

Hormonální antikoncepce a trombofilní stavy

doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.¹, MUDr. Jana Procházková²

¹Porodnicko-gynekologická klinika FN a LF UP Olomouc

²Hemato-onkologická klinika FN a LF UP Olomouc

Kombinovaná hormonální antikoncepce (HAK) je antikoncepční metoda založená na aplikaci estrogen-gestagen kombinace. Kromě zabránění početí má užívání hormonálních přípravků ještě celou řadu dalších pozitivních účinků na organismus ženy: příznivě upravuje intenzitu menstruačního krvácení, hlavně u žen s hypermenoreou, a umožňuje kontrolu pravidelnosti krvácení. Významně snižuje intenzitu menstruačních bolestí, především u dívek s dysmenoreou a premenstruačním syndromem. Při dlouhodobém užívání se uvádí snížení rizika výskytu rakoviny tlustého střeva a konečníku. Užívání těchto preparátů je však také spojeno s určitým rizikem zdravotních komplikací, především hluboké žilní trombózy. Kontraindikací HAK (ani relativní) nejsou povrchové varixy, povrchová tromboflebitida a rodinná anamnéza hluboké žilní trombózy. Absolutní kontraindikací nasazení antikoncepce jsou deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, homozygotní forma faktoru V Leiden a kombinace trombofilních mutací. Ostatní trombofilní mutace představují pouze relativní kontraindikaci. Screeningové vyšetřování žen před předpisem HAK na přítomnost trombofilních mutací není indikováno.

Klíčová slova: antikoncepce, trombofilie, žilní trombóza.

Hormonal contraception and thrombophilic states

Combined hormonal contraception (CHC) is a contraceptive method based on the administration of an oestrogen-gestagen combination. In addition to preventing pregnancy, the use of hormonal preparations has numerous other positive effects on a woman's body: it favourably affects the intensity of menstrual flow, particularly in women with hypermenorrhoea, and provides reliable bleeding control. It significantly reduces the intensity of menstrual pain, particularly in girls with dysmenorrhoea and premenstrual syndrome. When used in the long-term, CHC is reported to reduce the risk of colorectal cancer. The use of these preparations is, however, associated with a certain risk of complications, particularly deep vein thrombosis. The use of CHC is not contraindicated (not even relatively) in the case of superficial varicose veins, superficial thrombophlebitis and family history of deep vein thrombosis. Absolute contraindications to the use of contraception include antithrombin III deficiency, protein C deficiency, homozygous factor V Leiden and combinations of thrombophilic mutations. Other thrombophilic mutations are only a relative contraindication. Screening tests for the presence of thrombophilic mutations are not indicated in women prior to prescribing CHC. They are appropriate in women with a positive family history.

Key words: contraception, thrombophilia, venous thrombosis.

Interní Med. 2010; 12(7 a 8): 369–371

Kombinovaná hormonální antikoncepce je antikoncepční metoda založená na aplikaci estrogen-gestagen kombinace. Podává se nejčastěji 21 dní s následující přestávkou 7 dní, jsou však možná i jiná (delší) schémata.

Hormonální antikoncepci dělíme podle obsahu účinných látek na dvě skupiny: **kombinovaná** (estrogen-gestagen) a čistě **gestagen**. Dále se přípravky kombinované hormonální antikoncepce dělí podle způsobu aplikace na **perorální**, které v naprosté většině převažují, a **ostatní formy** jako náplasti, injekce či vaginální kontracepční kroužek. Preparáty jsou dále rozdělovány podle složení, resp. **cyklicity** hormonální složky.

Nejčastějším způsobem je podávání hormonů po dobu 3 týdnů s následnou týdenní pauzou a krvácením ze spádu. Původní hormonální přípravky obsahovaly po celou dobu užívání stejnou dávku hormonů. Tyto přípravky označujeme jako **monofázické** a jsou s oblibou používány dodnes. Existují však také přípravky **bifázické**, ve kterých zůstává stejná dávka

estrogenu a ve druhé části cyklu se zvyšuje obsah progestinu, a dále **trifázické**, ve kterých se ve druhé třetině zvyšuje hladina estrogenů a progestinů a ve třetí třetině stoupá opět hladina progestinů a klesá hladina estrogenů. Přípravky **kombifázické** obsahují ve druhé polovině nižší hladinu estrogenů a vyšší dávku progestinů. **Estrofázické** preparáty obsahují estrogeni složku ve stoupající koncentraci v každé třetině cyklu podávání preparátu.

