

## Sudėtinės kontraceptinės tabletės ir hiperkoaguliacija

Dalia Adukauskienė<sup>1</sup>, Viktorija Miliauskienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kauno medicinos universiteto Intensyvioios terapijos klinika, <sup>2</sup>Kauno medicinos universitetas

**Raktažodžiai:** hemostazė, oralinė kontracepcija, estrogenai, progestagenai, hiperkoaguliacija.

**Santrauka.** Sudėtinės kontraceptinės tabletės yra gerai žinomas kontracepcijos metodas daugiau kaip 50 metų. Deja, šis metodas nėra visiškai saugus. Sudėtinių kontraceptinių tablečių sudėtyje yra estrogenų bei progestagenų, kurie gali skatinti kraujo krešėjimą ir giliųjų venų trombozę, taip pat su geriamųjų kontraceptikų vartojimu siejami nepageidaujami reiškiniai: žymiai padidėjusi insulto ir miokardo infarkto rizika. Labiausiai tikėtina, jog hiperkoaguliacijos ir veninės trombozės rizika priklauso nuo estrogenų dozės, bet naujausių tyrimų duomenys parodė, jog progestagenų rūšis taip pat yra reikšminga.

### Įvadas

Nepaisant visų modernių apsaugos nuo nėštumo priemonių, apie 30 proc. gimdymų pasaulyje yra neplanuotas nėštumas, todėl vis daugiau jų nutraukiama. Nors abortas Vakarų šalyse vertinamas kaip saugi procedūra, pusę iš pasaulyje atliktų 50 mln. abortų per metus Pasaulinė sveikatos apsaugos organizacija (PSAO) įvertino kaip sveikatai pavojingą procedūrą (1, 2). Taigi, kontracepcija aktuali ir jos vartojimas pasaulyje per pastaruosius 30 metų išplito, tačiau mažiau išsivysčiusiose šalyse jis išlieka palyginti nepopuliarus, pvz., kai kuriose Afrikos šalyse įvairią kontracepciją vartoja tik 14 proc. porų, o JAV vien geriamąją kontracepciją, kaip apsaugos priemonę nuo nėštumo, vartoja net 23 proc. vaisingo amžiaus moterų. Nors hormonines kontraceptines tabletes dažniau vartoja vis jaunesnės moterys, ankstesniais duomenimis, Lietuvoje jas vartojo mažiau kaip 6 proc. pačių jauniausių galinčių pastoti moterų (3). Dar 1950 m. sukurtos sudėtinės kontraceptinės tabletės (SKT) skiriamos ne tik kaip apsaugojimo priemonė nuo nėštumo, bet ir gausiam menstruaciniam kraujavimui, dismenorėjai gydyti, kiaušidžių cistų formavimuisi mažinti.

SKT veikimas – tai ovuliacijos slopinimas. Egzogeniniai estrogenai slopina folikulus stimuliuojamojo hormono FSH, o progestagenai – liuteinizuojamojo hormono LH sekreciją. Be to, SKT keičia gimdos kaklelio gleivių sudėtį, todėl blogėja spermos pasažas ir vyksta endometriumo atrofija. Norint sumažinti SKT sukeltą nepageidaujamų reiškinį, susijusių su hiperkoaguliacija, buvo bandyta patobulinti SKT sudėtį mažinant estrogenų kiekį ir pridėdant progestagenų (levonorgestrelio). Taip buvo pagaminti antrosios kartos SKT. Vėliau, norint užtikrinti preparato veiksmingumą ir saugumą, pagaminti ir trečiosios kartos SKT su dar nau-

jesniais kitos rūšies progestagenais (desogestrelis, norgestimatu, gestodenu) (4, 5).

