

# HORMONINĖS KONTRACEPCIJOS ĮTAKA PROKREACIJAI IR PLAUČIŲ ARTERIJOS TROMBINEI EMBOLIJAI

DANIELIUS SERAPINAS<sup>1,2</sup>, RENATA AMBULTIENĖ<sup>1</sup>, DIANA BARKAUSKIENĖ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinika,

<sup>2</sup>Vytauto Didžiojo universitetas

**Raktažodžiai:** *hormoninė kontracepcija, prokrepcija, plaučių arterijos trombinė embolija, rizikos veiksniai.*

## Santrauka

*Hormoninės kontracepcijos vartojimas – aktuali, plačiai diskutuojama problema. Kaip rodo medicininė praktika, jos poveikis nėra fiziologinis moters organizmui. Be pageidaujamo – apsaugos nuo nėštumo poveikio, gali atsirasti ir kitų, žalingai veikiančių moters sveikatą įvairaus pobūdžio poveikių. Jų vartojimas yra vienas iš neabejotinų plaučių arterijos trombinės embolijos, insulto, gimdos kaklelio vėžio rizikos veiksnių. Nauji moksliniai tyrimai parodė, kad hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys, pasirinkdamos vyrą, mažiau kreipia dėmesį į vyrų veido simetriškumą bei kitus požymius, sąlygojančius vyro genetinę kokybę ir genetinį skirtingumą nuo jos pačios, o tai turi įtakos poros santykių stabilumui ir kokybei. Straipsnyje taip pat nagrinėjami hormoninių kontraceptikų veikimo mechanizmai, poveikis vaisingumui, mutageniškumą sąlygojantys mechanizmai bei aprašytas klinikinis atvejis moters, kuriai išsivystė plaučių arterijos trombinė embolija hormoninių kontraceptikų įtakoje.*

## ĮVADAS

Pasaulyje hormoninė kontracepcija vartojama daugiau kaip pusė amžiaus, tačiau jos vartojimas, viena vertus, neišsprendė krizinių nėštumų problemos, kita vertus, parodė, kad šių priemonių poveikis nėra fiziologinis moters organizmui.

Dalis žmonių žino apie hormoninių kontraceptikų galimus šalutinius poveikius, dėl to neretai vengia vartoti šias priemones, tačiau ne visi turi vienodą išsilavinimą bei žinias, todėl informacijos pateikimas apie hormoninių kontraceptikų veikimo mechanizmus, teorinio ir praktinio efektyvumo skirtumus bei poveikį moters organizmui yra svarbus.

Hormoninės kontracepcijos istorija prasidėjo 1927 metais, kai Austrijos fiziologas Liudvikas Haberlandtas,

bendradarbiaudamas su Vengrijos farmacijos kompanija *Gedeon Richter Ltd*, pasiūlė „hormoninei sterilizacijai“ naudoti preparatą *infecundin*, pagamintą iš natūralaus kiaušidžių geltonkūnio ekstrakto. Nuo tada ir suklestėjo kontracepcijos era – pasaulyje ją savanoriškai vartoja apie 100 milijonų vaisingo amžiaus moterų [1].

Pateikiama klasikinė bei pati naujausia mokslinė medžiaga yra ypač svarbi jauniems žmonėms, nes už savo sveikatos išsaugojimą visų pirma esame atsakingi patys.

Tekste vartojamas terminas hormoniniai kontraceptikai apima visų formų hormonines kontracepcijos priemones: sudėtines geriamąsias tabletes, poodinius implantus, ant odos klijuojamą pleistrą, į makštį įvedamą žiedą bei spiralę, padengtą hormonais. Visų šių formų pagrindinis veikimo mechanizmas yra tas pats, skiriasi kontraceptikų patekimo į organizmą forma, o su tuo susijęs ir įvairus nepageidaujamų reakcijų dažnis.

**Darbo tikslas:** apžvelgti mokslinės literatūros duomenis apie hormoninių kontraceptikų įtaką prokreacijai bei organizmo fiziologijai, taip pat pristatyti aktualų klinikinį atvejį.

## TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

Tyrimo metu nagrinėti moksliniai straipsniai apie hormoninių kontraceptikų veikimą. Nagrinėjamas klinikinis atvejis moters, kuriai išsivystė plaučių arterijos trombinė embolija hormoninių kontraceptikų įtakoje. 43 metų moteris L.P. dėl stipraus dusulio fizinio krūvio metu, gausaus prakaitavimo, didelio bendro silpnumo, besitęsiančio 2 savaites, įtariant pneumoniją, stacionarizuota į Alytaus apskrities Kudirkos ligoninę. Atliktuose tyrimuose duomenų dėl pneumonijos nepakako, todėl įtariant, kad dusulį galbūt sąlygoja plaučių arterijos trombinė embolija, atliktas D-dimerų tyrimas, jis buvo normos ribose (1,06 mcg/ml), ir dvimatės širdies echoskopijos tyrimas, kur stebėtas padidėjęs spaudimas plaučių arterijoje iki 86 mmHg bei ryški dešinės širdies dalių perkrova, dėl ko tolimesniam ištyrimui perkelta į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMU KL) Pulmonologijos ir alergologijos skyrių.

### Hormoninių kontraceptikų veikimo mechanizmas.

Palaikydami pastovią hormonų progesterono bei estrogenų koncentraciją kraujyje, hormoniniai kontraceptikai slopina gonadotropinius hormonus atpalaiduojantį hormoną (GnRH) pagumburyje (hipotalame), taip blokuodami pasmegeninės liaukos (hipofizės) folikulą stimuliuojančio (FSH) ir liuteinizuojančio hormono (LH) gamybą. Kadangi FSH stimuliuoja kiaušialąsčių folikulų brendimą, o LH paskatina brandžios kiaušialąstės išsilaisvinimą iš folikulo – ovuliaciją, šių hormonų stoka sąlygoja kiaušidžių funkcinį neaktyvumą ir slopina kiaušialąstės išsilaisvinimą: 95-98 proc. ciklų neįvyksta ovuliacija. Neįvykus ovuliacijai, neįmanomas apvaisinimas. Ilgalaiskis hormoninių kontraceptikų vartojimas slopina kiaušidžių veiklą. Folikulai beveik nesivysto, nesusidaro geltonkūnių, nebūna kitų normaliai ovuliacijai būdingų pokyčių. Kiaušidės dažniausiai sumažėja (net jei iki tol buvo padidėjusios) [2]. Verta įsiminti, kad šį kontraceptinį efektą tabletės pasiekia veikdamos tiesiogiai ne pačias kiaušides, o smegenis. Mokslininkai, tirdami magnetinio rezonanso tomografu (MRT), nustatė, kad moterims, kurios vartoja hormoninius kontraceptikus, netgi vyksta smegenų struktūriniai ir funkciniai pokyčiai [3]. Hipotalamo – hipofizės – kiaušidžių ašies aktyvacijos laikotarpiu, tai yra tais intervalais, kai hormoniniai kontraceptikai neįvartojami, vyksta praeinantys mikrostruktūrų ir medžiagų apykaitos pokyčiai moterų hipotalame [3].

Kita vertus, hormoniniai kontraceptikai tirština gimdos kaklelio gleives, o tai apsunkina spermatozoidų kelionę, trikdo kiaušintakių judesius, sukelia gimdos gleivinės pokyčių. Todėl, net jei ovuliacija įvyksta, apvaisinta kiaušialąstė negali įsitvirtinti gimdoje. Nors kontracepcija yra lotynų kilmės žodis: anti (arba *kontra*) – prieš ir *conceptio* – apvaisinimas arba pradėjimas, tačiau kontracepcijos pavadinimu ne visada tiksliai atitinka žodžio prasmę, nes vartojamos kontracepcinės tabletės gali veikti ne prieš pastojimą, bet po pastojimo, t.y. sunaikinti jau pradėtą gyvybę.

Hormoniniai kontraceptikai palaiko mėnesinių ciklą toje pačioje vėlyvojoje (liuteininėje fazėje) nepertraukiamai. Šie hormoniniai pokyčiai ne tik užslopina ovuliaciją, bet ir „pamėgdžioja“ nėštumą, nes būtent nėštumo metu dominuoja pastovus progesteroninis fonas. Organizmui tai nėra fiziologinė būseną ir turi poveikį ne tik fiziologiniams (skysčio kaupimasis ir svorio didėjimas) [2], bet ir psichologiniams procesams (nuotaikų kaita), vykstantiems moters organizme [2,3].