Z klinického hlediska je také využíváno dělení **dle obsahu estrogenů**. Preparáty s velmi vysokým obsahem > 50 µg nejsou v ČR používány, preparáty s vysokým dávkováním obsahují 40–50 µg estrogenů. V současnosti nejpoužívanější jsou skupiny s nízkým (30–35 µg) a velmi nízkým (15–20 µg) dávkováním. Nejpoužívanějším estrogenem v preparátech pro perorální užití je ethinylestradiol, nověji je užíván estradiol valerát. Dělení dle použitého typu progestinů je vzhledem k celé řadě různých chemických, biologických a farmakologických vlastností těchto látek nesnadné. Dělení dle

androgenního, resp. antiandrogenního a antimineralokortikoidního působení se jeví jako nejpraktičtější (1). Historicky základní skupinu tvořily pregnany, C21-uhlíkaté deriváty 17-beta hydroxyprogesteronu s mírně androgenní aktivitou. Zástupcem progestinů **s reziduální androgenní aktivitou** je noretisteron acetát, dále lynestrenol a norgestrel a dále progestiny takzvané druhé generace (levonorgestrel).

Progestiny **s minimální androgenní aktivitou** – nejužívanější v této skupině jsou norgestimát, desogestrel, gestoden – tvoří skupinu takzvaných progestinů 3. generace, vykazující některé výhodné metabolické vlastnosti. Tvoří nejčastější komponentu jednotlivých kombinovaných preparátů. Dále jsou užívány progestiny **s antiandrogenní aktivitou**, kam patří nejsilněji působící cyproteronacetát, chlormadinon acetát a dienogest, řadí se sem i drospirenon, ačkoli ten bývá častěji řazen do další skupiny progestinů. Progestiny **s antimineralokortikoidním účinkem** jsou odvozeny od 17-alfa spirolaktonu, jediným zástupcem je drospirenon. Význam roz-

dílů účinku jednotlivých použitých gestagenů je v jejich metabolickém účinku. Čím menší androgenní aktivitu mají, tím menší je vliv na metabolismus sacharidů, příznivější vliv na spektrum lipidů (poměr HDL : LDL) a hladinu cholesterolu. Progestiny s antimineralkortikoidní aktivitou a s natriuretickým účinkem mají vliv na pokles krevního tlaku, snižují retenci vody a přispívají k udržení váhy (2).

Mechanismus účinku kombinované hormonální antikoncepce spočívá jednak v zabránění ovulace (uvolnění vajíčka), dále dochází k rušení funkce žlutého tělíska, které je zodpovědné za implantaci (uhnízdění vajíčka). Kombinované preparáty také zabírají implantaci oplozeného vajíčka do endometria (děložní sliznice) a způsobují zahuštění cervikálního hlenu a tím zhoršují podmínky pro průchod spermií děložním hrdlem.

Gestagenní hormonální antikoncepce patří mezi antikoncepční metody, které jsou založeny na nepřetržitém užívání progestinů, syntetických hormonů s účinkem hormonu žlutého tělíska. Progestiny se mohou podávat ve formě tablet, injekcí nebo podkožních tělísek (implantátů). Hlavním mechanismem účinku je vliv na hlen v kanálu hrdla děložního. Ten je viskózní (podobně jako v neplodné fázi normálního cyklu) a zcela brání spermiím v cestě do dělohy. Gestagenní antikoncepce neobsahuje ženské pohlavní hormony (estrogeny), a hodí se proto pro ženy, kterým se užívání těchto látek nedoporučuje (např. ženy se zvýšeným rizikem hluboké žilní trombózy). Tento typ antikoncepce nemá závažnější rizika a hodí se i pro nemocné ženy, pro které kombinovaná pilulka není vhodná. Použití čistě gestagenní antikoncepce však má i některé nevýhody. Relativně časté jsou poruchy menstruačního cyklu, objevuje se také nepravidelné krvácení, hnědý výtok mimo menstruaci nebo úplné vymizení menstruace.

Intrauterinní tělísko s progestinem je na hranici mezi intrauterinní a hormonální antikoncepcí. Tělísko ve tvaru T se zavádí do dělohy na dobu 5 let. Vertikální raménko obsahuje 52 mg levonorgestrelu, který je postupně uvolňován. Přes endometrium se denně do krevního oběhu vstřebává přibližně 20 µg progestinu. Kontracepční účinek IUD spočívá v ovlivnění histologické struktury endometria. Nežádoucím účinkem je časté krvácení v prvních měsících a krvácení z průniku, bolesti hlavy, změny nálad, napětí prsů a kožní projevy ze zvýšené androgenní aktivity způsobené levonorgestrem.

