

Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a

**KARDIOVASKULARNI UČINCI
ORALNE HORMONSKE KONTRACENCIJE****CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ORAL HORMONAL CONTRACEPTION***Branko Radaković**Pregled*

Ključne riječi: oralni kontraceptivi, hemostaza, nasljedne trombotopatije, infarkt miokarda, moždani udar, venska tromboembolija, arterijska tromboza, hipertenzija, dijabetes, pušenje

SAŽETAK. Autor daje pregled današnjih spoznaja o učinku oralne hormonske kontracepcije na kardiovaskularni sustav korisnica. Posebno obrađuje utjecaj oralne hormonske kontracepcije na koagulacijski sustav, na učestalost pojave venske tromboembolije i arterijskih bolesti, infarkta miokarda i moždanog udara. Upozorava na potrebu opreza u prepisivanju oralnih kontraceptiva rizičnim skupinama korisnica, poput pušačica, te korisnica s hipertenzijom ili dijabetesom.

Review

Key words: oral contraceptives, haemostasis, congenital thrombopathias, myocardial infarction, stroke, venous thromboembolism, hypertension, diabetes, smoking

SUMMARY. Author gives a review of today's cognitions about the effect of oral hormone contraception on cardiovascular system of the users. The impact of oral hormone contraception on coagulation system, on the frequency of manifestations of venous thromboembolism and arterial diseases, myocardial infarction and stroke is presented. The attention to the need of precaution when prescribing oral contraceptives to risky groups of users, like smokers and users with hypertension and diabetes is stressed.

Cilj koagulacijskog sustava je stvoriti trombin pod čijim se utjecajem fibrinogen pretvara u fibrin i stvara fibrinski ugrušak. Trombin nastaje iz protrombina pod utjecajem različitih endogenih (krvnih) i egzogenih (tkivnih) aktivatora, u prisustvu faktora V, kalcija i fosfolipida. Stvaranje trombina je regulirano s nekoliko inhibitora koagulacije koji cirkuliraju u krvi, od kojih je najznačajniji antitrombin III. On ireverzibilno inhibira trombin, te faktore IXa, Xa i XIa. Protein C i protein S su druga dva važna inhibitora koagulacije. Oni inhibiraju koagulaciju i proces stvaranja ugruška na razini V. i VII. faktora. Procesu stvaranja fibrina suprostavlja se proces fibrinolize. Tkivni aktivator plazminogena (t-PA), koji se stvara u stanicama endotela, oslobađa se kada je ugrušak već stvoren. Oba, t-PA i plazminogen vezuju se na fibrinski ugrušak, t-PA pretvara plazminogen u plazmin koji otapa ugrušak razgrađujući fibrin.¹

Procesi koagulacije i fibrinolize su u normalnom stanju u dobro usklađenom ekvilibriju. Promjena te ravnoteže prema pojačanoj koagulaciji se događa samo na mjestu oštećenja krvne žile. Do poremećaja ravnoteže koagulacijskih i fibrinolitičkih procesa može doći i zbog individualnih predispozicija (debljina, nedostatak fizičke aktivnosti, nasljedne predispozicije), bolesti ili učinaka nekih lijekova. Posljedica je porast ili smanjenje sklonosti krvi da se zgrušava.

Estrogeni u oralnoj hormonskoj kontracepcijskoj piluli (OHKp), ovisno o dozi, imaju blagi prokoagulacijski učinak. U plazmi povišuju razinu koncentracije II., V., VII., VIII., X. i XII. faktora i plazminogena, a smanjuju antitrombin III, protein S i t-PA. Također je opažen porast

agregacije trombocita. U isto vrijeme estrogen aktivira i fibrinolitički sustav što se očituje u porastu razine plazminogena i smanjenju koncentracije inhibitora fibrinolize. Progestageni u OHKp nemaju direktni učinak na koagulacijski sustav, već eventualno mogu mijenjati neke učinke estrogena.²

Temeljem dosadašnjih spoznaja o učinku OHKp na koagulacijski sustav, danas najviše propisivani monofazični i multifazični niskodozažni OHKp nemaju značajan klinički učinak na koagulacijski sustav jer promjene koje nastaju tijekom uzimanja OHKp u koagulacijskom i fibrinolitičkom procesu međusobno balansiraju održavajući ravnotežu. Bazalna aktivnost koagulacijskog i fibrinolitičkog sustava je povišena već od trećega dana uzimanja OHKp, a vraća se na normalu 14 dana po prestanku uzimanja OHKp. Stoga se može kazati da su promjene koje izazivaju OHKp u koagulacijskom sustavu tolerantne za zdravu ženu.²