Hormoninių kontraceptikų veikimo mechanizmas molekuliniam lygmenyje. Ląstelės branduolyje yra DNR

(dezoksiribonukleino rūgštis), kurioje saugoma genetinė informacija. Pagal DNR sintezuojama rNR, o pagal ją (ribosomose) – baltymai, kurie naudojami audinių, organų ir viso kūno statybai. Baltymai sintezuojami iš aminorūgščių, kurias atneša tNR. Estrogenai, kaip ir kiti steroidiniai hormonai, patenka pro ląstelės membraną, prisijungia prie receptorių citoplazmoje, nunešami į branduolį, kur, prisijungę prie specifinės DNR, skatina transportinės ribonukleino rūgšties (tNR) ir informacinės ribonukleino rūgšties (rNR) sintezę. rNR vėliau nukeliauja į ribosomas, kur pagal ją sintezuojami baltymai (fermentai, struktūriniai baltymai ir receptoriai). Taigi tiesioginiai hormoninių kontraceptikų taikiniai yra genai, su tuo susijusios ir kai kurios jų reakcijos.

### Hormoninių kontraceptikų poveikis vaisingumui.

Po hormoninių kontraceptikų vartojimo neretai vaisingumas atsistato greitai, o kartais pastojimas įvyksta dar hormoninių kontraceptikų vartojimo metu. Baigus vartoti hormoninius kontraceptikus, daugumai moterų mėnesinių ciklai sunormalėja greitai. Tačiau daliai moterų nors iki hormoninių kontraceptikų buvo reguliarūs mėnesinių ciklai, po jų vartojimo tampa visiškai nereguliarūs. Viena vertus, maždaug 75 proc. moterų ovuliacija įvyksta pirmojo ciklo metu [2], kita vertus, mokslinėje literatūroje pateikiami duomenys, kad moters, kurios yra vartojusios kontraceptikus, gali pastoti sunkiau nei niekada neįvartojusios. *Bracken MB* su bendraautoriais pastebėjo, kad moters po hormoninių kontraceptikų vartojimo pastoja po 5,88 ciklo (95% CI 5,38- 6,38), o neįvartojusios – po 3,64 ciklo (95% CI 3,49- 3,79). Šie skirtumai rodo, kad hormoninius kontraceptikus vartojusiosios pastoja maždaug dvigubai vėliau. Tai ypač aktualu moterims, kurios turi genetinę susilpnintą ovuliacinės funkcijos polinkį [4]. Kitas tyrimas buvo publikuotas prestižiniame *JAMA* žurnale: ištyrus 3214 netekėjusių moterų nustatyta, kad iš planuojančių nėštumą moterų 13 ir daugiau mėnesių nepastėjo 24,8 proc. praeityje vartojusių hormoninius kontraceptikus, kai iš neįvartojusiųjų tablečių toks pat ilgas nepastojimo laikotarpis pasitaikė tik 10,6% [5]. Tačiau duomenys apie vaisingumo atsistatymą po hormoninių kontraceptikų vartojimo nėra vienareikšmiai. Tyrimai publikuoti žurnale *Fertility and Sterility* pateikia išvadas, kad po vartotų hormoninių kontraceptikų pastojimo tikimybė 12 mėnesių laikotarpiu yra 72-94 proc. ir panaši kaip ir po gimdos spiralės naudojimo (71-92 proc.), prezervatyvų (91 proc.) ir natūralaus šeimos planavimo (92 proc) [6]. Svarbius duomenis pateikia studija, tyrusi 69 pacientės su antrine amenorėja (mėnesinių išnykimas, kai praeityje jos yra buvusios), trukusią daugiau nei 12 mėnesių, kuri

buvo sukelta hormoninių kontraceptikų vartojimo. Suprantama, pacientėms nesant mėnesinių, jos negalėjo pastoti. Iš šių moterų tik 19 minėjo, kad prieš vartojant hormoninius kontraceptikus jų mėnesinių ciklai nebuvo reguliarūs. Nežiūrint nevaisingumo ir amenorėjos gydymo 25 pacientėms mėnesinės nebeatsistatė [7].

