

# Powikłania zakrzepowo-zatorowe w antykoncepcji hormonalnej. Czy i jak możemy zapobiegać

Tomasz Pertyński<sup>1</sup>, Grzegorz Stachowiak<sup>2</sup>, Ludomir Stefańczyk<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kopernika w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

<sup>3</sup> I Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

O

pis przypadku: ogólnie zdrowa, 41-letnia kobieta zgłosiła się do swojego lekarza ginekologa z powodu silnego bólu kończyny dolnej lewej, połączonej z obrzękiem jej części dystalnej (mniejszego stopnia). Wykonano badanie przedmiotowe, które nasunęło podejrzenie zakrzepicy żył głębokich lewej kończyny dolnej, co potwierdzono w badaniu ultrasonograficznym układu żylnego kończyn dolnych (i miednicy mniejszej). Kobieta stosowała od 6 lat doustną antykoncepcję hormonalną (oral contraception – OC), złożoną z 30 mcg etynyloestradiolu (EE) + 3 mg drospirenonu (DRSP).

ko zgonu, a OC należy do dużej grupy czynników ryzyka VTE (tab. 1).

Od dawna wiadomo, że OC 3–4-krotnie zwiększa ryzyko VTE i jest zależne od dawki stosowanych hormonów [1, 2]. W najnowszym doniesieniu na ten temat – metaanalizie autorów amerykańskich z roku 2013 – przeanalizowano 6476 prac z lat 1995–2012, a do ostatecznej analizy zakwalifikowano 50 publikacji (niestety, brak było badań typu RCT). Stwierdzono, że ryzyko VTE u kobiet stosujących OC w porównaniu z kobietami niestosującymi wzrasta około 3-krotnie – OR = 2,97; 95% CI = 2,46–3,59 (około 2-krotnie wzrasta ryzyko udaru niedokrwiennego – OR = 1,90, przy braku wzrostu ryzyka udaru krwotocznego oraz zawału serca – OR wynosiło odpowiednio: 1,03 i 1,34) [3].

*Stan wiedzy na rok 2013 jest następujący: stosowanie (różnych form) hormonalnej antykoncepcji ma niehomogeny wpływ na układy krzepnięcia i fibrylizy oraz hemostazę.*

## RODZAJ ANTYKONCEPCJI A RYZYKO ŻYLNIEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

Stan wiedzy na rok 2013 jest następujący: stosowanie (różnych form) hormonalnej antykoncepcji ma niehomogeny wpływ na układy krzepnięcia i fibrylizy oraz hemostazę. Egzogenne estrogeny powodują zwykle aktywację procesów krzepnięcia, natomiast stosowanie progestagenów (choć dane na ten temat są bardziej skąpe) takiego efektu nie powoduje. Również w obrębie doustnej złożonej (estrogen + progestagen) antykoncepcji (combined oral contraceptives – COC) ryzyko VTE jest różne i zależy przede wszystkim od ilości estrogeny oraz typu progestagenu. Doustna złożona antykoncepcja zawierająca dezogestrel, gestoden czy drospirenon (czyli progestageny trzeciej lub czwartej generacji) w połączeniu z najczęściej stosowanym estrogenem, czyli

## ŻYLNĄ CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (venous thromboembolism – VTE) jest, niestety, dość typowym, choć na szczęście rzadkim, powikłaniem stosowania OC. Do innych powikłań zakrzepowo-zatorowych należą: zator płucny, a w układzie tętniczym – udar mózgu czy zawał serca. Wszystkie wymienione powikłania generują zwiększone ryzy-

