

# UTJECAJ KONTRACEPTIVA I HORMONSKE TERAPIJE NA POREMEĆAJ ZGRUŠAVANJA KRVI

PIŠU: DR.SC. VEDRANA ŠKARO I DAJANA HMURA, MAG.BIOL.EXP., GENOS, DNA LABORATORIJ

*Hormonska kontracepcija danas je jedna od najjednostavnijih i najpouzdanijih metoda planiranja obitelji u zemljama razvijenog svijeta. Najčešće se radi o oralnim kontracepcijskim pilulama, međutim postoje i druge metode hormonske kontracepcije kao što su hormonska injekcija, hormonski implantati, hormonski flasteri, unutarmaterična kontracepcija (spirala), vaginalni prsteni itd. (1)*

Kontracepcijske tablete počele su se koristiti 60-ih godina prošlog stoljeća u SAD-u. Tablete prve generacije imale su veliku razinu estrogena i progesterona, učinkovitost je bila manja nego danas, a nerijetko su uzrokovale stvaranje krvnih ugrušaka kod žena pa čak i smrtnu slučajevu.

## **Hormonski pripravci**

Danas govorimo o hormonskim pripravcima koji sadrže ili kombinaciju estrogena i gestagena ili samo o pripravcima gestagena. Mehanizam djelovanja estrogeno-gestagenskih tableta prije svega je inhibicija ovulacije, dok gestagenske tablete djeluju na cervikalnu sluz koju zgušnjavaju i čine nepropusnom za spermije, dovode do promjena sluznice maternice koje onemogućuju implantaciju te inhibiraju pokretljivost jajovoda koji nisu u stanju prihvatiti oslobođeno jajašce nakon ovulacije. Iako današnji oralni kontraceptivi sadrže čak 5 puta manju koncentraciju hormona nego oni prije pedeset godina te samim time imaju puno manje nuspojava, ipak treba biti na oprezu prilikom njihove primjene budući da je uzimanje oralnih kontraceptiva povezano s povećanim rizikom pojave venske tromboembolije (VTE). (2,3)

## **Venska tromboembolija**

**UZIMANJE KOMBINIRANIH HORMONSKIH KONTRACEPTIVA POVEĆAVA RIZIK ZA STVARANJE KRVNIH UGRUŠAKA OD TRI DO PET PUTA, A ZA ŽENE S GENSKOM PREDISPOZICIJOM TAJ JE RIZIK POVEĆAN I DO 35 PUTA.**

Venska tromboembolija obuhvaća duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE), a poremećaj je zgrušavanja krvi čije je obilježje stvaranje krvnih ugrušaka (tromba) u venama i arterijama. Nastali krvni ugrušci putuju krvotokom i mogu uzrokovati začepljenje krvnih žila. Poremećaj zgrušavanja krvi je složeno stanje uzrokovano kombinacijom nasljednih, stečenih i okolišnih čimbenika. Tako u ovom konkretnom slučaju, genska predispozicija (mutacije gena koji kontroliraju zgrušavanje krvi) u interakciji s primjenom hormonskih kontraceptiva ili nadomjesne hormonske terapije, znatno povećava rizik od stvaranja krvnih ugrušaka. (4,5,6,7,8,9,10,11) Arterijska i venska tromboza koje mogu nastati prilikom upotrebe oralnih hormonskih kontraceptiva povezane su sa abnormalnostima u metabolizmu lipida i lipoproteina (12). Rizik od venske tromboembolije kreće se između 20 i 40 slučajeva na 100 000 žena tijekom jedne godine primjene, a različit je za oralne kontraceptive različitih generacija. Rizik od venske tromboembolije veći je za kombinirane oralne kontraceptive treće i četvrte generacije nego za kombinirane oralne kontraceptive prve i druge generacije. (13)

## **Kontraindikacije**

Svjetska zdravstvena organi-

zacija (WHO) je objavila da kontraindikacije za estrogeno-progestagenske tablete imaju žene koje imaju obiteljsku ili osobnu sklonost trombozama (postojeće bolesti krvotoknog sustava (tromboza, embolija, osobito moždani ili srčani udar), koje su sklone debljanju, migrenama i pušenju iznad 35 godina, koje imaju povišen krvni tlak, koriste droge, imaju uznapredovalu šećernu bolest, bolest jetre, rak ili lupus, žene koje su nepokretne, operirane ili sklone dugotrajnim putovanjima, trudnice i dojilje itd. (14,16) Rizici mogu biti skriveni i hormonske tablete ih tada mogu povisiti. Poznati su i slučajevi neželjenih posljedica od kojih su neke nenadano završile smrću (Diane, Jasmin, Yaz). Radilo se čak i o vrlo mladim djevojkama, kod kojih je smrt izazvana krvnim ugruškom, što se povezuje s neselektivnom primjenom hormonske kontracepcije.