Hormoninių kontraceptikų poveikis vėlesniam vaisingumui susijęs ne tik su ovuliacijos slopinimu, tačiau ir su jų poveikiu organizmo imlumui infekcijoms. Kontraceptinės tabletės sudaro ypač palankias sąlygas chlamidijų užkratui: šia infekcija po kontraceptikų sušergama net 70% dažniau [8]. Tarp chlamidijų infekcijos ir negimdinio nėštumo yra vienareikšmis ryšys. Todėl geriančioms šias tabletes negimdinio nėštumo pavojus didesnis. Išplitusi chlamidijų infekcija sukelia kiaušintakių ir kiaušidžių uždegimus. Dėl negimdinio nėštumo ir infekcinių komplikacijų, suprantama, prarandamas neretai ir vaisingumas. Be to, kontraceptiniai hormonai, būdami steroidiniais, veikia panašiai kaip kortizonas: mažina imunologinę organizmo reakciją, jautrumą. Tačiau uždegimo nestabdo, ir moterys dėl to laiku nesikreipia į gydytoją ir ilgai nesigydo [8]. Dėl infekcijos dažnėja persileidimai ir prieššlaikiniai gimdymai.

Hormoninių kontraceptikų poveikis po to sekančiam nevaisingumui ypač reikšmingas toms moterims, kurios turi genetinį polinkį į ovuliacijos sutrikimus bei nevaisingumą [9].

**Hormoninių kontraceptikų poveikis prokreacinei elgsenai.** Hormoninių kontraceptikų vartotojos turi pastoviai vienodą estrogenų ir progesteronų kiekį, kas „pamėgdžioja“ hormoninę būseną, kuri būna nėštumo metu. Naujausi tyrimai parodė, kad šis natūralių hormoninių svyravimų moters ciklo metu nebuvimas gali paveikti netgi vyro pasirinkimą. Mokslininkai nustatė, kad moteris, kurių cikle vyksta įprastiniai hormoniniai svyravimai ir ovuliacija, rinkdamosi vyrą artimiems santykiams, pasirenka atsižvelgiant į specifinius veido, balso ir charakterio bruožus [10]. Pasirodo, tai sąmoningai padeda pasirinkti genetiškai tinkamiausią būsimo vaiko tėvą, kuris savo genų rinkiniu labiau skirtųsi nuo jos pačios. O tai, kad nauja gyvybė iš abiejų tėvų gauna kuo skirtingesnius genus, sąlygoja geresnę vaiko sveikatą, stipresnę imunitetą bei mažesnę paveldimų ligų riziką. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad hormoninius kontraceptikus vartojusių moterų vaikų genetinis rinkinys labiau homozigotinis (turintis identiškus genus porinėse chromosomose), o tai gali sąlygoti imuninės sistemos sutrikimus, silpnesnę sveikatą ar net mažesnę patrauklumą [11]. Gyvūnų pasaulyje jau pastebėta, kad poruojantis gyvūnams, turintiems labiau homozigotinį rinkinį, yra

didesnis polinkis savaiminiams persileidimams [12]. Tokių tyrimų su žmonėmis nėra atlikta. Tačiau genetinio skirtingumo reikšmę būsimų vaikų sveikatai patvirtina tai, kad esant panašioms tėvų genams (giminių santuokos atveju), paveldimų autosominiu recesyviniu būdu ligų tikimybė būna didesnė.

Ovuliaciją patiriančios moterys, pačios negalėdamos paaiškinti kodėl, dažniau renkasi vyrus, kurie turi didesnę vyriško lytinio hormono testosterono kiekį kraujyje. Tai vėlgi susiję su sąmoningu noru turėti sveikus vaikus. Jau yra nustatyta, kad didesnis testosterono kiekis, pasižymėdamas imunosupresiniu (imunitetą slopinančiu) poveikiu, yra suaugusio vyro genetinės kokybės indikatorius. Tai rodo, kad šis asmuo turi aukštą genetinį atsparumą prieš įvairius infekcinius veiksnius [13]. Hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys, pasirinkdamos vyrą mažiau kreipia dėmesio į vyrų veido simetriškumą, kuris, manoma, yra fenotipo ir genotipo kokybės požymis, balso ypatumus ir kitus požymius, sąlygojančius vyro genetinę kokybę ir genetinį skirtingumą nuo jos pačios [14]. Taip pat šios moterys netenka didesnio natūralaus patrauklumo vyrams, kuris patiriamas esant natūraliems (ovuliaciniams) ciklams [14].