Trečiosios kartos progestagenai turi didesnę afinitetą progesterono receptoriams, todėl su jais stipriau susijungia ir labiau slopina ovuliaciją. Taip pat mažesnis jų afinitetas androgenų receptoriams (todėl ir mažesnis androgenizuojamasis poveikis nei senesnių progestagenų), o su tuo siejamas ir mažesnis nepageidaujamas poveikis serumo lipoproteinams. Moteriai, vartojančiai SKT su naujesniais progestagenais, didėja didelio tankio ir mažėja mažo tankio lipoproteinų. Kadangi tokia lipoproteinų sudėtis vartojant SKT siejama su mažesne išeminės ligos rizika, manyta, jog trečiosios kartos SKT vartojimas gali mažinti miokardo infarkto ir, galbūt, insulto riziką (1).

Nepageidaujami SKT sukelti reiškiniai susiję ir su tuo, jog tiek estrogenai, tiek progestagenai metabolizuojami kepenyse, todėl kinta ir angliavandenių, lipidų bei krešumo faktorių metabolizmas. Apie SKT ryšį su tromboze pirmąkart mokslinėje spaudoje paskelbta 1961 m. ir SKT įtaka hemostazei tapo tyrinėjimų objektu. Po atliktų tyrimų 1995 m. pastebėta, jog vidutiniškai trys iš 10000 SKT vartojančios moterys turi didesnę giliųjų venų trombozės (GVT) riziką (1, 6–9). GVT (kojų ir(ar) dubens) nulemia 4,7 proc. mirtinų ir iki 50 proc. lengvesnių plaučių arterijos tromboembolijos (PATE) atvejų, nes 15–20 proc. visų veninių tromboembolizuoja. Nepaisant adekvataus gydymo antikoagulantais, 40–60 proc. GVT atvejų nulemia potrombotinį sindromą, kuris dar labiau padidina šios patologijos gydymo kaštus, sukelia laikiną ar pastovų nedarbingumą, blogina gyvenimo kokybę (10).

Multicentriniai stebėjimai parodė, kad išeminio insulto rizika, vartojant SKT, gali padidėti maždaug du kartus, o hemoraginio – 1,5 karto. Trombozinio, išeminio insulto rizika stipriai koreliuoja su estradi-

Correspondence to D. Adukauskienė, Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: daliaadu@gmail.com

Adresas susirašinti: D. Adukauskienė, KMU Intensyvioios terapijos klinika, Eivenių 2, 50009 Kaunas  
El. paštas: daliaadu@gmail.com

olio doze, o hemoraginio insulto rizika didesnė tarp vyresnių SKT vartotojų. Vartojant SKT, taip pat du kartus didėja miokardo infarkto rizika (7–9, 11–13).

### **Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis krešumo sistemai**

Hemostazės sistema – tai dviejų skirtingų procesų – krešumo ir fibrinolizės hemodinaminė pusiausvyra. Ji priklauso nuo veiksnių, esančių plazmoje, kraujagyslių sienelėse, trombocituose, kurie skatina arba slopina tiek krešumą, tiek fibrinolizę. Krešumą aktyvina VII faktorius, fibrinogenas, o antitrombinas III (AT III), baltymai C (PC) ir S (PS) krešumą slopina. Fibrinolizę aktyvina plazminogenas, audinių plazminogeno aktyvatorius, fibrino skilimo produktai, o antifibrinolitiniai poveikiai pasižymi plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius. Krešumo aktyvinimas gali pažeisti hemostazės pusiausvyrą ir didinti trombozės riziką (6, 7, 9, 14). Vartojant SKT, kinta daugelio krešumo bei fibrinolizės sistemų komponentų koncentracija plazmoje, todėl krešumas didėja: plazmoje gausėja fibrinogeno, didėja aktyvių VII ir X krešumo faktorių, gali mažėti AT III, t. y. krešumo inhibitoriaus aktyvumas. Ši hiperkoaguliacinė būklė dažniausiai skatina kompensacinę fibrinolitinę aktyvumą išlaikant hemostazės pusiausvyrą, kuri, vartojant SKT, gali sutrikti. Išskirtinis kai kurių krešėjimo faktorių (pvz., VII faktoriaus ir fibrinogeno) padidėjimas siejamas ir su didesne išeminės širdies ligos, GVT, PATE rizika (1, 7, 9, 14).