Uzimanje kombiniranih hormonskih kontraceptiva povećava rizik za stvaranje krvnih ugrušaka od tri do pet puta, a za žene s genskom predispozicijom taj je rizik povećan i do 35 puta. (16) U slučaju postojanja genske predispozicije, žena bi trebala izbjegavati oralne kontraceptive. Poseban oprez potreban je i kod korištenja svih drugih vrsta hormonske terapije poput hormonske nadomjesne terapije u postmenopauzi. Također, zbog hormonske tera-

pije koja se koristi prilikom postupka potpomognute oplodnje može doći do povećanog zgrušavanja krvi i nastanka ugruška, pa se kod liječenja neplodnosti preporuča odrediti je li kod žene prisutan genski rizik za poremećaj koagulacije.

Na temelju procijene rizika od nastanka venske tromboembolije povezanog s primjenom kombiniranih hormonskih kontraceptiva (KHK), Europska agencija za lijekove (EMA) je zaključila kako koristi KHK-a nadmašuju rizik od nastanka VTE-a. Međutim, iako je rizik malen, važno je informirati korisnice i propisivače o općim i individualnim rizicima te znakovima i simptomima VTE-a (bol ili oteknuće nogu, neobjašnjivi gubitak daha, ubrzano disanje ili kašalj, bol u prsima, slabost ili utrnulost lica, ruku ili nogu). Kada propisuju KHK, liječnici i ginekolozi trebaju uzeti u obzir individualni rizik svake žene za nastanak krvnih ugruška jer se ovaj rizik mijenja s vremenom, kao i rizik primjene pojedinog KHK-a koji se razlikuje ovisno o vrsti progestagena koji sadrže. Učinak estrogena je rizik za pojavu venske tromboembolije, ali i gestageni mijenjaju čimbenike zgrušavanja. Rizik nastanka VTE je najviši s KHK-ima koji sadrže

treba biti individualiziran i toga treba biti svjesni ne samo ginekolozi već i svaka žena kada odlučuje o izboru metode kontracepcije.

#### Rano otkrivanje rizika

Rano otkrivanje rizika može spriječiti neugodne posljedice nastale stvaranjem krvnih ugrušaka. Danas se DNA testom koagulacije vrlo brzo, bezbolno i neinvazivno može odrediti postojanje mutacija koje nose rizik od stvaranja krvnih ugrušaka. Potaknut preporukom Europske agencije za lijekove i svjestan opasnosti od neselektivnog korištenja kontracepcijskih tableta, tvrtka Genos je u travnju 2014. godine razvila i plasirala na tržište inovativan GENContracept DNA test koji utvrđuje ima li žena koja koristi ili planira koristiti hormonsku kontracepciju povećani genski rizik za stvaranje krvnih ugrušaka pa rezultat testa može usmjeriti ženu na odabir metode kontracepcije koja je za nju najprikladnija.

DNA testom su obuhvaćena dva najčešća nasljedna genska plimorfizma koji povećavaju rizik nastanka venske tromboembolije, a to su faktor V Leiden i faktor II (protrombin 20210G®A). (15,18,19) Oba faktora su važni dijelovi kompleksnog meha-

važno je to i znati jer mnogi čimbenici taj rizik mogu dodatno povećati, a jedan od takvih čimbenika su upravo hormonske kontracepcijske tablete.

**Faktor V Leiden** je protein koagulacijskog sustava čiji aktivni oblik djeluje kao kofaktor faktora X u postupku pretvorbe protrombina u trombin. Nedostatak tog proteina dovodi do krvarenja, dok neke mutacije predstavljaju genetičku predispoziciju za nastanak tromboze. Najpoznatija takva mutacija (promjena G1696A u egzonu 10 gena za faktor V koji se nalazi na kromosomu 1) je poznata pod nazivom faktor V Leiden (ostale mutacije: faktor V Cambridge, faktor V Hong Kong). Da ne bi došlo do prekomjernog zgrušavanja, prirodni antikoagulans (aktivirani protein C) cijepa i razgrađuje faktor V na točno određenom mjestu. Mutacija gena faktor V čini otpornim na cijepanje prirodnim antikoagulansom (aktivirani protein C) i stoga ostaje aktivan (aktivira protrombin) te povećava brzinu stvaranja trombina (povećana razina trombina koja dovodi do povećane sinteze fibrina i prekomjernog zgrušavanja krvi, pogotovo u venama). (20,23)