Esant normaliems ciklams moterys teikia pirmenybę vyrams, turintiems skirtingesnį nei jų pačių - pagrindinį audinių tapatumo kompleksą MHC (angl. *Main histocompatibility complex*). MHC yra tam tikri imunologiniai žymenys žmogaus ląstelių (ypatingai daug jų turi leukocitai) paviršiuje, kurie išryškina kiekvieno žmogaus individualumą ir genetinį skirtingumą, be to, jų dėka imuninė sistema nuosavus audinius atpažįsta kaip savus ir prieš juos nekovoja. Hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims patrauklesni vyrai, netgi jų kvapas, kurie turi MHC, panašų į jų pačių, tai reiškia, jos eliminuoja adaptatyvų naudingo genetinio skirtingumo pasirinkimą [15]. Taip pat pastebėta, kad esant moterų ir jų vyrų panašiam MHC, moterys labiau linkusios būti neištikimos savo vyrui, o tai savo ruožtu mažina poros santykių patvarumą [16]. Be to, pasirinkusi vyrą vartodama hormoninius kontraceptikus, vėliau jų vartojimą nutraukus moteris rizikuoja nusivilti savo pasirinkimu bei nutraukti santykius.

Apibendrinus šie tyrimai rodo, kad hormonines tabletes vartojančioms moterims labiau priimtinesni mažiau simetriško veido, su silpniau išreikštais išoriniais vyriškumo požymiais bei su mažiau skirtingu MHC rinkiniu vyrai. Toks pasirinkimas iš dalies susijęs su tablečių sąlygotais hormonų pokyčiais, „pamėgdžiojančiais“ nėštumą.

**Nauji duomenys apie hormoninius kontraceptikus.** Hormoninių kontraceptikų poveikis gali būti ne tik pagei-

daujamas, bei gali atsirasti įvairaus pobūdžio poveikių, kurie veikia moters sveikatą.

*Poveikis smegenų kraujotakai.* Vartojant hormoninius kontraceptikus, didžiausias insulto pavojus kyla vyresnėms kai 35 metų moterims. Nustojus vartoti hormoninius kontraceptikus, po kiek laiko ši grėsmė pasidaro tokia, kaip buvo anksčiau. Kraujavimo po voratinkliniu dangalu tikimybė išlieka didesnė ir nebevartojant hormoninių kontraceptikų [2]. Netiesiogiai infarkto riziką gali didinti ir tai, kad hormoniniai kontraceptikai kiek padidina arterinį kraujospūdį, didindami renino bei adrenerginės sistemos aktyvumą plazmoje [18].

Pastarųjų metų medicininiai tyrimai apibendrinę tyrimus apie įvairių veiksnių įtaką insulto atsiradimui ir pateikė įrodymais pagrįstas išvadas, kad hormoniniai kontraceptikai didina insulto riziką 2 – 3 kartus [20]. Palyginimui galima paminėti, kad rūkymas insulto riziką didina 3,5 kartų, o padidėjęs kraujospūdis beveik 10 kartų [20]. Moterys, kurios serga migrena ir vartoja hormoninius kontraceptikus, turi beveik 9 kartus padidintą riziką sirgti išeminiu insultu [21]. Kai kurioms hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims atsiranda depresija, dėl kurios tenka nutraukti jų vartojimą. Tai sąlygojantis mechanizmas gali būti susijęs su hormoninių kontraceptikų trikdančiu poveikiu amino rūgšties - triptofano apykaitai smegenyse [22, 23].

*Poveikis plaučių arterijos trombinės embolijos rizikai.* Kontracepcinių preparatų vartojimas yra vienas iš neabejotinų plaučių arterijos trombinės embolijos (PATE) rizikos veiksnių. Moterims, kurios vartoja sudėtinius kontracepcinius vaistus (į kurių sudėtį įeina estrogenas ir progesterogenas), rizika susirgti venų tromboembolija padidėja nuo dviejų iki aštuonių kartų, priklausomai nuo į kontraceptikų sudėtį įeinančio estrogeno kiekio ir progesterogeno tipo [25]. Vienos iš didesnių klinikinių studijų (MEGA studija, kurios rezultatai paskelbti *Hylckama Vlieg* su bendraautorais), tyrusių 18-50 metų moteris, vartojančias kontraceptikus (n = 1524), duomenimis, PATE rizika ypač padidėja moterims, kurios vartoja dezogestrelį, drozpirenono ir ciproterono acetato turinčius kontraceptikus [24, 27]. PATE rizika lyginant su šių preparatų nevartojančiomis moterimis padidėja atitinkamai 7,1, 6,1 ir 5,6 karto. Kiek mažesnė PATE rizika moterims, kurios vartoja levonorgestrelį turinčius kontraceptikus (2 : 1,6). Ši studija taip pat parodė ir plaučių arterijos trombinės embolijos priklausomybę nuo geriamųjų kontraceptikų vartojimo trukmės. PATE rizika didesnė per pirmus tris mėnesius nuo kontraceptikų vartojimo pradžios, vėliau šiek tiek sumažėja, o vartojant ilgiau nei 12 mėn vėl ženkliai padidėja (vartojant kontraceptikus