Kardiovaskularni učinci OHKp posljedica su učinka na vene i arterije. Učinci na vene se očituju pojavom venske tromboembolije (VTE) koja se javlja kao duboka venska tromboza (DVT) u nogama, plućna embolija (PE) ili tromboza drugih vena kao što su mezenterične, hepaticne ili retinalne. Posljedica učinka OHKp na arterije je pojava infarkta miokarda (IM), ishemičnog ili hemoragičnog moždanog udara (MU) i tromboze mezenterične ili retinalne arterije. Najčešće se radi o multifaktorijskim uzrocima spomenutih bolesti koji mogu biti nasljeđeni ili stečeni tijekom života. Oni su rizični faktori za nastanak VTE. Zajedničko djelovanje čimbenika rizika može pojačati učinak pojedinog. Na taj način treba gledati i na

učinak OHKp na kardiovaskularni sustav. Čini se da je uzrok povećanoj učestalosti venskih i arterijskih kardiovaskularnih bolesti, uključujući i IM i MU, u korisnica OHKp tromboza, a ne ateroskleroza.^{3,4}

Oralna hormonska kontracepcija i venska tromboembolija

Venska tromboembolija (VTE) koja obuhvaća pojavu duboke venske tromboze (DVT) u nogama, plućne embolije (PE) i tromboze nekih drugih vena kao što su mezenterične, hepaticne, retinalne, ali i trombozu cerebralnih sinusa je rijetka u općoj populaciji. Učestalost joj raste s dobi, od jedne VTE na 100 000 ljudi godišnje u dječjoj dobi, na 1% u starijoj dobi. U žena u dobi od 15–49 godina učestalost je DVT 21 na 100 000 žena godišnje. U trudnoći, antenatalno, rizik DVT je 61 na 100 000 žena u dobi ispod 35 godina, odnosno 121 na 100 000 žena godišnje u dobi iznad 35 godina. Poslije poroda rizik DVT je 30 na 100 000 žena ispod 35 godina odnosno 72 na 100 000 žena iznad 35 godina. Od onih koje imaju DVT 1–2% će umrijeti, najčešće zbog plućne embolije.³

Faktori rizika za razvoj VTE u žena su stečeni i nasljedni. *Nasljedni faktori* su deficit inhibitora koagulacije, antitrombina III, proteina C, proteina S i nedugo otkrivena funkcionalna abnormalnost antikoagulantna proteina C, što je posljedica mutacije V. faktora Leiden. Mutant V. faktora onemogućava proteolitičko djelovanje i aktivaciju proteina C (APC rezistance). Svi nosioci te mutacije imaju APC-rezistenciju. No, 20% APC-rezistentnih osoba ima i neku drugu gensku abnormalnost.⁵ Deficit antitrombina III, proteina C i proteina S je nasljedan u autosomno dominantnom obliku, a nađe se u 10–15% obiteljskih tromboza. Najčešći nasljedni oblik VTE je mutacija faktora V, Leiden, te mutacija gena za protrombin. Nasljedna rezistencija aktivacije proteina C je nađena u oko 50% slučajeva obiteljske VTE, a u gotovo svim slučajevima uzrok je mutacija V. faktora Leiden. Inače, mutacija faktora V. Leiden je nađena u 30% svih osoba sa VTE. Heterozigoti mutacije V. faktora Leiden imaju 8 puta povećan rizik VTE, a homozigoti čak 80 puta. Visoka učestalost tog mutanta je nađena u Europi (3–4% populacije!), dočim je izuzetno niska u populaciji Afrike, Azije i rođenih Amerikanaca što je možda i razlog malog broja VTE u tim populacijama. Mutacija gena za protrombin se nađe u 0,7–4% bijelaca.¹

Stečeni faktori rizika za razvoj VTE u žena su imobilizacija, kirurški zahvati, trauma, debljina, trudnoća i puerperij, dugotrajna putovanja, nalaz antifosfolipidnih antitijela (APA) i lupus antikoagulantna (LA), pušenje, ali i uporaba OHKp i hormonske nadomjesne terapije (HNT). Nije za očekivati da bi samo jedan nasljedni ili stečeni faktor rizika mogao biti uzrok nastanku VTE. Stoga treba uvijek misliti na multifaktoralne uzroke rizika za nastanak VTE, odnosno njihov sinergistički učinak. Takav sinergistički učinak se može vidjeti i u korisnica OHKp koje su istovremeno i nosioci mutacije V. faktora Leiden. Žene koje koriste HOKp, ali nemaju spomenutu mutaciju, imaju rizik za VTE 30 na 100 000 žena godišnje. Rizik za nositeljice mutanta koje ne uzimaju OHKp je 57 VTE

na 100 000 žena godišnje. No, u žena koje su nosioci mutanta i koriste HOKp rizik raste na 285 VTE na 100 000 žena godišnje. Korisnice OHKp s postojećim koagulacijskim defektom imaju puno veći rizik tromboze cerebralnih sinusa (30–150 puta!) u odnosu na korisnice OHKp koje nemaju koagulacijski defekt.³