Tabela 1. Czynniki ryzyka VTE

Cechy osobnicze i stany kliniczne	Interwencje
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Wiek &gt; 40 lat</li> <li>▶ BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▶ VTE w wywiadzie rodzinnym</li> <li>▶ Urazy (zwłaszcza wielonarządowe, złamania kości – głównie miednicy, kości długich)</li> <li>▶ Żyłaki kończyn dolnych</li> <li>▶ Udar mózgu</li> <li>▶ Długotrwałe unieruchomienie – niedowład/porażenie kończyn dolnych, obłożnie chorzy, opatrunek gipsowy, podróż samolotem</li> <li>▶ Udar mózgu</li> <li>▶ Nowotwory złośliwe</li> <li>▶ Przebyta VTE</li> <li>▶ Sepsa</li> <li>▶ Ucisk na duże naczynia (np. krwiak, guz, malformacja tętnicza)</li> <li>▶ Nabyte i wrodzone trombofilie (m.in.: czynnik Leiden, niedobór AT III, PC, PS, APCR).</li> <li>▶ Niewydolność krążeniowo-oddechowa (NYHAI-III-IV)</li> <li>▶ Choroby autoimmunologiczne</li> <li>▶ Zespół nerczycowy</li> <li>▶ Zespoły mieloproliferacyjne</li> <li>▶ Nocna napadowa hemoglobinuria</li> <li>▶ Ciąża i połóg</li> <li>▶ Ostre zakażenie</li> <li>▶ Palenie papierosów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Duże zabiegi operacyjne w obrębie miednicy mniejszej, jamy brzusznej, kończyn dolnych</li> <li>▶ Cewnik w dużej żyłce</li> <li>▶ Doustna antykoncepcja</li> <li>▶ MHT</li> <li>▶ SERM</li> <li>▶ Leczenie przeciwnowotworowe – zwłaszcza chemioterapia, hormonoterapia, inhibitory angiogenezy</li> <li>▶ Stosowanie leków erytropoetycznych</li> </ul>

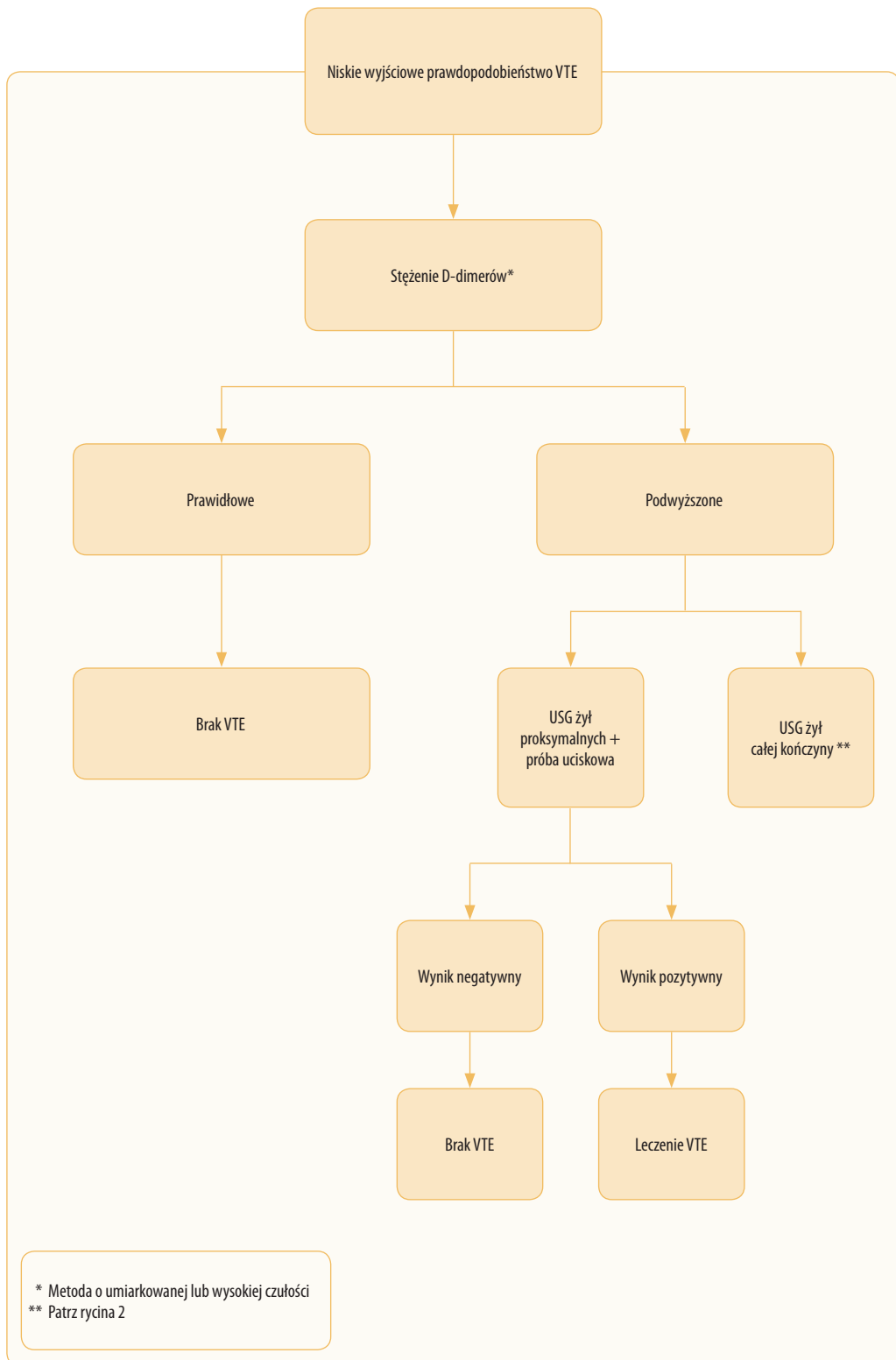
etynyloestradiolem (EE), generuje ogólnie większe (ok. 2-krotnie) ryzyko VTE niż COC z progestagenami drugiej generacji, takimi jak: lewonorgestrel czy noretysteron. Również hormonalna antykoncepcja dopochwowa (w postaci pierścienia – EE + etonogestrel: NuvaRing) czy przezskórna (EE + norelgestromin: plastry Evra) generują ryzyko VTE równie wysokie, jak COC z progestagenami trzeciej lub czwartej generacji. Z tego też powodu, wybierając COC pod kątem minimalnego ryzyka VTE, należałoby wybrać tabletki zawierające drugą generację progestagenów. W takich sytuacjach należy pamiętać również o tym, że większość metod hormonalnej antykoncepcji opartych na samych progestagenach nie powoduje wzrostu ryzyka VTE. Progestageny będą więc polecane w przypadku konieczności stosowania antykoncepcji hormonalnej u pacjentek z VTE w wywiadzie lub ze znaną trombofilią, gdzie COC jest przeciwwskazana. W przypadku COC szansą na zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych mogą być (wprowadzone już na rynek) tabletki zawierające bardziej naturalne estrogeny: walerianian estradiolu czy „czysty” estradiol zamiast popularnego EE. Niestety, obecnie brak jest jeszcze wystarczających danych na ten temat [4, 5].

