

Trombóza a hormonální antikoncepce u mladistvých dívek

MUDr. Ivana Hadačová

Oddělení klinické hematologie FN Motol Praha

Doporučení k minimalizaci rizika tromboembolické nemoci u žen užívajících hormonální antikoncepci jsou dobře známa. Začátkem roku 2010 inicioval výbor ČPS dotazníkovou akci s cílem získat informace o dívkách, u kterých vznikla tromboembolická nemoc v době užívání hormonální antikoncepce. Výsledkem zpracovaných údajů je navržené doporučení strukturované anamnézy, která by měla být součástí preventivní prohlídky ve třinácti letech.

Klíčová slova: hormonální antikoncepce, tromboembolická nemoc, trombofilní dispozice.

Thrombosis and oral contraceptives in young girls

Recommendations to minimize the risk of thromboembolic disease in women using hormonal contraceptives are well known. The beginning of the year 2010, the Committee of Czech Paediatric Society initiated the questionnaire survey a view to obtaining information about the girls, in which the disease broke out at the time of the use of oral contraceptives. The result of the processed data is the proposed recommendation a structured history, which should be part of preventive examination in thirteen years.

Key words: oral contraceptives, venous thromboembolic disease, thrombophilic tendencies.

Pediatr. praxi 2012; 13(4): 225–226

Úvod

Incidence venózního tromboembolizmu (VTE) v populaci se udává 1/1 000. U dětí je ve srovnání s dospělými výrazně nižší, podle údajů kanadského registru z roku 1994 se v obecné dětské populaci odhaduje na 0,07/10 000. Pro VTE je rizikové novorozenecké období a pak období dospívání. Z hlediska etiologie je VTE multifaktoriální onemocnění. Na jejím vzniku se podílí faktory vrozené i získané (tabulka 1). Zatímco u malých dětí je trombóza téměř vždy sekundární (nejčastěji v souvislosti se zavedeným centrálním žilním katétre), u dospívajících se setkáváme i s tzv. idiopatickou trombózou, tedy vzniklou náhle, bez patrného vyvolávajícího momentu. Trombóza u dospívajících dívek může vzniknout v době, kdy užívají hormonální antikoncepci, ta je pak často nesprávně uváděna jako jediný etiologický faktor trombózy.

Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc

Z hlediska účinku na srážení krve je nutné odlišit hormonální antikoncepci kombinovanou (COC) a hormonální antikoncepci obsahující jen progesterin. COC obsahuje syntetický estrogen (ethinylestradiol – EED) a progesterin. Progesteriny byly původně klasifikovány podle doby jejich uvedení do praxe na první, druhou a třetí generaci. Tato klasifikace je postupně nahrazována klasifikací podle biologické aktivity preparátu – podle cyklicity, obsahu estrogenu a typu progesterinu (1). Trombóza byla dávána do souvislosti s obsahem estrogenu, proto byl jeho obsah postupně snižován. Při snížení EED na 50 µg docházelo u uživatelky ke sníženému výskytu trombóz. Při dalším snížení

už tento trend pozorován nebyl. Trombogenicita souvisí i s progesterinovou složkou. Přes odlišné výsledky několika prací platí, že preparáty obsahující progesterin III. generace (desogestrel, gestoden) zvyšují riziko trombózy 1,5–2x více než preparáty s progesterinem II. generace (levonorgestrel) (2–5). Riziko trombózy se zvyšuje při přítomnosti dalších získaných a vrozených faktorů. Z vrozených je toto riziko nejlépe prostudováno u těch, které jsou v populaci četné – u mutace protrombinové, a zejména Leidenské. Uvádí se, že nosička Leidenské mutace v heterozygotní formě má při užívání COC 20–35x vyšší riziko trombózy než žena bez této mutace a bez COC (2, 5). Kromě výše zmíněných hrají při rozvoji trombózy roli i individuální citlivost a délka užívání hormonální antikoncepce. Přes všechny tyto skutečnosti je třeba vědět, že hormonální antikoncepce je jedním z účinných prostředků ochrany před těhotenstvím a neplánované těho-

tenství u mladistvé dívky s sebou nese významná rizika zdravotní i sociální.