Prvi izvještaji o postojanju veze između OHKp i VTE su se pojavili u literaturi 1967. i 1968. godine.³ Ubrzo se uvidjelo da rizik VTE ovisi o dozi estrogena u OHKp. Nađeno je da je među korisnicama OHKp sa sadržajem estrogena manjim od 50 µg rizik VTE 4,2 na 10 000 žena godišnje, sa 50 µg 7,0 i s više od 50 µg 10,0 na 10 000 žena godišnje. U tim je studijama procijenjeno da je rizik VTE u žena u reproduktivnoj dobi 0,8 na 10 000 žena godišnje. Kasnije velike studije su pokazale da je učestalost VTE među korisnicama OHKp sa 20–50 µg etinil estradiola malo manji i iznosi 3 na 10 000 žena, što je oko 3–4 puta više od rizika VTE u žena u reproduktivnoj dobi koje se ne koriste s OHKp, ali i za 50% manji od rizika za VTE trudnih žena, koji iznosi 6 na 10 000 žena godišnje.^{3,4} Premda niskodozažne OHKp, koje se danas uglavnom koriste, nose manji rizik za VTE od visokodozažnih, koje se danas više ne bi trebale koristiti zbog ranije navedenih rizika, u korisnica OHKp i dalje ostaje 3–4 puta povećan rizik VTE u odnosu na žene koje ih ne koriste.

Osim što rizik pojave VTE ovisi u najvećoj mjeri o dozi estrogena u OHKp, čini se da i tip progestagena u OHKp može pridonijeti u manjoj ili većoj mjeri riziku pojave VTE, premda je taj odnos manje jasan. U prosincu 1995. godine pojavile su se u literaturi studije koje su izvijestile o dvostruko većem riziku za VTE korisnica OHKp s progestagenima III. generacije, desogestrelom i gestodenom i s 30 µg etinil estradiola, nego što je nađeno u kombinaciji levonorgestrela, gestagena II. generacije, i iste doze estrogena. Tada se prvi put pretpostavilo da i različiti tipovi progestagena mogu povećati rizik VTE.⁶ Kasnija literatura obiluje nizom konfliktnih izvještaja i raspravama o VTE i novim gestagenima. Nije bilo jasno je li nađeni povećani rizik VTE posljedica učinka desogestrela i gestodena ili su to prirodni i stečeni faktori rizika, koji su kasnije naknadno nađeni provjeravanjem ispitivanih skupina žena, a koji prvobitno nisu bili uzeti u obzir. Prigovaralo se propisivanju i neselektivnosti u primjeni OHKp u neprovjereno zdravih žena i mladih žena kojima je to bila prva uporaba. Poznato je da je upravo u toj skupini žena i inače veći rizik za VTE, u odnosu na starije i dugogodišnje korisnice OHKp. Naime, baš među njima se mogu kriti neprepoznate nositeljice obiteljske trombopatije što ima za posljedicu poremećaj koagulacije i povećan rizik VTE. Unatoč svemu tome, zbog preporuke »Committee of Safety of Medicine USA« u prosincu 1995. godine da se OHKp koje sadrže desogestrel i gestoden ne daju rutinski kao prvi kontracepcijski izbor, a koja je u obliku pisma upućena svim liječnicima u Velikoj Britaniji, Norveškoj i Njemačkoj, zabilježen je drastičan pad uporabe OHKp koje su sadržavale desogestrel i gestoden. Ponovljena ispitivanja su dala također dosta konfliktna rezultata, no prihvaćen je stav da OHKp s desogestrelom i gestodenom nose nešto veći rizik VTE.⁶

Moguće je da je taj rizik veći i zbog manjeg androgenog učinka III. generacije progestagena u odnosu na I. i II. generaciju i manjeg antagonističkog djelovanja na učinak etinil estradiola. Izračunato je da je godišnja razlika u mortalitetu od VTE samo 1–2 umrle žene na milijun korisnica OHKp, između korisnica OHKp koje sadrže desogestrel i gestoden i korisnica OHKp s II. generacijom progestagena.⁶ Ta činjenica, kao i podatak da je u općoj populaciji koja ne koristi OHKp, smrtnost od VTE 1–2% su bili razlog da je 1995. god. Ministarstvo zdravlja Velike Britanije ukinulo prethodnu restrikciju uz sljedeće obrazloženje: »Apsolutni rizik VTE u korisnica III. generacije OHKp je vrlo malen, manji od rizika trudnoće. O tome treba informirati pacijentice, te ukoliko nema medicinske kontraindikacije, stvar je prosudbe liječnika i osobnog izbora pacijentice o vrsti OHKp«.³