### PROFILAKTYKA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

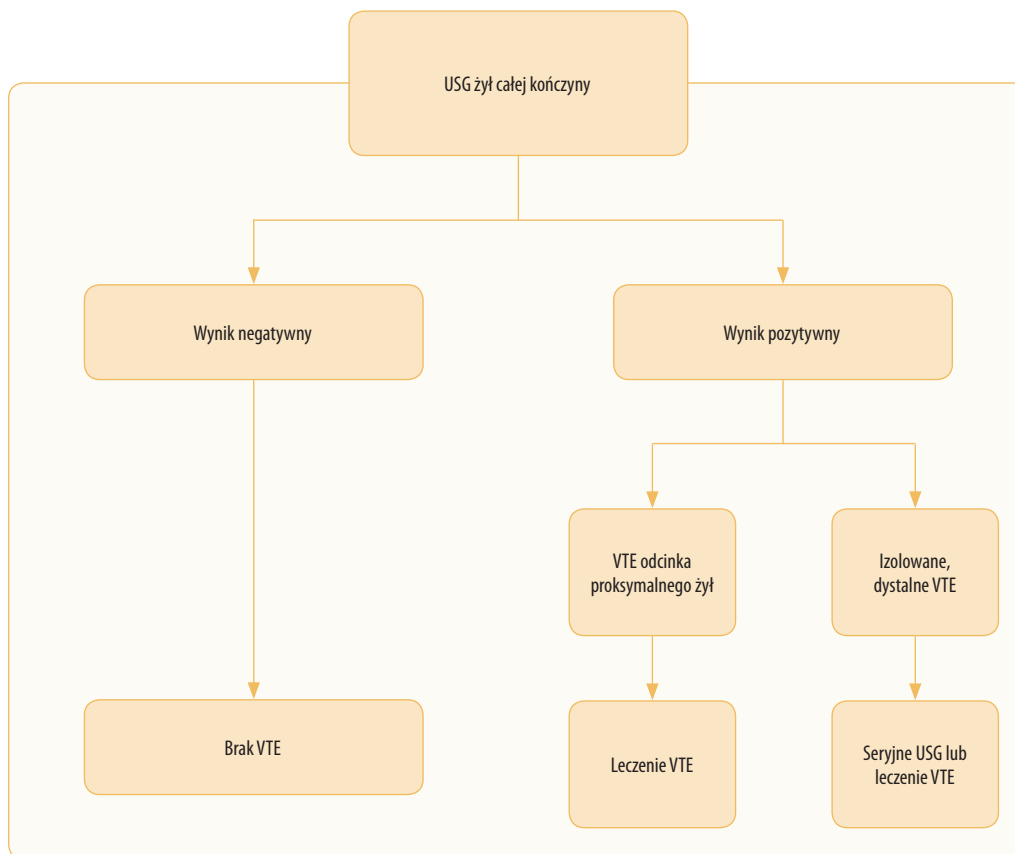
Warto pamiętać o tym, że stosując OC u każdej pacjentki, można (a właściwie należy) za każ-