U homozigota za varijantu 1691 A/A, ali i heterozigota s varijantom

Tablica 1. Prikaz genskih polimorfizama povezanih s predispozicijom poremećaja zgrušavanja krvi. (4, 15,20)

gen	normalan genotip	polimorfizam	izmjenjena varijanta genotipa	rizik
faktor V 1691	GG	mutacija G u A	GG	nema povećanog rizika
			GA	umjereno povećan rizik zbog blage neosjetljivosti na aktivirani protein C
			AA	povećan rizik zbog potpune neosjetljivosti na aktivirani protein C
protrombin 20210	GG	mutacija G u A	GG	nema povećanog rizika
			GA	povećan rizik zbog povišene razina protrombina u plazmi

progestogene gestoden (Lindynette, Logest, Naelia i Yvon), desogestrel (Novynette), drospirenon (Yasmin, Yaz, Linatera, Palandra, Rosanelle, Rosanne, Softine, Softinelle) te bilježi 9 - 12 slučajeva na 10000 žena u godini dana. (17) Dakle, tablete nisu bezazlene, neophodan je probir prije početka korištenja, paziti na kontraindikacije, a odabir kontracepcije

nizma zgrušavanja krvi. Općenito, svaki poremećaj nekog od faktora koji su dio te kaskade na neki način utječe na mehanizam zgrušavanja. U kontekstu poremećaja zgrušavanja krvi najčešće se spominju upravo genske promjene faktora V i protrombina (21). Ukoliko postoji genetička predispozicija za nastankom krvnog ugruška i pojave tromboembolije,

1691 G/A u nešto manjoj mjeri, uočena je produljena aktivnost faktora V koja rezultira povećanim rizikom od razvoja duboke venske tromboze. I muškarci i žene mogu imati faktor V Leiden, no tijekom trudnoće i uzimanja hormona estrogena žene imaju povećanu tendenciju stvaranja krvnog ugruška. (20)

S obzirom na to da se rizik za

# IAKO JE RIZIK MALEN, VAŽNO JE INFORMIRATI KORISNICE I PROPISIVAČE O OPĆIM I INDIVIDUALNIM RIZICIMA TE ZNAKOVIMA I SIMPTOMIMA VTE-A (BOL ILI OTEKNUĆE NOGU, NEOBJAŠNJIVI GUBITAK DAHA, UBRZANO DISANJE ILI KAŠALJ, BOL U PRSIMA, SLABOST ILI UTRNULOST LICA, RUKU ILI NOGU).

trombozu povećava kod pojedinaca koji imaju mutaciju faktora V i faktora II, preporuča se provesti i analizu za mutaciju faktora II G20210A.

**Protrombin (koagulacijski faktor II)** je kodiran genom F2, a nalazi se na kromosomu 11. Riječ je o glikoproteinu krvne plazme, esencijalnoj komponenti mehanizma zgrušavanja krvi. Sudjeluje u prvom koraku kaskadnog procesa zgrušavanja krvi. Uslijed neke povrede, s ciljem da se spriječi pretjeran gubitak krvi, faktor X proteolitički cijepa protrombin stvarajući njegov aktivni proteinski oblik - trombin. Trombin pretvara fibrinogen u fibrin koji zajedno s krvnim pločicama stvara ugrušak (proces znan kao koagulacija). U normalnim uvjetima pretvorba protrombina u trombin se događa kod ozljeda tkiva i/ili krvožilnog sustava,

dakle fibrin i krvni ugrušci se stvaraju samo kao rezultat krvarenja. Nedostatak protrombina i produljeno krvarenje obično je povezano s nedostatkom vitamina K koji je potreban za sintezu protrombina u stanicama jetre. (15)

Mutacija u genu za faktor II (G20210A) može dovesti do povećane brzine stvaranja trombina što rezultira prekomjernim stvaranjem fibrinskih ugrušaka. Varijanta G gena za protrombin ukazuje na normalnu razinu proteina u krvnoj plazmi, dok varijanta A ukazuje na njegovu povećanu razinu što može dovesti do stvaranja krvnog ugruška. Dakle, povišena razina protrombina u plazmi je faktor rizika za vensku tromboemboliju koja se kod odraslih najčešće manifestira kao duboka venska tromboza nogu ili plućna embolija.