Liječnik i pacijentica, koja je kandidat za OHKp, trebaju znati za relativni rizik i moguću procjenu učinka OHKp na ženin apsolutni rizik za VTE. Poznato je da je učestalost VTE među korisnicama niskodozažne OHKp 3–4 puta veća od žena koje ne koriste oralnu kontracepciju, a za 50% manja od rizika VTE u trudnica. Srećom, smrtnost od VTE je samo 1–2%. U korisnica OHKp rizik od smrtonosne VTE (plućne embolije) je oko 3 na 1 milijun godišnje. Stoga je uzimanje OHKp sigurnije od nekih svakodnevnih aktivnosti (oko 120 žena na milijun žena vozačica u reprodukcijskoj dobi gine godišnje na cestama SAD!). No, žene koje ne smiju uzimati OHKp zbog visokog rizika za VTE, mogu se koristiti progestagenom kontracepcijskom pilulom, progestagenima u obliku injekcija, implantata ili kao intrauterinu kontracepciju.⁶

Oralna hormonska kontracepcija, venska tromboembolija i trombotije

Novije studije pokazuju da je rizik idiopatske VTE u korisnica niskodozažnih OHKp oko 3–4 puta veći u odnosu na uobičajenu učestalost. Nasljedna rezistencija na aktivaciju proteina C te mutacija faktora V Leiden može biti razlogom nastanka VTE u značajnog dijela korisnica OHKp. To je najčešći nasljedni poremećaj koagulacije koji se prenosi na autosomno dominantan način. Heterozigoti imaju 6–8 puta povećani rizik VTE, a homozigoti čak 80 puta. Korisnice OHKp s tim koagulacijskim poremećajem imaju do 30 puta povećan rizik za VTE. Nije poznata veza između mutacije V faktora Leiden i arterijske tromboze.^{1,3} U korisnica OHKp s mutacijom gena za protrombin također je povećan rizik za VTE. Ta je mutacija nađena u 18% žena s VTE.³ Danas mnogi liječnici, ali i pacijentice, postavljaju pitanje je li potreban rutinski probir da bi se otkrila mutacija V faktora Leiden ili bilo koji drugi poznati nasljedni poremećaj koagulacije? Glavni je problem današnjih testova probira nasljednih poremećaja koagulacije, čak i u osoba koje su imale VTE, da defekt koagulacije može biti otkriven tek u 50% slučajeva. To znači da negativni nalaz testa probira ne pruža kompletnu sigurnost. S druge strane, među šest milijuna žena više od 300 000 će imati lažno pozitivan test probira. Tako, unatoč impresivnoj specifičnosti od 95–99%,

prediktivna vrijednost tih laboratorijskih testova je od 10^{-3} do 10^{-4} . Ako žena s APC-rezistencijom ili bilo kojim drugim deficitom inhibitora koagulacije izabere OHKp, njen rizik za VTE je manji od 1/1000 u bivših, a 1/1500 u sadašnjih korisnica OHKp. Znajući višestruku kontracepcijsku korist OHKp, te kontracepcijske i nekontracepcijske rizike alternativnih metoda kontracepcije, razumna je procjena da je vrijednost općeg probira za individualne korisnice pilule općenita, limitirana i preskupa.⁵ Stoga većina eksperata vjeruje da zbog vrlo niskog apsolutnog rizika za trombozu u korisnica OHKp, niske prediktivne vrijednosti testova probira i ograničene sigurnosti u tumačenju testova, probir treba raditi samo u žena s prethodnom epizodom VTE ili u onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom o VTE u roditelja ili sestara, pogotovo ako se to dogodilo prije 45. godine života. Te žene treba probirati na antitrombin III, deficit proteina C i S, kao i na rezistenciju APC. Pozitivna obiteljska anamneza o trombotijama, odnosno poremećajima koagulacije, jaki je razlog za odustajanje od OHKp i odabir nehormonskih kontracepcijskih metoda.⁵

