomioze zabilježen je već nakon šest mjeseci od postavljanja.[20,66]

Odabir terapije boli povezane s endometriozom treba individualizirati uzimajući u obzir dominantne simptome, dob žene, reproduktivne planove, potrebu za kontracepcijom, nuspojave liječenja i prethodno provedene terapijske postupke.

Poliendokrini metabolički ovarijski sindrom

Poliendokrini metabolički ovarijski sindrom (PMOS), ranije poznat kao sindrom policističnih jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome*, PCOS)[67], heterogeni je reproduktivni, metabolički i endokrini poremećaj obilježen poremećajima ovulacije, kliničkim i/ili biokemijskim hiperandrogenizmom te policističnom morfologijom jajnika[68].

Etiologija nije do kraja razjašnjena, no istraživanja upućuju na povezanost inzulinske rezistencije, hiperandrogenizma, okolišnih čimbenika i epigenetskih mehanizama.[68,69] Dijagnoza se postavlja na temelju Rotterdamskih kriterija, uz zadovoljena najmanje dva od tri kriterija: oligoovulacija ili anovulacija, klinički i/ili biokemijski hiperandrogenizam te policistična morfologija jajnika (engl. *polycystic ovarian morphology*, PCOM), i to nakon isključivanja bolesti slične kliničke slike. Prema međunarodnim smjernicama iz 2023., uz suvremenu transvaginalnu ultrazvučnu tehnologiju PCOM se definira brojem od najmanje 20 folikula u barem jednom jajniku i/ili volumenom jajnika ≥10 mL; prag od 12 folikula smatra se zastarjelim.[68] U odraslih se anti-Müllerov hormon može primijeniti kao alternativa ultrazvuku za definiranje PCOM-a, ali ne kao samostalan test za dijagnozu sindroma.[68]

Klinička slika PMOS-a uključuje hirzutizam, akne, nepravilnosti menstruacijskog ciklusa (oligomenoreja ili amenoreja), sklonost povećanju tjelesne mase te neplodnost. Sindrom često prate inzulinska rezistencija i pretilost, koje dodatno pogoršavaju kliničku sliku. Pacijentice s PMOS-om imaju povišen rizik od nastanka dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti i metaboličkoga sindroma[68,69], a metaanaliza Cooney i suradnika pokazala je i značajno povišenu prevalenciju anksioznosti i depresije u ovoj populaciji[70]. Rano prepoznavanje i postavljanje dijagnoze ključni su za dobru kontrolu simptoma i prevenciju kroničnih metaboličkih i reproduktivnih posljedica. Temelj liječenja PMOS-a čine promjene životnog stila, uključujući regulaciju tjelesne mase, pravilnu prehranu i tjelesnu aktivnost, dok se farmakološko liječenje individualizira prema dominantnim simptomima i reproduktivnim planovima žene.[68]

Prema međunarodnim smjernicama za procjenu i liječenje PMOS-a iz 2023. godine, oralna hormonska kontracepcija prva je linija farmakološkog liječenja menstrualnih poremećaja, hirzutizma i akni u žena s PMOS-om koje ne planiraju trudnoću.[68,71] Terapijski učinak KOK-a u PMOS-u temelji se na više mehanizama: progestinska sastavnica potiskuje lučenje luteinizirajućeg hormona (LH) i time smanjuje ovarijsku sintezu androgena, a estrogenska sastavnica povećava razinu globulina koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG) u plazmi, čime snizuje koncentraciju slobodnih androgena u cirkulaciji.[72,73] Progestini s antiandrogenim učinkom dodatno djeluju na blokadu androgenih receptora te inhibiciju enzima 5α-reduktaze u koži, dodatno ublažavajući dermatološke manifestacije hiperandrogenizma poput akni i hirzutizma.[74,75]

Prije propisivanja KOK-a potrebno je procijeniti uobičajene kontraindikacije i čimbenike kardiovaskularnog i tromboembolijskog rizika, uključujući krvni tlak, pušenje, dob, pretilost i osobnu ili obiteljsku anamnezu tromboze. U svih žena s PMOS-om preporučuju se procjena glikemijskog statusa pri postavljanju dijagnoze, lipidni profil neovisno o dobi i BMI-u te redovito mjerenje krvnog tlaka. Smjernice ne preporučuju određeni progestin kao univerzalno najbolji; treba preferirati najnižu učinkovitu dozu estrogena i individualizirati izbor pripravka.[68]