Vėliau paaiškėjo, kad būtent SKT estrogenai didina fibrinogeno, VII, VIII, X krešumo faktorių ir plazminogeno kiekį bei skatina aktyvuoto baltymo C (aPC) atsparumą. Su estrogenų vartojimu taip pat siejamas AT III, PS ir plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus kiekio sumažėjimas. Dėl to buvo sumažinta etinilestradiolio dozė ir tromboembolijų sąlygotas sergamumas bei mirštamumas žymiai sumažėjo (1, 8). Kiti šaltiniai teigia, kad antrosios ir trečiosios kartos kontraceptikų sudėtyje estradiolio kiekis yra labai panašus, todėl tikėtina, kad progesteragenai taip pat gali turėti reikšmės trombozės atsiradimui (15–17). Atlikus epidemiologinių studijų analizę, pastebėta, kad tarp nevartojančių SKT moterų GVT įvyksta 3,8 iš 10000, tarp vartojančiųjų antrosios kartos SKT – 16/10000, o tarp vartojančiųjų trečiosios kartos SKT – 29/10000 moterų, todėl labiau tikėtina, kad būtent progesterino komponentas galėtų keisti hemostazės parametrus (1). S. Middeldrop ir jo kolegų atliktų studijų duomenimis, kad trečiosios kartos kontraceptikai, kurių sudėtyje yra desogestrelis, labai padidina II ir VII krešumo faktorių kiekį (16). Vartojant antrosios kartos kontraceptikus, nustatytas žymiai mažesnis V krešumo faktoriaus kiekis nei vartojant trečiosios kartos SKT (1). G. Tans bei jo tyrėjų grupė pranešė, jog, atlikus dvigubai aklas randomizuotas studijas, pastebėtas ryškus PS kiekio sumažėjimas, vartojant antrosios kartos kontraceptikus, lyginant su trečiosios kartos

(17). Visgi žinant, kad, didėjant krešumo aktyvumui, turėtų didėti ir fibrinolitinis aktyvumas, hemostazę išlaikant pusiausvyroje, teigiama, jog visiškai sveikai moteriai mažos dozės trečiosios kartos SKT su naujais progesteragenais neturėtų pažeisti hemostazės pusiausvyros (1).

Baltosios rasės populiacijoje 1/3 visų spontanių pirmą kartą įvykusių GVT nustatoma įgimta trombofilija. Be abejonės, reikšmingi ir neįgimti, o įgyti GVT rizikos veiksniai yra nutukimas ar tromboflebitas. Predisponuojantys GVT veiksniai: onkologinės ligos, kai kurios širdies ir kvėpavimo sistemų ligos, prieš tai buvusi GVT/PATE, vyresnis amžius, nėštumas, širdies nepakankamumas, širdies ritmo sutrikimai, SKT/pakaitinė hormonų terapija, nutukimas, ilgalaikė hospitalizacija. Minėti rizikos veiksniai gali paskatinti „pretrombotinės būklės“ virsmą į trombozės epizodą (18, 19).

Trombozės vystymosi SKT vartotojams tyrinėjimas atskleidė neretai pasitaikantį trijų pagrindinių jos priežasčių mechanizmą: 1) padidėjusią tam tikrų krešumo faktorių koncentraciją plazmoje; 2) įgimtą krešėjimo inhibitorių pajėgumo sumažėjimą; 3) fibrinolitinį nepakankamumą (20, 21).

**Padidėjusi krešumo faktorių koncentracija plazmoje.** Leideno trombofilijos studijoje patvirtinta, jog GVT rizika didėja, jei plazmoje gausėja fibrinogeno, protrombino bei VIII faktoriaus, taip pat homocisteino. Vartojant SKT, 10 proc. ir mažiau padidėja fibrinogeno, 10 proc. ir mažiau protrombino ir 20 proc. ir mažiau VIII faktoriaus koncentracija plazmoje. Taip pat 40 proc. mažiau pagausėja trombino ir fibrino (gausėja jų žymenų). Dažniau tai susiję su didesne estrogenų doze, bet retai, jei etinilestradiolio vartojama 30 µg ir mažiau (1, 22).