Dotazníková akce ČPS JEP

V souvislosti se zprávami o závažných formách VTE u mladistvých dívek iniciovala Česká pediatrická společnost (ČPS) dotazníkovou akci. Dotazník byl zaměřen na informace o typu trombózy a okolnostech jejího vzniku, na údaje o rodinné a osobní anamnéze, vrozených a získaných rizikových faktorech a o hormonální antikoncepci, kterou pacientka v době vzniku trombózy užívala (indikace, typ a délka užívání).

Výsledky

Ze zpracovaných dotazníků jsme získali soubor 77 dívek ve věku 15–19 let. U 27 dívek prodělala blízký příbuzný (rodiče, sourozenci) ataku VTE, u čtyř z nich to byla VTE v souvislosti s užíváním

Tabulka 1. Rizikové faktory VTE v dětském věku

Vrozené	Získané
FV Leiden (G16 91A)	Centrální žilní katétr
FII (G20210A)	Nádorová onemocnění
Deficit antitrombinu	Úrazy (fraktury, poranění mozku)
Deficit proteinu C	Přítomnost APA
Deficit proteinu S	Cévní malformace, VCC
Hyperhomocysteinemie	Chronická onemocnění se vztahem k VTE
Hyperlipoproteinemie (a)	Septický stav
	Operace, fixace končetiny
	Léky (hormonální kontracepce)
	Obezita
	Kouření

APA – antifosfolipidová protilátka, FII (G20210A) – protrombinová mutace, VCC – vrozené vady srdce

Tabulka 2. Typ hormonální antikoncepce u pacientek s VTE

Nízká dávka estrogenu (EED 30–40 µg)
Jednofázové
Gestagen II. generace 2 III. generace 10
Trojfázové
Gestagen II. generace 6 III. generace 2
Velmi nízká dávka estrogenu (EED 20–30 µg)
Gestagen II. generace 1 III. generace 31
Transdermální kontracepce 3 Cyproteron acetát 17
Extrémně nízká dávka estrogenu (EED pod 20 µg)
Gestagen III. generace 1
Vysoká dávka estrogenu (EED 40–50 µg)
Gestagen II. generace 2

hormonální antikoncepce a u dvou v souvislosti s graviditou. Žádný z těchto příbuzných nebyl do té doby vyšetřen a trombofilní dispozice byla u osmi z nich prokázána až na základě pozitivního nálezu u naší pacientky. Jedenáct dívek mělo onemocnění, které se mohlo na vzniku trombózy podílet – chronická zánětlivá onemocnění, vrozené vady srdce. Šest pacientek je obézních – BMI nad 30. Třicet jedna dívek kouřilo více než 10 cigaret denně, dvě přiznaly nitrožilní aplikaci drog. U 56 dívek byla jediným důvodem nasazení léku kontracepce, u sedmi šlo současně o léčbu nepravidelnosti cyklu. Léčebné důvody uvádělo dalších 14 dívek (regulace cyklu, akné). Nejčastěji byl použit preparát s nízkým obsahem estrogenu a s progestinem III. generace (31 dívek), nebo s progestinem s antiandrogenním účinkem – 17 dívek (tabulka 2). Délka užívání se pohybovala od jednoho do 36 měsíců, v průměru 9 měsíců. Nejčastěji užívaly dívky hormonální antikoncepci 5 měsíců. Trombóza byla nejčastěji lokalizována v žilách dolních končetin, u 42 dívek šlo o trombózu proximální, postihující stehenní a pánevní žíly většinou vlevo (37 dívek). Šestnáct dívek prodělalo distální trombózu, opět častěji vlevo (12 dívek). U čtyř dívek byly postiženy žíly horní končetiny, deset dívek mělo trombózu nitrolebních splavů. U patnácti dívek byla manifestní plicní embolie, u pěti z nich nebyl nalezen její zdroj. Trombofilní dispozici jsme prokázali u 44 (59%) dívek, nejčastěji to byla Leidenská mutace – celkem u 28 dívek (u pěti z nich v homozygotní formě), z dalších to byla protrombinová mutace u čtyř dívek, u třech deficit proteinu S a u jedné těžká pyridoxin rezistentní hyperhomocysteinemie. U čtyř dívek byla prokázána antifosfolipidová protilátka, čtyři dívky měly kombinaci více faktorů (tabulka 3). U 37 dívek

Tabulka 3. Trombofilní dispozice u pacientek s trombózou vzniklou v době užívání hormonální kontracepce