Za liječenje hiperandrogenizma često se u kliničkoj praksi preferiraju pripravci s progestinima izraženoga antiandrogenoga učinka poput drospirenona, dienogesta, nomegestrol acetata i ciproteron acetata (CPA). Najjači antiandrogeni učinak posjeduje CPA, dok DRSP i DNG postižu oko 30–40% njegove potentnosti.[4] Kombinacija CPA i 35 μg etinilestradiola učinkovita je u liječenju umjerenoga do teškoga hirzutizma i akni, no zbog povećanog rizika od venske tromboembolije u odnosu na druge kombinirane oralne kontraceptive prema suvremenim smjernicama više se ne preporučuje kao terapija prvog izbora, već kao terapijska opcija druge linije.[68] Iako CPA pokazuje snažnu antiandrogenu aktivnost, klinička prednost u odnosu na pripravke koji sadrže dienogest ili drospirenon postaje izraženija tek nakon dugotrajnije primjene, obično nakon najmanje dvanaest mjeseci liječenja.[76]

Etinilestradiol snažnije potiče jetrenu sintezu SHBG-a i izraženije smanjuje koncentraciju slobodnih androgena u usporedbi s estradiolom i estetrolom. Međutim, pojedine formulacije KOK-a mogu različito utjecati na osjetljivost na inzulin, metabolizam glukoze i lipidni profil, osobito u žena s pridruženim metaboličkim čimbenicima rizika. Stoga izbor pripravaka treba individualizirati uz procjenu kardiometaboličkog i tromboembolijskog rizika.[72,73] Premda pripravci koji sadrže drospirenon ili dienogest u kombinaciji s estrogenima sličnima prirodnima mogu imati povoljniji učinak na pojedine metaboličke i hemostatske pokazatelje, trenutačno nema dovoljno dokaza da bi se bilo koja formulacija mogla univerzalno preporučiti kao superiorna u žena s PMOS-om.[68]

KOK inhibicijom ovulacije, smanjenjem proliferacije endometrija i redovitom izloženošću progestagenu omogućuju predvidljiva krvarenja te štite endometrij od dugotrajne neoponirane estrogenske stimulacije. Time mogu smanjiti rizik od hiperplazije i karcinoma endometrija, koji je u žena s PMOS-om povišen zbog kronične anovulacije, ali i zbog česte prisutnosti dodatnih čimbenika rizika poput pretilosti, inzulinske rezistencije i šećerne bolesti.[72,77]

Progestagenska kontracepcija preporučuje se ženama s kontraindikacijama za primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva. Među oralnim progestagenskim pripravcima, tablete koje sadrže drospirenon mogu predstavljati prikladnu terapijsku opciju zbog antiandrogenih svojstava drospirenona te se primjenjuju u režimu 24/4.[78] Međutim, zbog ograničenih dostupnih podataka trenutačno nema dovoljno dokaza da bi se pripravci s drospirenonom mogli općenito preporučiti kao terapija prvog izbora u svih žena s PMOS-om.[68]

LNG-IUS posebno je prikladna opcija u žena s PMOS-om koje imaju kontraindikacije za primjenu estrogena ili izražene metaboličke čimbenike rizika. Lokalnim djelovanjem levonorgestrel učinkovito inducira atrofiju endometrija te osigurava zaštitu od hiperplazije endometrija povezane s kroničnom anovulacijom i dugotrajnom izloženošću neoponiranim estrogenima. Zbog navedenih učinaka LNG-IUS predstavlja važnu terapijsku opciju za zaštitu endometrija u žena s PMOS-om, osobito u onih s pretilošću i dugotrajnim poremećajima menstrualnog ciklusa.[68,79,80]

U žena s izraženim oblicima hiperandrogenizma hormonska se kontracepcija, neovisno o odabranom pripravku, prema potrebi može kombinirati s drugim antiandrogenim lijekovima, pri čemu je zbog potencijalnoga teratogenog učinka pojedinih antiandrogena nužna istodobna primjena učinkovite kontracepcije.[68]