Hormonální antikoncepci užívá ve světě v současnosti více než 100 milionů žen, i u nás je nejpoužívanější antikoncepční metodou (3).

V současné době užívá některý z přípravků kombinované hormonální antikoncepce v České republice přibližně 34 % žen ve fertilním věku (2). Kromě zabránění početí má užívání hormonálních přípravků ještě celou řadu dalších pozitivních účinků na organismus ženy: příznivě upravuje intenzitu menstruačního krvácení, hlavně u žen s hypermenoreou, a umožňuje kontrolu pravidelnosti krvácení. Významně snižuje intenzitu menstruačních bolestí, především u dívek s dysmenoreou a premenstruačním syndromem. U dívek a žen, které mají kožní projevy hyperandrogenemie (akné, hirsutismus, alopecie), má vhodný účinek na úpravu kožních a metabolických hormonálních změn (např. u syndromu polycystických ovarií). Při dlouhodobém užívání se uvádí snížení rizika výskytu rakoviny tlustého střeva a konečníku a velmi významné je také snížení rizika vzniku karcinomu děložního těla a vaječníku (2). Užívání těchto preparátů je však také spojeno s určitým rizikem zdravotních komplikací.

Krátce po jejím zavedení do praxe v 60. letech se objevila zvýšená incidence trombotických vaskulárních komplikací, především hluboké žilní trombózy, spojených s interakcí hormonálních kontraceptiv a hemokoagulačního systému (4). Zvýšená aktivita koagulačních faktorů VII, VIII, X a fibrinogenu je všeobecným nálezem u většiny případů (5). **Trombofilie** je vrozená či získaná porucha hemostatického mechanismu, charakterizovaná zvýšenou tendencí ke krevnímu srážení a trombotizaci. Typický je výskyt trombóz v mladém věku, jejich časté recidivy nebo lokalizace na neobvyklých místech. V případě vrozených forem je charakteristický rodinný výskyt. V gynekologii a zejména v porodnictví sehrávají důležitou roli v etiopatogenezi mnoha závažných stavů a jsou spojeny se zvýšeným rizikem mateřské a perinatální morbidity a mortality.

Trombofilní stavy jsou jednou z příčin vzniku tromboembolické nemoci v graviditě, významně se uplatňují v etiopatogenezi hluboké žilní trombózy u uživatelek antikoncepce. Mezi **získané** formy řadíme malignitu, nefrotický syndrom, protrahovanou imobilizaci, myeloproliferativní onemocnění, pooperační stavy atd. Specifické postavení v této skupině má antifosfolipidový syndrom, který svým klinickým obrazem do určité míry připomíná formy vrozené. U **vrozených** forem se jedná hlavně o mutaci genů kódujících faktor V Leiden (Leidská mutace), protrombin G20210A, dále o hyperhomocysteinemii, o autosomálně dědičný deficit antitrombinu (AT), proteinu C a proteinu S. Podstatně méně často

se setkáváme s trombofilií podmíněnou hyperfibrinogenémií a dysfibrinogenémií (6).

Rezistence na aktivovaný protein C (mutace faktoru V – Leidská) je nejčastější vrozenou koagulopatií. Riziko tromboembolie v průběhu života je mezi nosiči 30% a dále významně stoupá, pokud se přidruží jiné získané či vrozené trombofilie. Je způsobena bodovou mutací faktoru V koagulační kaskády v místě, kde se váže protein C, a poté jej štěpí a inaktivuje. Jedná se o záměnu guaninu za adenin na 1691. nukleotidu faktoru V, tato změna vyvolá v řetězci faktoru V výměnu glutaminu za arginin na 506. místě řetězce (FV Q506). Mechanismus APC rezistence poprvé popsal v roce 1993 Dahlbäck ve Švédsku. Záměna aminokyselin v řetězci faktoru V způsobí rezistenci na aktivovaný protein C (APC rezistence) a tím náchylnost k tvorbě trombóz. Mezi bílou populací je faktor V Leiden nejčastější genetický defekt způsobující trombózu. Frekvence výskytu kolísá v bílé populaci mezi 2–15 %. Heterozygotní forma faktoru V Leiden zvyšuje riziko trombózy 3–8x, naproti tomu homozygotní postižení představuje až 80násobné riziko. Faktor V Leiden se vyskytuje u 20 % pacientů s žilní trombózou a u více než poloviny probandů u vybraných rodin s trombofilií. To znamená, že představuje nejčastější genetickou abnormalitu u pacientů s trombózou. **Deficit antitrombinu** je porucha s nejsilnějšími protrombotickými účinky. Riziko rozvoje TEN v průběhu života je u nosičů 70–90 %. **Proteiny C a S (PC a PS)** jsou syntetizovány v hepatocytech, plazmatický poločas je asi 6–8 hodin, resp. 42 hodin. Prevalence deficitu PC a PS je 0,2–0,5, respektive 0,08 %, dědičnost je téměř vždy autosomálně dominantní. Riziko vzniku trombózy v průběhu života u obou deficitů je okolo 50 %. **Homocystein** je odvozen od aminokyseliny methioninu. V plazmě je obsažen v koncentraci přibližně 5–16 µmol/l. Vrozená hyperhomocysteinémie může být zapříčiněna řadou enzymatických defektů. Klinické projevy se mohou zvýraznit při deficitu vitaminů B₆, B₁₂ a kyseliny listové nebo při léčbě metotrexátem. Lehké a střední formy vedou k urychlení aterosklerózy a rozvoji tromboembolie. Přibližně u 2–3 % populace byla popsána mutace genu kódujícího **protrombin** (6). Mutace v oblasti protrombinového genu v pozici 20210 G-A je spojena se zvýšenou hladinou protrombinu a současně představuje zvýšené riziko vzniku trombózy. Tato mutace byla popsána ve vysoké prevalenci v rodinách s trombózou a v 6,2 % u pacientů s první trombózou. Mechanismus působení mutace v pozici 20210 G-A protrombi-