daugiau nei 60 mėn, rizika išauga penkis kartus). Taip pat nustatyta PATE rizikos priklausomybė nuo estrogeno kiekio. Neabejotinai PATE rizika mažėja, mažėjant estrogeno kiekiui. Tačiau mažesnės nei 30 µg estrogeno dozės vaidmuo tromboembolijų išsivystymui dar nėra visai aiškus [24, 26].

Pasaulyje plačiai tyrinėjami patogeneziniai mechanizmai, sąlygojantys PATE išsivystymą moterims, vartojančioms kontraceptikus. Padidėjusi rizika siejama su pakitusia estrogenų apykaita, koaguliacijos ir fibrinolizės sutrikimais, ypatingai moterims, turinčioms įgimtų krešėjimo sistemos defektų (antitrombino, baltymų C ir S stoka, mutavęs Leideno V faktorius, protrombinas 20210A bei padidėjusia VIIIc faktoriaus koncentracija). Kai kuriuos iš jų, mutavusį Leideno V faktorių, protrombiną 20210A, galime nustatyti šiuolaikiniais genetiniais tyrimais [28].

Geriamieji kontraceptikai didina PATE riziką iki 20- 30 atvejų 100 tūkst.gyventojų per metus [30]. Ši rizika dar labiau padidėja, jei geriamieji kontraceptikai vartojami esant kartu ir kitų venų trombinės embolijos rizikos veiksnių, tokių kaip rūkymas, cukrinis diabetas, hiperlipidemija (būklių, didinančių trombocitų agregaciją) bei esant kitoms gretutinėms ligoms, tokioms kaip arterinė hipertenzija, širdies nepakankamumas, mieloproliferacinės ligos, sisteminė raudonoji vilkligė su antifosfolipidiniu sindromu, lėtinė obstrukcinė plaučių liga. PATE rizika taip pat didėja kontraceptikus vartojančioms vyresnio amžiaus moterims bei nenutraukus kontraceptikų vartojimo prieš planuojamas operacijas (ypač ortopedines) [28, 29].

Atliktos studijos rodo, kad kontracepciniai preparatai yra neabejotinai susiję su padidinta trombinės embolijos rizika, todėl labai svarbu prieš skiriant kontracepcinį preparatą įvertinti naudos ir rizikos santykį, individualiai kiekvienos moters galimus genetinius rizikos veiksnius, gretutines ligas, žalingus įpročius, o nusprendus vartoti geriamuosius kombinuotus kontracepcinius preparatus, rinktis preparatus, turinčius mažą estrogeno kiekį (< 30 µg) derinyje su levonorgestreliu.

#### KLINIKINIS ATVEJIS

43 metų moteris L.P. dėl stipraus dusulio fizinio krūvio metu, gausaus prakaitavimo, didelio bendro silpnumo, besitęsiančio 2 savaites, įtariant pneumoniją, stacionarizuota į Alytaus apskrities Kudirkos ligoninę. Atliktuose tyrimuose duomenų už pneumoniją nepakako, todėl įtariant, kad dusulį galimai sąlygoja plaučių arterijos trombinė embolija, atliktas D-dimerų tyrimas, kuris rastas normos ribose (1,06 mcg/ml) ir dvimatės širdies

echoskopijos tyrimas, kur stebėtas padidėjęs spaudimas plaučių arterijoje iki 86 mmHg bei ryški dešinės širdies dalių perkrova, dėl ko tolimesniam ištyrimui perkelta į LSMU KL Pulmonologijos ir alergologijos skyrių.

*Apžiūra.* T-36,6°C. Bendra pacientės būklė patenkinama, hemodinamika stabili, plaučiuose alsavimas vezikulinis, kairėje apatinėje dalyje nedaug pavienių drėgnų karkalų. Kitos sistemos be patologinių pokyčių.