Šio SKT poveikio krešumo faktoriams interpretacija sudėtinga, nes nėra eksperimentinių įrodymų, jog krešumo faktorių infuzija (jų proenzimine forma) skatintų GVT. Galima tik teigti, jog vartojant SKT, GVT gali pasireikšti dėl padidėjusio krešėjimo aktyvumo, o tai ypač pavojinga moterims, turinčioms įgimtą krešumo inhibitorių deficitą. Tada GVT riziką labiau didina sumažėjęs endotelio aktyvumas nei padidėjusi krešumo faktorių koncentracija (1, 8, 17, 23).

**Įgimtas krešumo inhibitorių pajėgumo sumažėjimas.** Įgimtas trombino inhibitoriaus nepakankamumas statistiškai patikimai siejasi su veninės trombozės išsivystymo rizika. Tai gali būti AT III, PC arba PS nepakankamumas, kuris nėra svarbus, jei plazmos antitrombino aktyvumas normalus (80–120 proc.). Vėlgi, krešumo inhibitorių koncentracija mažesnė už normalią savaime dar nereiškia GVT rizikos. Paaiškėjo, jog trombofilijos atveju veninės trombozės rizika labiau susijusi su trombofiliniu genotipu, o ne fenotipu, t. y. absoliučia inhibitorių koncentracija plazmoje (22). Nepriklausomai nuo to, kokia reali krešumo inhibitorių koncentracija plazmoje, esant AT III ar PC genotipiniam nepakan-

kamumui, GVT rizika padidėja dukart (22). Net 25 proc. SKT vartotojų nustatoma įgimta PC trombofilija. Visgi epidemiologinių tyrimų duomenys rodo trigerinio, paleidžiamojo veiksnio svarbą įgimtų trombofilijų atvejais, kad įvyktų GVT – tai chirurginė trauma, imobilizacija, gimdymas ir kt. (24–27).

Taigi, trombofilija tik sąlygoja latentinę, protrombotinę būklę, kuri gali tapti trombogenine tuo atveju, jei antikoaguliacinis aktyvumas toliau slopinamas ar jei kritiškai padidėja krešėjimo aktyvumas (24).

Išaiškėjo antikoaguliacinės sistemos adekvačios veiklos kofaktorių (aPC) svarba. Kai aktyvuojama krešėjimo kaskada, endotelio išskiriamas trombo-modulinas aktyvuoja PC, kuriam veikiant mažėja V faktoriaus aktyvumas. Esant aPC atsparumui, krešėjimo kaskada vyksta be šios inhibicijos ir aPC negali pailginti krešėjimo laiko, tiriant dalinio aktyvuoto tromboplastino laiką (DATL). aPC atsparumas gali atsirasti dėl krešėjimo patologijos (V faktoriaus Leideno mutacijos) arba gali būti įgytas (pvz., vartojant SKT) (17). G. Tans ir jo kolegos aptiko padidėjusį aPC atsparumą vartojant SKT su desogestrelIU. M. Spannagl ir jo grupė taip pat aptiko padidėjusio aPC atsparumo fenomeną vartojant SKT, bet neišskyrė, kurios kartos SKT poveikis stipresnis, o J. Rosing, atlikęs randomizuotą didelę studiją, pastebėjo, kad aPC atsparumas didesnis vartojant būtent trečiosios kartos SKT (1, 17). Moterims, kurioms yra V faktoriaus Leideno mutacija, SKT vartojimas, kai kurių autorių duomenimis, GVT, PATE riziką gali padidinti iki 30 kartų (1, 17, 23, 28).