Prokázána 44
FV Leiden 28 (heterozygot 23, homozygot 5) FII G20210A 4 (heterozygot 4) Deficit PS 3 HHC 1 APA 4 Kombinovaná 4 FV Leiden + FII G20210A 1, FV Leiden + Lp(a) 2, FV Leiden + APA 1
Neprokázána 31
Nevyšetřena 2
APA – antifosfolipidová protilátka, HHC – hyperhomocysteinemie, Lp (a) – hyperlipoproteinemie (a), PS – protein S

Tabulka 4. Dotazník strukturované anamnézy

RA
Žilní trombóza/plicní embolie, zejména idiopatická nebo opakovaná nebo v neobvyklé lokalizaci Žilní trombóza/plicní embolie v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce nebo s těhotenstvím Prokázána trombofilní dispozice u příbuzných v první linii (rodiče, sourozenci)
OA
Prokázána ataka VTE Chronická onemocnění/vrozené vývojové vady se vztahem k VTE
RA – rodinná anamnéza, OA – osobní anamnéza

vznikla trombóza v souvislosti s úrazem, cestou autem nebo autobusem přes noc bez přestávky nebo s nadměrnou sportovní zátěží, u trombózy nitrolebních splavů to byl často horečnatý infek. U sedmi dívek jsme prokázali další rizikový faktor – May Thurnerův sy (komprese pánevních žil) nebo syndrom horní hrudní apertury. U 33 dívek se nepodařilo žádný vyvolávající faktor prokázat.

Závěr

Užívání hormonální antikoncepce je významným rizikovým faktorem při vzniku VTE u predisponovaných mladistvých dívek. Postup při preskripci hormonální antikoncepce byl opakovaně popsán v domácích i zahraničních publikacích (1, 2, 5). Důraz je kladen zejména na pečlivě odebranou rodinnou a osobní anamnézu. Dle informací gynekologů i z našich vlastních zkušeností je ale právě získání anamnestických údajů od dívky v době, kdy přijde do ordinace gynekologa, obtížné. Dívka často ví o svých chorobách málo a o nemocech svých příbuzných ještě méně. Je proto důležité, aby se do diskuze o antikoncepci zapojit pediatr už před zahájením sexuálního života dospívajících dívek. Z toho důvodu navrhuje se zařadit dotazník strukturované anamnézy jako součást preventivní prohlídky ve 13 letech (tabulka 4). Pacientka s pozitivní anamnézou VTE (rodinnou, a zejména osobní) by měla projít ambulancí hematologa. Hematolog zajistí indikovaná vyšetření, informuje pacientku o výsledku a při pozitivním nálezu o riziku s ním spojeném a s režimovým opatřením. Vyplněný dotazník a případně výsledek a doporučení z hematologického vyšetření by měl být gynekologovi

vodítkem při doporučení vhodné formy kontracepce a praktickému dětskému lékaři informací o tom, že u něj registrovaná pacientka hormonální antikoncepci užívá.

Hormonální antikoncepce je jen jedním z možných rizikových faktorů vzniku trombózy, povinností lékaře je na tato rizika upozornit, svůj díl zodpovědnosti ale musí vždy nést pacientka sama.

Práce byla podpořena VZ FNM projekt č. 6401.

Literatura

1. Rimsza ME. Counseling the adolescent about contraception. *Pediatrics in Review*, 2003; 24: 162–170.
2. Dulíček P, Kalousek I. Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc na konci tisíciletí. *Plánování rodiny reprodukční zdraví*, 2000; 3: 60–63.
3. Vandenbroucke JP, Roseng J, Bloemenkamp KWM. Oral contraceptives and risk of venous thrombosis. *NEJM*, 2001; 344: 1527–1535.
4. Savelli SL, Kerlin BA, Springer MA, et al. Recommendations for screening for thrombophilic tendencies in teenage females prior to contraceptive initiation. *J Pediatr Adolesc Gynekol*, 2006; 19: 313–316.
5. Dulíček P, Kalousek I, Malý J. Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc – jak je to ve skutečnosti. www.prakticka-medicina.cz.

Článek doručen redakci: 24. 4. 2012

Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2012

MUDr. Ivana Hadačová

OKH FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol
ivana.hadacova@fnmotol.cz