nového genu je vysvětlován tím, že tato mutace podmiňuje zvýšení hladiny protrombinu, což vede ke zvýšení rizika trombózy. Výskyt mutace v bílé populaci kolísá okolo 2% s mnoha geografickými variacemi, přičemž výskyt mutace je vyšší v jižní oblasti než v severní (6).

Perorální kontraceptiva vyvolávají rozsáhlé změny ve fibrinolytickém systému. Dochází ke vzestupu plazminogenu, komplexu plazmin-alfa2-antiplazmin, zvyšuje se aktivita tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) a naopak dochází ke snížení hladiny antigenu inhibitoru aktivátoru plazminogenu-I (PAI-I), poklesu PAI-I aktivity a celé řadě dalších změn. Ve svém důsledku je fibrinolýza u uživatelé antikoncepce zvýšená, což je pravděpodobně odezva a kompenzace protrombogenního stavu vyvolaného hormonálními preparáty. Tyto změny jsou stejné jak u preparátů obsahujících levonorgestrel, tak u preparátů obsahující gestageny třetí generace (7). Některé geneticky podmíněné trombofilní stavy fibrinolytického systému (např. homozygotní status mutace PAI-I) zvyšují potenciální riziko vzniku trombózy u uživatelé HAK. Byla rovněž pozorována zvýšená aktivita destiček a jejich shlukování (8). Naproti tomu nebyl jednoznačně prokázán význam mutací MTHFR pro zvýšené riziko trombózy u uživatelé HAK.

Vztah kombinace hormonální substituční terapie či hormonální antikoncepce v kombinaci s některým z trombofilních stavů je předmětem zkoumání mnoha studií. Kvalita těchto studií je však značně rozdílná a tak aplikace výsledků a jejich využívání v klinické praxi je potřeba podrobit pečlivé analýze. Systematické review britských autorů zaměřené na stanovení rizika nosiček trombofilie a zároveň uživatelé hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie zahrnuje celkem 201 studií, z nichž však pouze 9 (7 studií HAK, 2 studie HST) splnilo vstupní kritéria (9). U uživatelé hormonální antikoncepce bylo signifikantně zvýšeno riziko žilního tromboembolismu u všech významných trombofilí. U nejfrekvencovanější mutace faktoru V Leiden to bylo (OR 15,62; 95%CI 8,66–28,15), u deficitu antitrombinu (OR 12,60; 95%CI 1,37–115,79), u snížené hladiny proteinu C (OR 6,33; 95%CI 1,68–23,87), resp. proteinu S (OR 4,88; 95%CI 1,39–17,10). Rizika jsou definována většinou pro mutace v heterozygotním stavu, bohužel čtyři studie neuvádějí zygocii

vůbec, pouze jedna rozděluje riziko pro homo a heterozygoty. Podobně důležité a často opomíjené údaje v mnoha studiích jsou složení jednotlivých preparátů respektive typ a dávka užívaného estrogenu a progestinu.