*Eliminacja czynników ryzyka (np. redukcja masy ciała, rzucenie palenia czy zoperowanie żyłaków kończyn) oraz wybór metody antykoncepcyjnej o możliwie minimalnym wpływie na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych to dwa niezbędne (podstawowe) elementy profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie kobiet.*

dym razem oszacować ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Występowanie dwóch lub więcej czynników ryzyka VTE (w szczególności zaś prze-



Rycina 1. Algorytm postępowania z pacjentkami z niskim wyjściowym prawdopodobieństwem VTE (i z pierwszym epizodem zakrzepicy)



Rycina 2. Algorytm diagnostyczny VTE przy wykonywaniu USG żył całej kończyny dolnej (uzupełnienie ryc. 1)

bytej VTE czy wrodzonej trombofilii powinno być traktowane jako względne przeciwwskazanie do rozpoczęcia stosowania OC. Ponadto niektóre z powyższych czynników ryzyka VTE, takie jak np. otyłość, są same w sobie przeciwwskazaniem do stosowania OC.

Oczywiście w wybranych przypadkach, choć jest to stosunkowo duża grupa kobiet (także 20–30-letnich), z czynnikami ryzyka VTE, antykoncepcję hormonalną można (i należy) łączyć z leczeniem flebotropowym i/lub przeciwzakrzepowym (np. heparyny drobnocząsteczkowe).

### DIAGNOSTYKA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

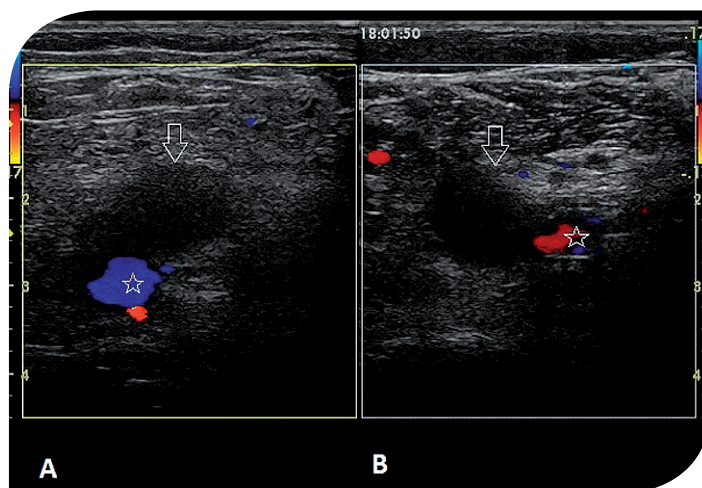
W diagnostyce VTE, poza wywiadem i badaniem przedmiotowym, spośród badań dodatkowych najważniejsze znaczenie ma:

- ▶ oznaczenie poziomu D-dimerów (metoda półilościowa o umiarkowanej czułości ok. 85% lub testy wysokoczułe – ok. 95%, oparte na metodzie

ELISA, lub metody ilościowe – lateksowa, ewentualnie immunoturbidymetryczna), oraz

- ▶ wykonanie badania ultrasonograficznego proksymalnego odcinka żył kończyn dolnych (+ próba uciskowa) lub żył całej kończyny dolnej. Warto zaznaczyć, że negatywny wynik próby uciskowej pozwala na wykluczenie z dużym prawdopodobieństwem zakrzepicy w jej ostrej fazie. Czułość ultrasonografii spada wyraźnie w przypadku opóźnienia badania [6].