Rizik se dodatno povećava postojanjem drugih čimbenika: genetička predispozicija faktor V Leiden, maligne bolesti, hiperhomocisteinemija, trudnoća, oralni kontraceptivi, zamjenska hormonska terapija, operacije, pasivan način življenja (duga putovanja). (15)

## GENContracept DNA

GENContracept DNA test koristi metodu pirosekvenciranja za analizu se genskih polimorfizama (eng. single-nucleotide polymorphism, SNP) čime se utvrđuje genotip osobe koji ukazuje kakva je genetička predispozicija, a time i rizik od pojave venske tromboembolije i stvaranja krvnih ugrušaka (Tablica 1).

S obzirom da genska predispozicija u kombinaciji s hormonskom kontracepcijom može višestruko povećati rizik, GENContracept se preporučuje u svrhu prevencije. Ovaj test može se napraviti pri odabiru kontracepcije, ali se njegovi rezultati mogu iskoristiti i kasnije u trudnoći i/ili prilikom odlaska na kakav operativni zahvat. S obzirom na rezultate testa i kliničke okolnosti te u dogovoru s pacijenticom, liječnik može preporučiti liječenje osoba s protrombinskom trombofilijom koje može uključivati antikoagulacijsku terapiju varfarinom ili heparinom. Valja istaknuti da se radi o vrsti testa koji se napravi jednom u životu i daje nepromjenjivu informaciju za cijeli život. ■

### Literatura:

1. Lidegaard Ø, Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin. Drug Saf.* 2014 13(10)
2. HALMED, [http://www.almp.hr/?In=hr&w=lijekovi#popis\\_lijekova\\_pristup](http://www.almp.hr/?In=hr&w=lijekovi#popis_lijekova_pristup)
3. Francetić I. i sur.: Farmakoterapijski priručnik VI izd., Medicinska naklada, Zagreb, 2010.
4. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal* 2006; 4:15
5. Vijesti iz HALMED-a, Agencija za lijekove i medicinske proizvode, *Farmaceutski glasnik* 69, 2/2013
6. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011;9(2):120-38
7. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-1173
8. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ program* 2005:1-12
9. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med.* 2010;38:S3-9
10. Wu O, Robertson L, Langhorne P et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *The thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thromb Haemost.* 2005;94(1):17-25
11. Reild RL, Westhoff C, Mansor D et al. Consensus Opinion: Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Consensus Opinion from an International Workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;36(3):117-122
12. Kemmeren JM, Algrai A, Grobbee DE. Effect of second and third generation oral contraceptives on lipid metabolism in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. *Journal of Internal Medicine* 2001; 250: 441-448
13. Vijesti iz HALMED-a, Agencija za lijekove i medicinske proizvode, *Farmaceutski glasnik* 69, 2/2013
14. [http://www.cybermed.hr/clanci/kontraindikacije\\_za\\_primjenu\\_oralnih\\_hormonskih\\_kontraceptiva\\_i\\_interakcija\\_s\\_lijekovima](http://www.cybermed.hr/clanci/kontraindikacije_za_primjenu_oralnih_hormonskih_kontraceptiva_i_interakcija_s_lijekovima)
15. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-3703
16. Trenor CC, Chung RJ, Michelson AD, Neufeld EJ, Gordon CM, Laufer MR, Emans SJ. Hormonal Contraception and Thrombotic Risk: A Multidisciplinary Approach. *Pediatrics* 2011; Volume 127, Number 2
17. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks – CHMP endorses PRAC recommendation, European Medicines Agency/709120/2013
18. Blanco-Molina A. Oral contraception in women with mild thrombophilia: What have we learned recently? *Thrombosis Research* 130 (2012) S16–S18
19. Gačina P, Čaržavec D, Stančić V, Pejša V. Treatment of Venous Thromboembolism during Pregnancy and Puerperium. *Acta Clinica Croatica* 2006; 45:1:25-29
20. Ornstein DL, Cushman M. Factor V Leiden. *Circulation* 2003; 107:e94-e97
21. Krljeza JL, Jakovljević G, Bronić A, Herak DC, Bonevski A, Stepan-Giljević J, Roić G. Contraception-Related Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in a 17-Year-Old Girl Heterozygous for Factor V Leiden, Prothrombin G20210A Mutation, MTHFR C677T and Homozygous for PAI-1 Mutation: Report of a Family with Multiple Genetic Risk Factors and Review of the Literature. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2009–10;37:24–29
22. Anderson AF, Spencer FA: Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(suppl 1): 19–26.
23. Blanco-Molina A. Oral contraception in women with mild thrombophilia: What have we learned recently? *Thrombosis Research* 130 (2012) S16–S18
24. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP: Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 112–123.
25. Anderson AF, Spencer FA: Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(suppl 1): 19–26.