Poremećaji hemostaze

Hormonska kontracepcija ima važnu terapijsku ulogu u liječenju obilnih menstrualnih krvarenja u žena s nasljednim i stečenim poremećajima krvarenja. Među njima su najčešći von Willebrandova bolest (vWB), hemofilija i simptomatsko nositeljstvo hemofilije, nasljedni poremećaji funkcije trombocita poput Glanzmannove trombastenije te stečeni poremećaji poput imunosne trombocitopenije.[81–83]

vWB najčešći je nasljedni poremećaj krvarenja, a procjenjuje se da se obilna menstruacijska krvarenja pojavljuju u približno 50–90% oboljelih žena. U žena s vWB-om koje ne planiraju trudnoću preporučene terapijske mogućnosti uključuju hormonsku terapiju KOK i LNG-IUS, te nehormonsku poput traneksamične kiseline. Izbor liječenja treba individualizirati prema obilnosti krvarenja, potrebi za kontracepcijom, komorbiditetima, kontraindikacijama i preferencijama žene.[82]

Obilna menstruacijska krvarenja česta su, ali nedovoljno prepoznata u žena s hemofilijom i simptomatskih nositeljica hemofilije. Intenzitet krvarenja ne mora uvijek pouzdano korelirati s koncentracijom faktora VIII ili IX, zbog čega procjena treba uključivati osobnu i obiteljsku anamnezu krvarenja, laboratorijsku obradu i procjenu obilnosti krvarenja. Potrebne su dodatne studije da bi se utvrdili optimalni protokoli hormonskog liječenja u ovoj populaciji.[83]

U žena s poremećajima broja ili funkcije trombocita, poput Glanzmannove trombastenije i imunosne trombocitopenije, hormonska terapija ne korigira osnovni poremećaj primarne hemostaze, već smanjuje obilnost krvarenja supresijom proliferacije endometrija i smanjenjem učestalosti krvarenja ili indukcijom amenoreje.[81]

Cochraneov sustavni pregled Edelmana i suradnika pokazao je da kontinuirani i produljeni režimi, u odnosu na standardni ciklički režim, dovode do rjeđih menstrualnih krvarenja i manjega ukupnog gubitka krvi, uz sličan sigurnosni profil.[84] Stoga se u žena s obilnim menstruacijskim krvarenjima uzrokovanima poremećajem hemostaze mogu primjenjivati produljeni ili kontinuirani režimi kombinirane hormonske kontracepcije radi smanjenja učestalosti krvarenja iz ustezanja i ukupnog gubitka krvi.

U žena s kontraindikacijama za primjenu estrogena metode koje sadrže samo progestagen predstavljaju odgovarajuću alternativu. LNG-IUS lokalnim djelovanjem uzrokuje supresiju i atrofiju endometrija te može značajno smanjiti menstrualni gubitak krvi.[85,86]

Optimalno liječenje obilnih menstrualnih krvarenja u žena s poremećajima hemostaze zahtijeva individualizirani i multidisciplinarni pristup, uz suradnju ginekologa i hematologa te, prema potrebi, istodobnu primjenu antifibrinolitičke ili specifične hemostatske terapije.[81–83]

Zaključak

Hormonska kontracepcija danas predstavlja jedan od temeljnih oblika liječenja velikog broja benignih ginekoloških poremećaja, uz istodobno osiguravanje učinkovite kontracepcije. Brojni dokazi potvrđuju njezinu važnu ulogu u liječenju obilnih i poremećenih menstrualnih ciklusa, predmenstrualnih poremećaja, endometrioze te u prevenciji hiperplazije i karcinoma endometrija.

Razvoj novih pripravaka, različitih putova primjene i fleksibilnih režima doziranja omogućio je individualizirani pristup liječenju, pri čemu se izbor hormonske terapije treba temeljiti na simptomima, komorbiditetima, reproduktivnim planovima i preferencijama žene. Suvremeni pristup stoga promatra hormonsku kontracepciju kao važan dio sveobuhvatne skrbi za reproduktivno i opće zdravlje žena, a ne isključivo kao metodu sprječavanja neželjene trudnoće.

Daljnja istraživanja trebala bi omogućiti razvoj preciznijih i individualiziranih terapijskih strategija te jasnije definirati mjesto pojedinih hormonskih pripravaka u liječenju benignih ginekoloških poremećaja.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: DP, LŠ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: DP, NB, LZ, LŠ