Oralna hormonska kontracepcija i arterijske bolesti

Ateroskleroza

Novije studije su izvjestile o povećanom broju infarkta miokarda (IM) u ljudi s nepovoljnom razinom i odnosom lipida i lipoproteina u serumu.⁷ Stoga je ispitivan učinak OHKp na lipide i lipoproteine. Utvrđeno je da estrogena komponenta OHKp uzrokuje porast razine HDL, pad razine LDL, te porast razine ukupnog kolesterola i triglicerida u serumu. Progestageni u OHKp uzrokuju pad razine HDL u serumu, porast razine LDL, te pad razine ukupnog kolesterola i triglicerida. Pri tome je važna doza estrogena, te doza i vrsta progestagena u OHKp.⁴ Levonorgestrel u trofazičnoj kontracepcijskoj piluli (Triquilar) ne utječe značajnije na razinu HDL, LDL, apoproteina B ili apoproteina A, dočim visoka doza levonorgestrela u monofazičnoj kombinaciji (Stediril M) potiče porast razine LDL i apoproteina B, te pad razine HDL i apoproteina A. Monofazične OHKp s desogestrelom imaju povoljan učinak na lipoproteinski profil. OHKp s trofazičnim norgestimatom i gestodenom (Triminulet) imaju povoljan učinak na odnos LDL i HDL, te odnos apoproteina B i apoproteina A. Ukupno gledano, dosadašnje studije o učinku niskodozažnih OHKp na lipoproteine i lipide plazme pokazuju da bi nepovoljan učinak mogla imati jedino monofazična OHKp s višim dozama levonorgestrela (Stediril M i Stediril D).^{1,4}

Studije na eksperimentalnim životinjama (majmuni i zečevi) ukazuju na zaštitni učinak estrogena na aterosklerozi mehanizmom koji je neovisan o profilu lipida i lipoproteina u serumu. Estrogena komponenta u OHKp ima direktan zaštitni učinak na krvne žile djelujući na vazomotorne i koagulacijske faktore kao što su dušični oksid i prostaciklini.⁴ Angiografske studije i autopsije mladih žena s infarktomiokarda, koje su koristile OHKp, pokazale su da je u njih manje difuznih aterosklerotičnih

promjena u krvnim žilama u odnosu na žene s istom dijagnozom i u istoj dobi, koje nisu koristile OHKp.⁴

Usprkos činjenice da neke OHKp imaju negativan učinak na lipoproteinski profil u serumu, nema dokaza da bi ateroskleroza bila uzrok porastu kardiovaskularnih bolesti u korisnica OHKp. Stoga se smatra da je mehanizam nastanka kardiovaskularnih bolesti kao posljedica arterijskog učinka u korisnica OHKp prije svega tromboza, koja je uvjetovana estrogenom.

Moguća posljedica učinka OHKp na arterije je pojava infarkta miokarda, ishemičnog ili hemoragičnog moždanog udara, tromboze mezenterične arterije ili arterije retine. S obzirom na to da je učestalost pojave moždanih trombotičnih ataka (trombotični moždani udar, tranzitorne ishemične atake) među mladim ženama malo veća od pojave VTE i moždanog udara (MU), uz moguću smrtni ishod ili invalidnost, moždani udar je najznačajnija moguća arterijska nuspojava uzimanja OHKp. Uz izuzetno nisku učestalost pojave MU u mladim žena u reproduktivnoj dobi vrlo je mali porast apsolutnog rizika za MU uz OHKp. U žena iznad 35 godina života učestalost moždanih trombotičnih ataka je viša. Stoga njima treba davati OHKp samo ako su dobrog zdravlja i bez značajnog rizičnog faktora za kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, migrena s austom, dijabetes melitus s vaskularnim promjenama i pušenje). S obzirom na to da je doza estrogena značajan rizik za IM i MU, razumno je predložiti uporabu niskodozažnih OHKp. Ako OHKp uopće pridonose porastu pojave IM i MU, tada broj IM i MU može biti veći samo za 1–2 na 100 000 korisnica OHKp. Treba imati na umu da ako u žena s arterijskim bolestima i može biti povećan rizik OHKp za IM i MU, ponekad je za njih trudnoća s mogućim komplikacijama i rizikom majčine smrti još veći rizik.⁷

Hipertenzija

Hipertenzija je faktor rizika za IM i MU i povećava rizik za MU 3–10 puta, a za IM 5 puta. Premda mišljenja u literaturi nisu potpuno jedinstvena, stav je da bolesnice s hipertenzijom (ili one u kojih krvni tlak nije izmjeren prije propisivanja OHKp) imaju povećan rizik MU i IM uz OHKp.⁸ Mali je broj bolesnica koje imaju hipertenziju, a uzimaju OHKp, tako da je vrlo teško dobiti sigurniji zaključak o tom problemu.

Visokodozažne OHKp, čini se, ipak potiču razvoj hipertenzije⁵ u oko 5% korisnica.¹ Novija istraživanja pokazuju da se mali porast krvnog tlaka može opaziti i kod uporabe monofazične OHKp sa svega 30 µg estrogena, uključujući i one koje sadrže progestagene nove generacije. O porastu krvnog tlaka uz OHKp, koji bi bio klinički značajan nema izvješća. No, »The Nurses' Health« studija pokazuje da je povećan rizik pojave kliničke hipertenzije u aktualnih korisnica niskodozažnih OHKp i iznosi 41,5 slučajeva na 10 000 žena godišnje.⁹ Zbog toga je ipak važno mjeriti krvni tlak makar jednom godišnje, čak i kada se koriste niskodozažne OHKp. Prethodne bolesti, kao preeklampsija u trudnoći ili bolesti bubrega, ne utječu na porast krvnog tlaka u korisnica OHKp.¹⁰ Neke studije, premda se radi o malom broju slučajeva,