Estrogenai skatina kai kurių baltymų gamybą kepenyse, o progesteragenai jų kiekį mažina. Nevienodas skirtingų SKT kartų poveikis įvairiems hemostatinams parametrų galėtų būti aiškinamas tuo, kad skirtingi progesteragenai, esantys įvairių SKT sudėtyje, pasižymi skirtingu poveikiu baltymų, taip pat ir krešumo faktorių gamybai kepenyse. Tyrimais nustatyta, jog aPC jautrumui įtakos turi ir įvairūs nedideli V bei VIII faktoriaus (aPC substratų) pokyčiai, PS ir keletas kitų baltymų. Taigi, ir poveikis šioms hemostatinams faktoriams gali skatinti „įgytą aPC atsparumą“ bei padidinti GVT riziką (1, 8).

Įgimtas krešumo inhibitorių nepakankamumas įvairiose populiacijose labai skirtingas, todėl įvertinti simptomų neturinčią populiaciją hemostazės defektų požiūriu apskritai sudėtinga. Vien tik V faktoriaus Leideno mutacija lemia net 30 proc. visų GVT. JAV, manoma, kad baltųjų rasės populiacijos 5,3 proc., ispanų – 2,2 proc., juodaodžių – 1,2 proc. ir 0,5 proc. azijiečių turi V faktoriaus Leideno mutaciją. PSO užsakymu atlikta literatūros apžvalga parodė, kad SKT vartotojoms, turinčioms V faktoriaus Leideno mutaciją, trombozės rizika buvo nuo 6,4 iki 99,0 kartų didesnė lyginant su SKT nevartojančiomis moterimis. Tačiau genetinis tyrimas atliekamas retai, nes tai labai brangiai kainuoja (23, 24, 29).

Apibendrinus atliktų standartizuotų klinikinių

tyrimų duomenis, kurių tikslas buvo nustatyti estrogenų polimorfizmo įtaką GVT vartojant SKT, statistiškai patikimai nustatyta, kad pacientėms, vartojančioms sudėtinės hormonines tabletes, yra didelė GVT tikimybė. Rizika ypač padidėja, jei moteris turi ir kitų rizikos veiksnių (V faktoriaus Leideno mutacija, vyresnis amžius, nutukimas). Lieknėms ir jaunesnio amžiaus moterims genų polimorfizmo įtaka GVT buvo žymiai mažesnė, tačiau du kartus didesnė nei moterų, kurios vartojo placebo (14, 30).

Nemažiau už V faktoriaus Leideno mutaciją svarbi yra protrombino geno G20210A mutacija, kuri gali būti kaip atskiras GVT rizikos veiksnys, tačiau kartu esant ir minėtiems rizikos veiksniams (V faktoriaus Leideno mutacijai ir kt.), trombozės rizika žymiai padidėja. Atlikus tyrimą Libane ir apibendrinus gautus duomenis paaiškėjo, jog 12,5 proc. ligonių, sergančių GVT, buvo aptikta II faktoriaus G20210A mutacija (visi heterozigotai) (31–33).

SKT vartotojoms mažas PS kiekis GVT rizikos nedidina (todėl nevertinamas kaip rizikos veiksnys), AT III deficitas didina šią riziką aštuonis kartus, o PC deficitas – du. Pastaruoju metu paaiškėjo, jog trečiosios kartos progesteragenų turintys SKT skatina aPC atsparumą beveik tiek pat, kiek ir V faktoriaus Leideno mutacija. Teigiama, jog trečiosios kartos SKT GVT riziką didina dukart, lyginant su antrosios, tačiau šie duomenys vis dar prieštaringi (1, 8, 17, 23).

**Fibrinolitinis nepakankamumas** esti tuomet, kai pagausėja reikšmingiausio fibrinolizės inhibitoriaus – plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus.

Vartojant SKT, daugėja krešumo aktyvavimo žymenų (o tai labiausiai susiję su etinilestradiolio doze), tai nėra absoliučiai tapatu trombogeniškumo padidėjimui. Joks SKT trombogeniškumą aiškinantis mechanizmas negali padėti specifiskai, patikimai ir tiksliai konkrečiomis aplinkybėmis nuspėti, ar vartojant SKT, pacientei išsivystys GVT (1, 11–13).