U pacjentek z grupy niskiego, wyjściowego ryzyka VTE, tak jak w omawianym przypadku, należy oznaczyć najpierw D-dimery (w metodzie o umiarkowanej lub wysokiej czułości). Następnie, jeśli stężenie D-dimerów jest niskie (wynik badania negatywny), nie wykonuje się kolejnych badań dodatkowych (w tym USG żył). Jeśli natomiast stężenie D-dimerów jest podwyższone (wynik badania pozytywny), należy wykonać USG proksymalnego odcinka żył kończyny dolnej z próbą uciskową, a jeśli USG wypadnie pozytywnie, należy wdrożyć leczenie VTE (ryc. 1).



**Rycina 3.** Skrzeplina lewej żyły podkolanowej – przekrój poprzeczny przez naczynie. Obraz USG-CD skrzepliny w żyłę podkolanowej uzyskany w trakcie próby uciskowej (przekrój poprzeczny). A – obraz bez ucisku; położenie drożnej tętnicy podkolanowej oznaczono gwiazdką. Powierzchniowo widoczna hipoechogeniczna struktura odpowiadająca skrzeplinie w świetle żyły podkolanowej (strzałka). B – obraz w trakcie ucisku głowicą – widoczna zmiana położenia drożnej tętnicy podkolanowej (gwiazdka). Skrzeplina w świetle żyły podkolanowej uniemożliwia zaciśnięcie naczyń (strzałka)

W przypadku gdy zostanie wykonana ultrasonografia całej kończyny dolnej, w której stwierdzono obecność zakrzepów w proksymalnym odcinku żylnym, należy rozpocząć terapię VTE.

*Choć dane dotyczące bezpieczeństwa zakrzepowo-zatorowego OC po uprzednim epizodzie VTE nie są do końca jednoznaczne, autorzy są zdania, aby nie kontynuować dłużej tej samej metody antykoncepcyjnej, lecz zmienić ją na np. POP lub IUD.*

Jeśli zaś stwierdzono izolowaną zakrzepicę żył łydki, leczenie świeżo rozpoznanej VTE, przed seryjnym powtarzaniem USG (w celu wykluczenia proksymalnej propagacji procesu), należy preferować jedynie u pacjentek z wysokim ryzykiem VTE oraz gdy istnieje wysokie ryzyko progresji lub VTE z ciężkimi objawami (ryc. 2).

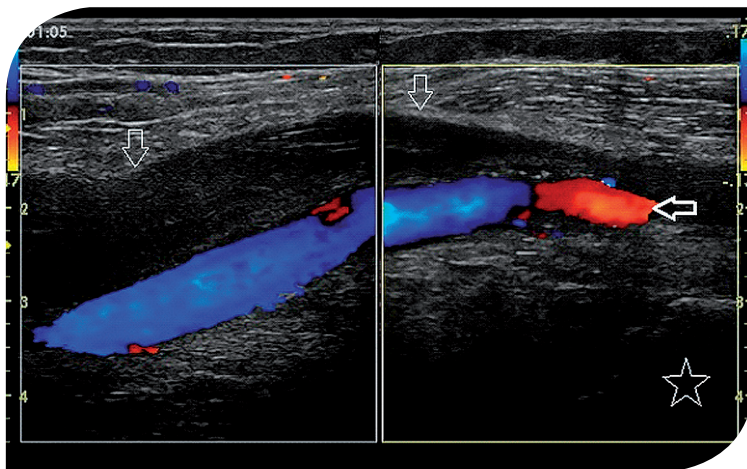
W opisywanym przypadku zakrzepicę wykryto w lewej żyłę podkolanowej (ryc. 3 i 4).