*Tyrimai.* Bendro kraujo tyrimas be žymesnių pakitimų, biocheminiame kraujo tyrime stebimas padidintas kepenų fermento ALT kiekis – 100 U/l. Pakartotinai atliktame dvimatės širdies echoskopijos tyrime stebėta II° plaučių arterijos hipertenzija, vidutinis spaudimas plaučių arterijoje 43 mmHg. Plaučių arterijos trombinės embolijos diagnozės patvirtinimui atlikta krūtinės ląstos organų kompiuterinė tomograma, kurioje - abipus pagrindinėse plaučių arterijose stebimi pasieniniai trombai, stenozuojantys dešinę pagrindinę arteriją apie 80-90%, įeinantys į apatinę ir pereinantys į vidurinę šaką ir kairėje trombas, stenozuojantis daugiau kaip 50% kairės arterijos.

Ieškant trombų šaltinio atlikta kojų venų echoskopija, tačiau patologijos nestebėta (kraujotaka fiksuojama, kraujagyslės elastingos, kompresijos metu pilnai užsi-spaudžia).

*Gydytojo genetiko konsultacija.* Išliekiant neaiškiai plaučių arterijos trombinės embolijos kilmei, dėl galimo genetinio polinkio į hiperkoaguliaciją, ligonė konsultuota gydytojo genetiko. Tikslinant anamnezę sužinota, jog pacientė 10 mėn. vartojo peroralinius hormoninius kontraceptikus „Diane 35“, kurie galėjo sąlygoti krešumo sistemos suaktyvėjimą bei masyvios plaučių arterijos trombinės embolijos išsivystymą. Atliktas DNR tyrimą dėl II ir V (*Leiden*) krešumo faktoriaus mutacijų (*Leiden* ir II krešumo faktoriaus genuose mutacijų nerasta).

*Gydymas.* Stacionare pacientei taikytas gydymas tiesioginio veikimo antikoagulantais. Išrašant pacientės būklę subjektyviai pagerėjusi, išnykęs dusulys, prakaitavimas. Pacientei rekomenduota tęsti gydymą varfarinu - netiesioginio veikimo antikoagulantu (NVA), dozę koreguojant pagal krešumo rodiklius, t.y. pagal tarptautinį normalizuotą santykį – TNS, kuris gydant NVA turi būti palaikomas 2,0 – 3,0 ribose, o nesant galimybės nustatyti TNS, pagal protrombino aktyvumą (SPA), kuris turi būti palaikomas 15 – 25 proc. ribose. Taip pat rekomenduota ginekologo konsultacija dėl tinkamo kontracepcijos metodo parinkimo.

*Poveikis gimdos kaklelio vėžio rizikai.* Naujausi moksliniai tyrimai parodė, kad ir šiuolaikiniai hormoniniai kontraceptikai didina gimdos kaklelio vėžio riziką

[31]. Tai ypač ryškiai pasireiškia, jei hormoninius kontraceptikus vartoja paauglės. Pastebėta, kad paauglių, vartojančių hormoninius kontraceptikus, gimdos kaklelio liaukinės ląstelės pasidaro labiau imlios žmogaus papilomos virusui, kuris yra vienas rimčiausių gimdos kaklelio vėžio rizikos veiksnių [31].

*Poveikis embriono raidai.* Hormoninių kontraceptikų poveikis embriono raidai yra aktuali problema, kadangi pastojimų vartojant hormoninius kontraceptikus pasitaiko dažniau nei tikėtina [32]. Mažiausias nustatytas pastojimų skaičius rodo, koks procentas vaisingo amžiaus moterų, tiksliai taikančių tam tikrą metodą, pastoja per vienerius metus. Pavyzdžiui, skaičius 1 rodo, kad per vienerius pastoja 1 proc. moterų. Tai objektyvus rodiklis (Perlo indeksas), priklausantis tik nuo paties metodo [2].