ističu mogućnost pojave dvostruko većeg broja slučajeva preeklampsije u dugogodišnjih korisnica OHKp.¹¹ Mehanizam kojim OHKp mogu utjecati na promjenu krvnog tlaka je učinak na renin-angiotenzinski sustav, koji se očituje porastom angiotenzinogena u plazmi, skoro 8 puta u odnosu na normalnu razinu. Ukoliko se razvije hipertenzija, treba i po prestanku uzimanja OHKp proći 3–6 mjeseci da se promjene u spomenutom sustavu vrate u normalu.¹ Niskodozažni OHKp mogu biti izbor u pacijentica s prethodnom, već postojećom hipertenzijom, pogotovo ako su pod kontrolom.⁷

Moždani udar

Dosta je starijih studija u literaturi koje su izvijestile o povećanom riziku za moždanu trombozu u korisnica visokodozažnih OHKp. Ipak, čini se da rizik za ishemični moždani udar, koji je posljedica tromboze, nije povišen u zdravih žena koje ne puše, a koriste OHKp sa sadržajem estrogena manjim od 50 µg. Stoga je očito da rizik ishemičnog moždanog udara raste s dozom estrogena u OHKp.¹

Ishemični moždani udar je vrlo rijedak u reproduktivnoj dobi žene. U korisnica niskodozažnih OHKp koje ne puše, nemaju hipertenziju te kontroliraju krvni tlak prije početka uzimanja OHKp, ishemični moždani udar je neznatno češći (1–1,5 puta), a tip progestagena u OHKp ne utječe na taj rizik. Nema porasta rizika ishemičnog MU ni s trajanjem upotrebe OHKp, a nije povišen ni u bivših korisnica OHKp. Relativni rizik ishemičnog MU u žena s hipertenzijom je najmanje 3 puta veći u odnosu na žene koje koriste OHKp, a nemaju hipertenziju. Apsolutni rizik ishemičnog MU u pušačica je 1,5–2 puta veći nego u nepušačica. Rizik se povećava za 2–3 puta u pušačica koja uzimaju OHKp. Isto tako treba obratiti pažnju na migrenozne glavobolje i fokalne neurološke simptome u nekih pacijentica koje su kandidati za OHKp. Njima ne treba prepisivati OHKp.^{1,5,8}

Hemoragični MU je isto tako vrlo rijedak u reproduktivnoj dobi. U žena ispod 35. godine života, koje ne puše i nemaju hipertenziju, relativni rizik za pojavu hemoragičnog MU uz OHKp nije povišen. Nema porasta rizika ni s trajanjem uzimanja OHKp, niti u bivših korisnica. No, relativni rizik hemoragičnog MU u korisnica OHKp s hipertenzijom je i do 10 puta viši u odnosu na žene koje koriste OHKp, a nemaju hipertenziju. Rizik hemoragičnog MU u pušačica je dvostruko veći nego u nepušačica, a relativni rizik pušačica koje koriste OHKp je trostruko veći u odnosu na pušačice koje ne koriste OHKp. Učestalost hemoragičnog MU raste s dobi, što se vidi i kod korisnica OHKp.^{1,5,8}

Infarkt miokarda

Akutni koronarni sindrom (nagla srčana smrt, svi oblici angine pektoris i infarkt miokarda) je posljedica nepostojanosti aterosklerotičnih plakova s intramuralnom hemoragijom, fisurama i rupturama plaka, što sve može izazvati akutnu trombotičnu okluziju krvne žile.⁷ Pojava IM u žena u reproduktivnoj dobi je rijetka, premda se i u toj dobi češće javlja u žena s već spomenutim faktori-

ma rizika, a to su hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija i dislipidemija, pušenje, debljina i opterećena obiteljska anamneza.