Pisanje prve verzije rada: DP, NB

Kritička revizija: NB, MK, LZ, LŠ

LITERATURA

1. *Haakenstad A, Angelino O, Irvine CMS, Bhutta ZA, Bienhoff K, Bintz C i sur.* Measuring contraceptive method mix, prevalence, and demand satisfied by age and marital status in 204 countries and territories, 1970–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2022; 400(10348):295–327.
2. *Anderson DJ, Johnston DS.* A brief history and future prospects of contraception. Science. 2023;380(6641):154–8.
3. *Teal S, Edelman A.* Contraception selection, effectiveness, and adverse effects: a review. JAMA. 2021;326(24):2507–18.
4. *Genazzani AR, Fidecicchi T, Arduini D, Giannini A, Simoncini T.* Hormonal and natural contraceptives: a review on efficacy and risks of different methods for an informed choice. Gynecol Endocrinol. 2023;39(1):2247093.
5. *Tiranini L, Nappi RE.* Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. Fac Rev. 2022;11:11.
6. *MacGregor B, Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ, Bougie O.* Disease burden of dysmenorrhea: impact on life course potential. Int J Womens Health. 2023;15:499–509.
7. *Mikes BA, Vadakekut ES, Sparzak PB.* Abnormal uterine bleeding. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532913/ [Pristupljeno 9. srpnja 2026.].
8. *Ju H, Jones M, Mishra G.* The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. Epidemiol Rev. 2014;36:104–13.
9. *Barbosa-Silva J, Avila MA, de Oliveira RF, Dedicação AC, Godoy AG, Rodrigues JC i sur.* Prevalence, pain intensity and symptoms associated with primary dysmenorrhea: a cross-sectional study. BMC Womens Health. 2024;24:92.
10. *Kirsch E, Rahman S, Kerolus K, Hasan R, Kowalska DB, Desai A i sur.* Dysmenorrhea, a narrative review of therapeutic options. J Pain Res. 2024;17:2657–66.
11. *Dawood MY.* Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. Obstetr Gynecol. 2006;108(2):428–41.
12. *Schroll JB, Black AY, Farquhar C, Chen I.* Combined oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2023;(7):CD002120.
13. *Damm TL, Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, Feranec J.* Continuous vs. cyclic combined hormonal contraceptives for treatment of dysmenorrhea: a systematic review. Contracept X. 2019;1:100002.
14. *Dmitrović R, Kunselman AR, Legro RS.* Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. Obstetr Gynecol. 2012;119(6):1143–50.
15. *Roumen FJME.* The contraceptive vaginal ring compared with the combined oral contraceptive pill: a comprehensive

review of randomized controlled trials. Contraception. 2007; 75(6):420–9.