Velmi reprezentativní je naopak národní kohortová studie z Dánska zaměřená na zjištění rizika vzniku žilní trombózy u uživatelé HAK a stratifikovaná dle jednotlivých dávkovacích režimů dle dávky estrogenu, typu progesteronu a způsobu podání (10). Studie probíhala v letech 1995–2005 a byly do ní zavzaty ženy ve věkové kategorii 15–49 let bez anamnézy kardiovaskulárních či maligních onemocnění. Celkově tedy soubor reprezentuje analýzu výskytu hluboké žilní trombózy (HŽT) na souborech čítajících miliony žen ročně. Absolutní riziko HŽT na 10000 žen neuživatelé HAK bylo 3,01, u uživatelé potom 6,29. Ve srovnání se ženami, které neužívaly HAK, klesalo riziko vzniku HŽT u uživatelé antikoncepce s dobou užívání (< 1 rok 4,17, 95%CI 3,73–4,66; 1–4 roky 2,98, 95%CI 2,73–3,26; > 4 roky 2,76, 2,53–3,02; $p < 0,001$). Podobná tendence byla zaznamenána u klesající dávky estrogenu. V literatuře hodně diskutovaný vztah jednotlivých typů progestinů k riziku HŽT přinesl zajímavé výsledky. Při srovnání preparátů obsahujících levonorgestrel, při stejné dávce estrogenu a délce užívání, bylo riziko vzniku HŽT u preparátů s norethisteronem 0,98 (0,71–1,37), norgestimátem 1,19 (0,96–1,47), desogestremem 1,82 (1,49–2,22), gestodenem 1,86 (1,59–2,18), drospirenem 1,64 (1,27–2,10) a cyproteronem 1,88 (1,47–2,42). Při srovnání rizika vzniku HŽT neuživatelé hormonální antikoncepce a uživatelé čistě gestagenní antikoncepce (levonorgestrel, norethisteron) bylo riziko vzniku HŽT 0,59 (0,33–1,03), u uživatelé 75µg desogestrelu 1,12 (0,36–3,49) a u žen se zavedeným nitroděložním tělískem uvolňujícím hormony 0,90 (0,64–1,26). Lze tedy shrnout, že čistě gestagenní antikoncepce není spojena se zvýšeným rizikem žilní trombózy (10).

Gynekologové v České republice při preskripci hormonální antikoncepce vycházejí z doporučení ČGPS. Mezi **absolutní kontraindikace** nasazení hormonální kontraindikace patří **mimo jiné: kouření** více než 15 cigaret denně ve věku nad 35 let, **hypertenze** TK 160/100 torr nebo vyšší a/nebo hypertenze s arteriálními komplikacemi, **hluboká žilní trombóza** (aktuální hluboká žilní trombóza, osobní anamnéza hluboké žilní trom-

bózy). Kontraindikací HAK (ani relativní) nejsou povrchové varixy, povrchová tromboflebitis a rodná anamnéza hluboké žilní trombózy. Ohledně nosičství trombofilní mutace je význam jednotlivých mutací nestejný. **Absolutní kontraindikací** jsou **deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, homozygotní forma faktoru V Leiden a kombinace trombofilních mutací**. Ostatní trombofilní mutace představují pouze relativní kontraindikaci. Screeningové vyšetřování žen před předpisem HAK na přítomnost trombofilních mutací není indikováno. Je vhodné u žen s pozitivní rodinnou anamnézou. **Operace** trvající déle než **30 minut u uživatelé HAK**: Před plánovanou operací je nutno ukončit užívání HAK měsíc před operací a antikoncepci zajistit jinak (např. gestagenní antikoncepcí). Je-li operace neodkladná, je vhodná miniheparinizace.

Literatura

- Čepický P. Hormonální antikoncepce. Remedia 2004; 14: 259–256.
- Heresová J, Vrzáňová M. Léčba kombinovanými estrogen-gestagenními přípravky: hormonální antikoncepce, hormonální substituce: rizika, přínos a perspektivy. NEUMM 2008; 2.
- Middeldorp S. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. Gend Med. 2005; 2 (Suppl A): S3–9.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009; 13, 339: b2921. doi: 10.1136/bmj.b2921.
- Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Thrombophilias and gynaecology. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 2003; 3: 509–528.
- Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy Obstetrical and gynecological survey, vol. 54, 12: 754–765.
- Norris LA, Bonnar J. The effect of oestrogen dose and progestogen type on haemostatic changes in women taking oral contraceptives. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 261–267.
- Kunz F, Pechlander C, Taberelli M, et al. Influence of oral contraceptives on coagulation tests in native blood and plasma. Am J Obstet Gynaecol 1990; 163: 417–420.
- Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Br J Haematol. 2005; 131(1): 80–90.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009; 13, 339: b2890. doi: 10.1136/bmj.b2890.

doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Porodnicko-gynekologická klinika

FN a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

martin.prochazka@fnol.cz