Premda je u literaturi dosta konfuznih mišljenja o odnosu OHKp i IM, ipak su neke stvari, zahvaljujući velikim studijama kojih su rezultati objavljeni zadnjih godina, postale jasnije.⁷ IM u žena koje uzimaju pilule je posljedica tromboze, a ne ateroskleroze. Niti jedna epidemiološka studija na ljudima ni na eksperimentalnim životinjama nije pokazala ubrzanje procesa ateroskleroze u korisnica OHKp. Isto tako, ni jedna publicirana epidemiološka studija ne ukazuje na povećani rizik u korisnica OHKp ukoliko nemaju neke značajnije faktore rizika koji su prethodno spomenuti. Nema povećana relativnog rizika ni s trajanjem uzimanja OHKp niti u bivših korisnica OHKp.^{4,8} Relativni rizik pojave IM u korisnica OHKp s hipertenzijom je najmanje tri puta veći u odnosu na korisnice OHKp bez hipertenzije. Apsolutni rizik za IM u žena koje puše je znatno povišen upotrebom OHKp. Relativni rizik za IM u teških pušačica koje koriste OHKp je gotovo 10 puta viši od pušačica koje ne uzimaju OHKp. Premda učestalost IM raste eksponencijalno s dobi, relativni rizik IM u korisnica OHKp ne mijenja se s dobi. Neke su studije izvijestile o smanjenom riziku za IM u korisnica niskodozažnih pilula s III. generacijom progestagena, desogestrelom i gestodonom, u odnosu na OHKp s II. generacijom progestagena, sugerirajući na taj način čak i preventivni učinak na IM, no to još nije potvrđeno na studijama s većim brojem ispitanica.¹

Oralna hormonska kontracepcija i dijabetes

Pacijentice koje boluju od dijabetesa imaju povećan rizik MU i IM. Učinak OHKp na metabolizam glukoze ovisi o dozama, jakosti i kemijskoj strukturi progestagena. Konfliktni su podaci o učinku estrogena, koji vjerojatno djeluje sinergistički s progestagenima na toleranciju glukoze. Stupanj oštećenja metabolizma glukoze čini se da je veći s gonanima, u odnosu na estrane.⁴

Promjene razine insulina i glukoze u korisnica niskodozažnih monofazičnih i multifazičnih OHKp su minimalne i vjeruje se da nemaju kliničko značenje.¹ Stoga je prihvaćen stav da OHKp ne utječu na učestalost pojave dijabetesa u korisnica. Žene koje u anamnezi imaju gestacijski dijabetes, nemaju povišen rizik za razvoj dijabetesa u kasnijoj dobi ako koriste OHKp.¹

U kliničkoj praksi, bolesnicama s diabetesom ovisnim o insulinu, koje nemaju izraženu nefropatiju ili retinopatiju, mogu se dati niskodozažne OHKp jer ne utječu na razinu insulina. Isto tako, niskodozažne OHKp ne potiču razvoj nefropatije i retinopatije.¹ Starije epidemiološke studije su pokazale povećani rizik tromboze u žena s diabetesom ovisnim o insulinu, koje su koristile OHKp. No, čini se da je taj rizik u žena ispod 35 godina života minimalan uz niskodozažne OHKp. Vjerojatno puno manji od rizika trudnoće koje u takvih pacijentica mogu dovesti do niza komplikacija i ugroziti život i majke i djeteta.¹

Nema izvještaja o povećanom riziku MU i IM u diabetičarki koje uzimaju OHKp, premda je teško izreći kona-

čan sud o tome problemu jer se u gotovo svim studijama radi o premalom broju pacijentica.¹

Oralna hormonska kontracepcija i pušenje

Pušačice imaju povećan rizik za pojavu MU i IM. Relativni rizik je veći 3–4 puta u odnosu na nepušačice. Čini se da je najveći doprinos riziku pojave MU i IM upravo pušenje. Tromboxan je jaki vazokonstriktor i povećava agregaciju i adhezivnost trombocita. Pušenje pojačava njegov učinak. Razina prostaciklina, koji je oponent tromboxanu, ne mijenja se u pušačica koje ne koriste OHKp, ali je reducirana u pušačica koje koriste OHKp. Stoga je arterijska tromboza češća u pušačica koje koriste OHKp.⁷ Pušačicama ispod 35 godina koje puše manje od 10–15 cigareta dnevno mogu se propisati OHKp jer je u toj dobi učestalost pojave IM i MU rijetka, no u dobi iznad 35 godina pušačicama se ne bi smjelo propisivati OHKp. Nažalost, prema podacima iz SAD, 24,3% žena u dobi od 35–45 godina koje uzimaju OHKp su pušačice. U grupi pušačica koje koriste OHKp 85,3% puše više od 15 cigareta dnevno.¹

Oralna hormonska kontracepcija, trombotičke i arterijske tromboze

Poznato je da OHKp povećavaju rizik pojave VTE u žena s nasljednim trombotičkim faktorima. Premda se u dostupnoj literaturi navodi da je trombotički faktor za pojavu MU i IM, nije dokazana veća pojavnost MU u pacijentica s prethodnom trombozom, kao što nije dobro dokumentirana vjerojatnost većeg rizika IM u pacijentica s trombotičkim faktorima. No, svakako da u pacijentica s prethodnom trombozom i obiteljskom trombotičkom anamnezi ili dokazanom trombotičkim faktorom, ne treba davati OHKp, jer su apsolutno kontraindicirane. U pacijentica koje uzimaju antikoagulanse mogu se dati OHKp, sa ciljem prevencije ovarijalne hemoragije u vrijeme ovulacije, te prevencije trudnoće s većim rizikom kongenitalnih anomalija u djeteta, pogotovo ako žena uzima varfarin.⁷