## LECZENIE

W omawianym przypadku 40-latką, u której zdiagnozowano w trakcie stosowania OC zakrzepicę żył głębokich, zastosowano typową terapię – włączono lecznicze dawki heparyn drobnocząsteczkowych, uzyskując w krótkim czasie *restitutio ad integrum*. Dostępne preparaty heparyn drobnocząsteczkowych obejmują: nadroparynę, dalteparynę i enoksaparynę, do stosowania w dawkach leczniczych przez kilka miesięcy.

## CZY MOŻNA WŁĄCZYĆ OC U PACJENTKI Z PRZEBYTYM VTE?

We francuskim badaniu z roku 2011 do znaczących czynników ryzyka nawrotowej VTE zaliczono przede wszystkim ponowne włączenie OC (HR = 8,2), a także zespół antyfosfolipidowy (HR = 4,1), niedobór białka C lub mutację G20210A czynnika II (protrombiny) (HR = 2,7). Antykoncepcja złożona z samych progestagenów (progestogen only pill – POP), obecność czynnika V Leiden oraz przebyte VTE, będącej następstwem zabiegu chirurgicznego, nie zwiększały ryzyka nawrotu (HR wynosiło odpowiednio: 1,3; 1,3 i 1,0). W badaniu tym łączna częstość nawrotów VTE po roku obserwacji wynosiła 5,1%, po 5 latach wzrosła zaś do 14,2% [7]. Natomiast z tegorocznego (2013 r.) badania francuskiego, pochodzącego z innego ośrodka (Brest vs. Clermont-Ferrand) wynika, że częstości nawrotów VTE u kobiet stosujących i niestosujących OC nie różnią się znacząco od siebie i wynoszą odpowiednio:



**Rycina 4.** Skrzeplina lewej żyły podkolanowej – przekrój podłużny przez naczynie. Obraz USG-CD skrzepliny w żyłę podkolanowej (przekrój podłużny). Położnie drożnej tętnicy podkolanowej oznaczono grubszą strzałką. Powierzchniowo widoczna hipoechogeniczna struktura odpowiadająca skrzeplinie (cienkie strzałki). Gwiazdką oznaczono echo kości piszczelowej

17,9/1000 kobiet/rok (95%CI = 9,6–33,2) i 17,6/1000 kobiet/rok (95%CI = 6,6–47);  $p = 0,59$ . Co więcej, ryzyko nawrotowej VTE w ciągu okresu obserwacji wynoszącego średnio 66 miesięcy (od 33 do 103 mies.) oceniono jako niskie w obu grupach [8].

Choć dane dotyczące bezpieczeństwa zakrzepowo-zatorowego OC po uprzednim epizo-

dzie VTE nie są do końca jednoznaczne, autorzy są zdania, aby nie kontynuować dłużej tej samej metody antykoncepcyjnej, lecz zmienić ją na np. POP lub IUD. W przypadku gdy pacjentka obstaje przy dalszym stosowaniu OC, należy zalecić preparaty niskodawkowe (20 mcg EE) z drugą generacją progestagenów (przez jak najkrótszy czas). ■

## PIŚMIENNICTWO

1. Bloemenkamp K.W., Helmerhorst F.M., Rosendaal F.R. i wsp. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 1024–1027.
2. Gerstman B.B., Piper J.M., Tomita D.K. i wsp. Oral contraceptive dose and the risk of venous thromboembolic disease. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 133: 32–37.
3. Peragallo Urrutia R., Coeytaux R.R., McBroom A.J. i wsp. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122: 380–389.
4. Rott H. Contraception, venous thrombosis and biological plausibility. *Minerva Med.* 2013; 104: 161–167.
5. Bird S.T., Delaney J.A., Etminan M. i wsp. Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol? *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 1059–1068.
6. Johnson S.A., Stevens S.M., Woller S.C. i wsp. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 438–445.
7. Vaillant-Roussel H., Ouchchane L., Dauphin C. Risk factors for recurrence of venous thromboembolism associated with the use of oral contraceptives. *Contraception* 2011; 84: e23–30.
8. Le Moigne E., Delluc A., Tromeur C. i wsp. Risk of recurrent venous thromboembolism among young women after a first event while exposed to combined oral contraception versus not exposed to: A cohort study. *Thromb. Res.* 2013 [Epub ahead of print].