**Absoliučios SKT vartojimo kontraindikacijos:** arterinė ar veninė trombozė, išeminė širdies liga ir kardiomiopatija, širdies vožtuvų ligos, buvęs hemoraginis insultas, hipercholesterolemija, politemija, jau esamas polinkis hiperkoaguliacijai, nuo hormonų priklausomas vėžys, plautinė hipertenzija, aktyvi kepenų liga, porfirija, buvusios lytinių steroidų sukeltos komplikacijos (trofoblastinė liga). SKT vartojimas kontraindikuotinas ir židininės migrenos atveju, nes ji gali būti susijusi su laikina smegenų išemija (1, 29, 34, 35).

**Reliatyvos SKT vartojimo kontraindikacijos:** veiksniai, didinantys širdies ir kraujagyslių sistemos ligos arba venų trombozės riziką – nuo hormonų nepriklausomas vėžys, dislipidemija, nutukimas, hipertenzija, šeiminė GVT, rūkymas. Rūkalėms (sūrančioms daugiau kaip 10 cigarečių per parą), ilgą laiką vartojančioms SKT, prokoaguliacinis jų poveikis didesnis, tačiau iki šiol vertintas kaip padidėjusios

GVT rizikos veiksnys nurodytas 35 metų amžiaus riba jau nėra aktuali, nes rūkalėms ši rizika padidėja jau jaunesniame amžiuje (1, 29, 34). Reguliarus arterinio kraujo spaudimo tikrinimas prieš pradėdant vartoti SKT siejamas su mažesne hiperkoaguliacinių būklių pasireiškimo rizika motyvuojant, kad, aptikus širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimo rizikos veiksnių, kurie sietini su padidėjusia GVT rizika, jie koreguojami anksčiau, dar prieš pradėdant vartoti SKT, todėl ir nesukelia su SKT vartojimu susijusių reikšmingų pasekmių (1).

Tais atvejais, kai SKT vartojimas nepageidautinas dėl kontraindikacijų estrogenams, galima vartoti tik progestageninę oralinę kontracepciją (POK). POK veikimas keičia gimdos kaklelio gleivių sudėtį ir trikdo kiaušinėlio implantaciją. Kol kontracepcijai buvo pritaikytos mažos estrogenų dozės (20 µg), vyresnės nei 35 metų moterys dažniausiai vartojo POK, ypač esant hipertenzijai ar migrenai ir sergant cukriniu diabetu, kai padidėjusi širdies ir kraujagyslių sistemos ligos rizika, susijusi su insulino poreikio svyravimais dėl SKT ciklo. POK nepageidaujamas poveikis – 20 proc. moterų, tiriant ultragarsu, išryškėja kiaušidžių cistos (dauguma jų besimptomės ir išnyksta savaime), padidėja ektopinio nėštumo rizika dėl progestageno poveikio kiaušintakių peristaltikai, dažniau įvyksta nepageidaujamas apvaisinimas, nes 50 proc. POK vartojančių moterų ovuliacija tebesitęsia. Ilgo veikimo injekuojamieji progestagenai (depomedroksiprogesterono acetatas) – populiarus kontracepcijos metodas visame pasaulyje. Ilgai vartojant progestageno implantus, pasireiškia jų nepageidaujami reiškiniai: svorio prieaugis, ilgalaikis nevaisingumas, nutraukus kontracepciją, kaulų mineralinio tankio sumažėjimas, kuris yra grįžtamojo

pobūdžio (kadangi susidaro reliatyvi hipoestrogeniškumo būklė), taip pat anksčiau minėtas poveikis krešumo sistemai (1,15–19, 36, 37).

Ilgą laiką SKT vartojimas buvo vertintas kaip nereikšmingas GVT rizikos veiksnys, tačiau predisponuojantis SKT veikimo mechanizmas neišaiškintas. Todėl ateities studijų tikslas – atrinkti moteris, vartojančias SKT, kurioms yra padidėjusi krešumo rizika – teigiama asmeninė ar šeiminė veninės tromboembolijos priešistorė. Tada indikuotina ištirti hemostazę, ypač cirkuliuojančio AT III kiekį bei nustatyti V faktoriaus Leideno trombogeningą mutaciją (9).