Zaključak i preporuke za propisivanje oralne hormonske kontracepcije pacijentica s rizikom venske tromboembolije, moždanog udara i infarkta miokarda

Prije svakog propisivanja OHKp potrebno je uzeti dobru obiteljsku i osobnu anamnezu (s posebnim osvrtom na krvožilni sustav, vensku trombozu, infarkt miokarda, moždani udar) te obaviti opći, ginekološki i lokalni (varikoziteti) status. Multipli faktori rizika ili samo jedan značajan faktor rizika za arterijsku ili vensku bolest u žena iznad 35 godina dovoljan su razlog da tim pacijentica ne treba primijeniti OHKp.

Ženama koje nemaju faktora rizika i koje prvi put uzimaju OHKp, kao prvi izbor mogu se primijeniti sve OHKp koje su na tržištu, bez obzira na tip progestagena.

Vrlo mladim ženama koje prvi puta zatraže kontracepciju, OHKp s progestagenima II. generacije (levonorgestrel i noretisteron) su bolji i sigurniji odabir, jer su među tim ženama i one s rizičnom skupinom za vensku tromboemboliju (nasljedni poremećaji koagulacije). Isti tip OHKp je prikladan i za žene starije od 35 godina ako nisu pušačice. Samo jedan rizični faktor za vensku tromboemboliju je dostatan za kontraindikaciju za pilule s III. generacijom progestagena (dezagestrel i gestoden).

U žena s arterijskim faktorom rizika (kao pušenje, hipertenzija) u dobi mlađoj od 35 godina, te u zdravih žena bez arterijskog faktora rizika u dobi iznad 35 godina, niskodozažne OHKp s dezogesterolom ili gestodenom su dobar izbor, zbog povoljnog učinka tih OHKp na krvne žile.

Potrebna je redovita kontrola korisnica OHKp s praćenjem općih pokazatelja (tjelesna težina, krvni tlak, laboratorijski parametri), a budućim korisnicama OHKp objasniti prednosti i rizike OHKp te apsolutne i relativne kontraindikacije.

Literatura

1. Speroff L. A Clinical Guide for Contraception, 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
2. Winkler UH. Effect of progestins on cardiovascular diseases: the hemostatic system. Hum Reprod Update 1999;5:200–4.
3. Starewski A. Women at risk of venous thromboembolism. U: Killick S (ur). Contraception in Practice, London: Martin Dunitz, 2000;31–47.
4. Mishell DR Jr. Contraception. U: Yen SSC, Jaff RB, Barbieri RL (ur). Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management, 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders 1999;676–708.
5. The ESHRE Capri Workshop Group: Screening before and during the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. Hum Reprod 2000;15:485–92.
6. Kaunitz AM. Combination oral contraceptives. Contemp Clin Gynecol Obstet 2001;1:149–66.
7. Thorneycroft IH, Rizk B. Women and risk of arterial disease. U: Killick S (ur). Contraception in Practice, London: Martin Dunitz, 2000;49–76.
8. Guilleband J. Combined oral contraception. U: Glasier A, Gebbie A (ur.). Handbook of Family Planning and Reproductive Healthcare, 4th ed. London, UK: Churchill Livingstone, 2000; 29–76.
9. Kovacs L, Bartfai G, Apro G, Annus J, Bulpitt C, Belsey E, Pinol A. The effects of the contraceptive pill on blood pressure: a randomized controlled trial of three progestogen-oestrogen combinations in Szeged, Hungary. Contraception 1993;47:367–76.
10. Pritchard JA, Pritchard SA. Blood pressure response to estrogen-progestin oral contraceptives after pregnancy-induced hypertension, Am J Obstet Gynecol 1977;129:733–9.
11. Thadhani R, Stampfer MJ, Chasan-Taber L, Willett WC, Curhan GC. A prospective study of pregravid oral contraceptive use and risk of hypertensive disorders of pregnancy. Contraception 1999;60:145–50.
12. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. Hum Reprod 2002;17:2307–14.

Članak primljen: 20. 12. 2002.; prihvaćen: 27. 02. 2003.

Adresa autora: Doc. dr. sci. Branko Radaković, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10000 Zagreb

**VIJESTI
NEWS**

IV. HRVATSKI KONGRES GINEKOLOGA I OPSTETRIČARA Plitvice, Hotel Jezero, 4.–8. lipnja 2003.

Odgada se zbog posjete Svetog Oca Pape Ivana Pavla II za 10.–13. svibnja 2004.!