16. *Vleskó G, Meznerics FA, Hegyi P, Teutsch B, Unicsovics M, Sipos Z i sur.* Comparison of combined parenteral and oral hormonal contraceptives: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Clin Med. 2024;13(2):575.
17. *Chen I, Kives S, Zakhari A, Nguyen DB, Goldberg HR, Choudhry A i sur.* Progestagens for pain symptoms associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2025;(6): CD002122.
18. *Regidor PA, Colli E.* The progestin-only pills drospirenone 4 mg and desogestrel 0.075 mg as an option for the management of dysmenorrhea and mastodynia. Gynecol Endocrinol. 2022;38(11):978–82.
19. *Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo F, Bertucci E, Napolitano A i sur.* Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2019;24(1):61–70.
20. *Wang J, Deng K, Li L, Dai Y, Sun X.* Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. systemic medication or blank control for women with dysmenorrhea: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Glob Womens Health. 2022;3:1013921.
21. *Bianchi P, Guo SW, Habiba M, Benagiano G.* Utility of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of abnormal uterine bleeding and dysmenorrhea: a narrative review. J Clin Med. 2022;11(19):5836.
22. *Baldaszti E, Wimmer-Puchinger B, Loschke K.* Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): a 3-year follow-up study. Contraception. 2003;67(2):87–91.
23. *Petta CA, Ferriani RA, Abrão MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgaec S i sur.* Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. Hum Reprod. 2005;20(7):1993–8.
24. *Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG.* Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. Fertil Steril. 2003;80(2):305–9.
25. *Lindh I, Milsom I.* The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea: a longitudinal population study. Hum Reprod. 2013;28(7):1953–60.
26. *Walch K, Unfried G, Huber J, Nagele F, van Trotsenburg M, Pernicka E i sur.* Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. Contraception. 2009;79(1):29–34.
27. *Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, i sur.* Progestin-only contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(8):CD008815.
28. *Pardthaisong T.* Return of fertility after use of the injectable contraceptive Depo Provera: up-dated data analysis. J Biosoc Sci. 1984;16(1):23–34.
29. *Curtis KM, Martins SL.* Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. Contraception. 2006;73(5):470–87.
30. *Kaunitz AM, Arias R, McClung M.* Bone density recovery after depot medroxyprogesterone acetate injectable contraception use. Contraception. 2008;77(2):67–76.
31. *Hantsoo L, Epperson CN.* Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle. Neurobiol Stress. 2020;12:100213.
32. *Bixo M, Ekberg K, Poromaa IS, Hirschberg AL, Jonasson AF, Andréen L i sur.* Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABAA receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010) — a randomized controlled trial. Psychoneuroendocrinology. 2017;80:46–55.
33. *Ma S, Song SJ.* Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2023;(6):CD006586.
34. *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. Obstetr Gynecol. 2005;106(3):492–501.
35. *De Wit AE, de Vries YA, de Boer MK, Scheper C, Fokkema A, Janssen CAH i sur.* Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. Am J Obstetr Gynecol. 2021;225(6):624–33.
36. *American College of Obstetricians and Gynecologists.* Management of premenstrual disorders: ACOG Clinical Practice Guideline No. 7. Obstetr Gynecol. 2023;142(6):1516–33.
37. *Nevatte T, O'Brien PMS, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J i sur.* ISPMD consensus on the management of premenstrual disorders. Arch Womens Ment Health. 2013;16 (4):279–91.
38. *Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee.* The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int J Gynaecol Obstetr. 2018;143(3): 393–408.
39. *Jain V, Munro MG, Critchley HOD.* Contemporary evaluation of women and girls with abnormal uterine bleeding: FIGO Systems 1 and 2. Int J Gynaecol Obstet. 2023;162(Suppl 2): 29–42.
40. *Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW.* Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. Physiol Rev. 2020;100(3):1149–79.
41. *Davies J, Kadir RA.* Endometrial haemostasis and menstruation. Rev Endocr Metab Disord. 2012;13(4):289–99.
42. *Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD.* Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(5): 290–308.
43. *American College of Obstetricians and Gynecologists.* ACOG Committee Opinion No. 557: management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. Obstetr Gynecol. 2013;121(4):891–6.
44. *Bradley LD, Gueye NA.* The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Am J Obstetr Gynecol. 2016;214(1):31–44.
45. *Šimunić V, Barišić D, Pavičić Baldani D.* Nenormalna krvarenja iz maternice; kliničke smjernice za dijagnostiku i liječenje. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju, Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2014. Dostupno na: https://hdhr.org/

izdanja/nenormalna-krvarenja-iz-maternice.pdf [Pristupljeno 9. srpnja 2026.].