### Išvados

Jaunoms sveikoms moterims, vartojant SKT ir nesant papildomų rizikos veiksnių, GVT, insulto ir išeminės širdies ligos rizika yra maža, nes GVT yra liga, kurios riziką nusako vektorius genetinių, aplinkos ir pacientės elgsenos veiksnių. Tačiau labai svarbu pažymėti, kad išeminės širdies ligos, GVT ar insulto rizika yra žymiai didesnė, kai vartojanti SKT pacientė turi papildomų šių ligų rizikos veiksnių: serga cukriniu diabetu, arterine hipertenzija, yra vyresnės nei 35 metų arba jauno amžiaus rūkalės, turi įgimtą hiperkoaguliaciją skatinančių krešumo sistemos defektų. Prieš vartojant SKT, rekomenduojama reguliariai tikrinti ir prireikus koreguoti arterinį kraujo spaudimą. Nė vienas kontraceptinis hormoninis preparatas nėra visiškai saugus moterims netgi nesant pripažintų rizikos veiksnių, nes tiek estrogenai, tiek progestagenai, esantys SKT sudėtyje, gali skatinti hiperkoaguliaciją, todėl, prieš pasirenkant SKT, rekomenduojama aptarti ir kitus pacientei saugesnius kontracepcijos metodus.

## Combined oral contraception and hypercoagulation

Dalia Adukauskienė<sup>1</sup>, Viktorija Miliauskienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, <sup>2</sup>Kaunas University of Medicine, Lithuania

**Key words:** hemostasis; oral contraception; estrogens; progestagens; hypercoagulation.

**Summary.** Combined oral contraceptives have been known as a well-established contraceptive method already more than 50 years. Unfortunately, this method is not absolutely safe. Combined oral contraceptives include estrogens and progestagens, which may stimulate the blood coagulation and promote the occurrence of deep-vein thrombosis; adverse effects of oral contraceptives are also notably associated with increased risk of stroke and myocardial infarction. The risk of hypercoagulation and venous thrombosis is most likely to be influenced by the dose of estrogens, but recent investigations have showed that the type of progestagens is very important as well.

### Literatūra

- Kovacs P. The risk of cardiovascular disease with second- and third-generation oral contraceptives. *Medscape Womens Health* 2002;7(4):3.
- Burkman RT. Current perspectives on OCs. *Dialogues Contracept* 2001;6(8):1-3.
- Vanagienė V, Nadišauskienė R. Moterų nuomonė apie hormonines tabletes. Pagrindiniai informacijos šaltiniai. (Women's opinion on hormone pills and the main sources of information.) *Medicina (Kaunas)* 2004;40(11):1088-96.
- Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961;2(7212):1146-7.
- Lorentz IT. Parietal lesion and "Enavid". *BMJ* 1962;2(5313):1191.
- Zotz RB, Klöckner S, Scharf RE, Gerhardt A. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels

- in deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):P-M-601.
7. Keramaris NC, Christodoulakos GE, Lambrinouaki IV, Dalamanga A, Alexandrou AP, Bramis J, et al. The differential effect of estrogen, estrogen-progestin and tibolone on coagulation inhibitors in postmenopausal women. *Climacteric* 2007;10(5):400-7.
  8. Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Doggen CJ. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost* 2007;5(1):310-317.
  9. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects. *Arch Intern Med* 2007;167:282-9.
  10. Paliukienė L, Naudžiūnas A, Unikauskas A. Giliųjų venų trombozės gydymas bei profilaktika mažos molekulinės masės hepariniais (klinikinių studijų metaanalizė). (The treatment and prophylaxis of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins (meta-analysis of clinical trials).) *Medicina (Kaunas)* 2003;39(4):352-8.
  11. Heinemann LAJ, Lewis MA, Spitzer WO, Thorogood M, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R. Thromboembolic stroke in young women. A European case-control study on oral contraceptives. *Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Contraception* 1998;57(1):29-37.
  12. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996;348(9026):498-505.
  13. Jick H, Jick SS, Myers MW, Vasilakis C. Risk of acute myocardial infarction and low-dose combined oral contraceptives. *Lancet* 1996;347(9001):627-8.
  14. Aléssio AM, Höehr NF, Siqueira LH, Ozelo MC, de Pádua Mansur A, Annichino-Bizzacchi JM. Association between estrogen receptor alpha and beta gene polymorphisms and deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2007;120(5):639-45.
  15. Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptive pills. *Hum Reprod Update* 1999;5(6):672-80.
  16. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, van Enk A, Bouma BN, Tans G, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost* 2000;84(1):4-8.
  17. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 2000;84(1):15-21.
  18. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep vein thrombosis associated with oral contraceptives containing third generation progestagen. *Lancet* 1995;346(8990):1593-6.
  19. Gutthann SP, Rodriguez GLA, Castellsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997;314(7083):796-800.
  20. Klufft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on hemostatic variables. *Thromb Haemost* 1997;78(1):315-26.
  21. Koster T, Small RA, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties. *J Intern Med* 1995;238(1):31-7.
  22. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Bouma BN, Grobbee DE. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on fibrinolysis in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13(5):373-81.
  23. Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombotic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. *Contraception* 2006;73(2):166-78.
  24. van Vliet HA, Rodrigues SP, Snieders MN, van der Meer FJ, Frolich M, Rosendaal FR, et al. Sensitivity to activated protein C during the menstrual cycle in women with and without factor V Leiden mutation. *Thromb Res* 2008;121(6):757-61.
  25. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briet E, Vandenbroucke JP. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms – the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1994;71(6):719-22.
  26. Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Eikenboom JCJ, Bos R, Bertina RM. Factor V antigen levels and venous thrombosis: risk profile, interaction with factor V Leiden and relation with factor VIII:Ag levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(5):1382-6.
  27. Liberti G, Bertina RM, Rosendaal FR. Hormonal state rather than age influence cut-off values of protein S; reevaluation of the thrombotic risk associated with protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1999;82(3):1093-6.
  28. Naudžiūnas A, Miliauskas S. Leideno faktorius ir potromboembolinė plaučių arterijos hipertenzija. (Factor V Leiden and postthromboembolic pulmonary hypertension.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39(12):1171-4.
  29. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Low-dose combined oral contraceptives. Reproductive health and research. 3rd ed. WHO. Geneva; 2004. Available from: URL: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/cocs.html>
  30. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292(13):1573-80.
  31. Tormene D, Simioni P, Pagnan A, Prandoni P. The G20210A prothrombin gene mutation: is there room for screening families? *J Thromb Haemost* 2004;2(8):1487-8.
  32. Bouaziz-Borgi L, Almawi WY, Mtiraoui N, Nsiri B, Keshian SH, Kreidy R, et al. Distinct association of factor V-Leiden and prothrombin G20210A mutations with deep venous thrombosis in Tunisia and Lebanon. *Am J Hematol* 2006;81(8):641-3.
  33. Taher A, Khalil I, Abou-Merhi R, Shamseddine A, Bazarbachi A. High prevalence of prothrombin G20210A mutation among patients with deep venous thrombosis in Lebanon. *Thromb Haemost* 2003;89(5):945-6.
  34. Shortridge E, Miller K. Contraindications to oral contraceptive use among women in the United States, 1999–2001. *Contraception* 2007;75(5):355-60.
  35. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(2):340-5.
  36. Nash E. Progestagen-only contraception. *InnovAiT* 2008;1(7): 508-19.
  37. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(3):221-31.

*Straipsnis gautas 2008 12 04, priimtas 2010 04 06  
Received 4 December 2008, accepted 6 April 2010*