46. *Mohamed GS, Abdalla EM, Karamalla S, Osman TI, Hamid Musa HM, Mohamed H i sur.* Combined oral contraceptive pills versus progestin-only pills for heavy menstrual bleeding: a systematic review. Cureus. 2026;18(1):e102655.
47. *Wang L, Guan HY, Xia HX, Chen XY, Zhang W.* Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in abnormal uterine bleeding — ovulation dysfunction patients. World J Clin Cases. 2020;8(15):3259–66.
48. *Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC.* Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(4): CD002126.
49. *Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA.* Endometriosis. N Engl J Med. 2020;382(13):1244–56.
50. *Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L i sur.* ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022;2022(2):hoac009.
51. *Alsudairy SM, Alahmad A, Ateeyh RS, Mandura Z, Hassan A, Hariri M i sur.* Endometriosis and infertility: a systematic review. Int J Med Dev Ctries. 2023;7(11):1542–8.
52. *Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C i sur.* Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. Fertil Steril. 2011;96(2):366–73.e8.
53. *De Corte P, Klinghardt M, von Stockum S, Heinemann K.* Time to diagnose endometriosis: current status, challenges and regional characteristics – a systematic literature review. BJOG: Int J Obstetr Gynaecol. 2025;132(2):118–30.
54. *Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I.* The main theories on the pathogenesis of endometriosis. Int J Mol Sci. 2023;24(5):4254.
55. *Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H.* Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). Int J Mol Sci. 2021;22(19):10554.
56. *Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E.* Medical treatment of endometriosis-related pain. Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol. 2018;51:68–91.
57. *Grandi G, Xholli A, Napolitano A, Palma F, Cagnacci A.* Pelvic pain and quality of life of women with endometriosis during quadriphasic estradiol valerate/dienogest oral contraceptive: a patient-preference prospective 24-week pilot study. Reprod Sci. 2015;22(5):626–32.
58. *Granese R, Perino A, Calagna G, Saitta S, De Franciscis P, Colacurci N i sur.* Gonadotrophin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multicenter randomized trial. Acta Obstetr Gynecol Scand. 2015; 94(6):637–45.
59. *Morelli M, Sacchinelli A, Venturella R, Mocciaro R, Zullo F.* Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate versus levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients. J Obstetr Gynaecol Res. 2013;39(5):985–90.
60. *Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C.* Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol. 2010;151(2):193–8.
61. *Ota Y, Andou M, Yanai S, Nakajima S, Fukuda M, Takano M i sur.* Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. J Endometr Pelvic Pain Disord. 2015;7(2):63–7.
62. *Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C.* Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod. 2010;25(3): 633–41.
63. *Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Schumacher U, Ahlers C, Seitz C.* Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. Int J Womens Health. 2015;7:393–401.
64. *Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Böttcher B i sur.* Dienogest 2 mg daily in the treatment of adolescents with clinically suspected endometriosis: the VISanne study to assess safety in ADOlescents (VISADO). J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(5):560–7.
65. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. Fertil Steril. 2003; 80(2):305–9.
66. *Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D.* The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. Contraception. 2009;79(3):189–93.
67. *Teede H, Khomami M, Morman R, Laven JSE, Joham AE, Costello MF i sur.* Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. Lancet. 2026;407:2329–39.
68. *Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT i sur.* Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Fertil Steril. 2023;120(4): 767–93.
69. *Allen LA, Shrikrishnapalasuriyar N, Rees DA.* Long-term health outcomes in young women with polycystic ovary syndrome: a narrative review. Clin Endocrinol (Oxf). 2022;97 (2):187–98.
70. *Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A.* High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2017;32(5):1075–91.
71. *Forslund M, Melin J, Alesi S, Piltonen T, Romualdi D, Tay CT i sur.* Combined oral contraceptive pill compared with no medical treatment in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf). 2023; 99(1):79–91.
72. *Oguz SH, Yildiz BO.* An update on contraception in polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab (Seoul). 2021;36(2): 296–311.
73. *Battipaglia C, Spelta E, Monterrosa-Blanco A, Genazzani AD.* The hormonal contraceptive choice in women with polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. Gynecol Reprod Endocrinol Metab. 2025;6(1):1–10.
74. *Wójcikiewicz P, Durlej G, Satora M, Tarkowski R, Kułak K.* Comparison of substances in combined oral contraceptives used in acne vulgaris, hirsutism, migraine, and dysmenorrhea. Med Sci Monit. 2026;32:e949520.
75. *Melo A, Reis R, Ferriani R, Vieira C.* Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, chal-

lenges, and noncontraceptive benefits. Open Access J Contracept. 2017;8:13–23.

76. *Bhattacharya SM, Jha A.* Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2012;98(4):1053–9.
77. *Johnson JE, Daley D, Tarta C, Stanciu PI.* Risk of endometrial cancer in patients with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis. Oncol Lett. 2023;25(4):168.
78. *Del Savio MC, De Fata R, Facchinetti F, Grandi G.* Drospirenone 4 mg-only pill (DOP) in 24+4 regimen: a new option for oral contraception. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020;13(7):685–94.
79. *Meczekalski B, Rasi M, Battipaglia C, Fidecicchi T, Bala G, Szeliga A i sur.* PCOS and obesity: contraception challenges. Open Access J Contracept. 2025;16:43–58.
80. *Elassall GM, Sayed EG, Abdallah NA, El-Zohiry MM, Radwan AA, AlMahdy AM i sur.* Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus systemic progestins in management of endometrial hyperplasia: a systemic review and meta-analysis. J Gynecol Obstetr Hum Reprod. 2022;51(8):102432.
81. *Kontogiannis A, Matsas A, Valsami S, Livanou ME, Panoskaltsis T, Christopoulos P.* Primary hemostasis disorders as a cause of heavy menstrual bleeding in women of reproductive age. J Clin Med. 2023;12(17):5702.
82. *Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S i sur.* ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021;5(1):301–25.
83. *Hermans C, Johnsen JM, Curry N.* Women and girls with inherited bleeding disorders: focus on haemophilia carriers and heavy menstrual bleeding. Haemophilia. 2024;30(Suppl 3):45–51.
84. *Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA.* Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(7):CD004695.
85. *Kingman CEC, Kadir RA, Lee CA, Economides DL.* The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. BJOG: Int J Obstetr Gynaecol. 2004;111(12):1425–8.
86. *Chi C, Huq FY, Kadir RA.* Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. Contraception. 2011;83(3):242–7.