Praktinis pastojimų skaičius rodo, koks procentas atsitiktinai parinktų vaisingo amžiaus moterų pastoja per vienerius metus. Tai subjektyvus rodiklis, kuris priklauso ne tik nuo paties metodo, bet ir nuo jį taikančios moters vartojimo klaidų, kurioms atsirasti įtakos turi galimybė ir mokėjimas nuolat taikyti pasirinktą metodą (įskaitant kainą), metodo šalutinis poveikis, taikymo patogumas, užmiršimai ir pan. Nors teorinis pastojimų dažnis vartojant hormoninius kontraceptikus mažas: Perlo indeksas 0,1 – 0,5, tačiau mokslininkai pastebėjo, kad praktinis pastojimų dažnis apie 3 [32]. Pastojusios vartojant hormoninius kontraceptikus moterys dažnai pradžioje net nenujaučia, kad laukiasi ir tęsia kontraceptikų vartojimą.

Hormoniniai kontraceptikai, pagal FDA (JAV maisto ir vaistų kontrolės administraciją) [33] priklauso D ir X teratogeniškumo kategorijai. Jau įrodyta, jei moteris pastoja vartodama hormoninius kontraceptikus ir vaisius yra vyriškos lyties, tai brandžiam amžiuje šie vyrai turi didesnę tikimybę sirgti sėklidžių vėžiu [34].

Anksčiau kai kurie gydytojai mėgindavo sulaikyti gresiantį ankstyvą persileidimą progesteronais, nes manyta, kad jie gali padėti vystytis nėštumui. Dabar nustatyta, jog dažniausia ankstyvo persileidimo priežastis – embriono defektai. Kai gresiančiam persileidimui sulaikyti skiriama progesteronų, 20 proc. moterų jis vis tiek įvyksta. Kai progesteronų neskiriama, 80 proc. nėštumų tęsiasi toliau. Atsižvelgiant į šiuos duomenis, gresiantį persileidimą mėginti sulaikyti progesteronais, prieš tai neištyrus progesterono koncentracijos kraujyje, nerekomenduojama [2].

Hormoninių kontraceptikų įtaka įgimtoms anomalijoms nėra vienareikšmė ir tyrimai šia tema gana prieštaringi. PSO 1990 metais yra paskelbusi, kad hormoniniai

kontraceptikai, pastojus jų vartojimo metu, nedidina įgimtų ligų rizikos, tačiau tyrimas analizavo daugiausia kelių rūšių ligas: įgimtus galūnių ir širdies ydų atvejus [35]. Vėliau atlikti tyrimai pateikė ir kitokius rezultatus. Naujausias 2010 metais prestižiniame moksliniame žurnale *Epidemiology* publikuotas tyrimas pateikė metaanalizės duomenis, kad pastojimas hormoninių kontraceptikų vartojimo metu didina embriono įgimtos širdies ydos bei pilvo sienos defekto tikimybę [36].

Mechanizmų, sąlygojančių hormoninių kontraceptikų mutageniškumą, gali būti keletas:

1. Ovuliacijos įvykio laikas yra svarbus atsirandant žinduolių chromosomų skaičiaus sutrikimams.

Užsitęsęs ovuliacijos laikui didėja rizika II redukcinio kūnelio neatsiskyrimui bei polispermijos bloko nesudarymui [37].

2. Nustatyta, kad hormoninis preparatas norgestrelis tiesiogiai veikia genetinę žmogaus ląstelių medžiagą, sukeldamas chromosomų mutacijas [38].

3. Vartojančiųjų hormoninius kontraceptikus kraujyje padaugėja vitamino A, tačiau sumažėja B grupės vitaminų, vitamino C, kalcio, mangano ir cinko. Todėl vartojant hormoninius kontraceptikus dažniau pasireiškia megaloblastinė mažakraujystė dėl B<sub>12</sub> vitamino trūkumo [18]. Vartojančiųjų hormoninius organizme stebimas ypač B6 ir B12 vitaminų kiekio sumažėjimas palyginus su nevartojančiomis (24,2 vs. 32,9 nmol/l, p=0,029; 278 vs. 429 ng/ml, p<0,001) (39).

Planuojanti pastoti moteris turėtų baigti eilinį hormoninių kontraceptikų vartojimo ciklą, po to tam tikrą laiką (daugelis autorių rekomenduoja bent jau 3 mėn., o geriausiai 6 mėn.) saugotis pastojimo kitais būdais ir vartoti folio rūgštį (0,4 mg per dieną) [33].

## IŠVADA

Nagrinėti duomenys rodo, kad požiūris į hormoninę kontracepciją nėra vienareikšmis, todėl pateiktos informacijos supratimas ir įsisavimas ypač jaunimui yra būtinas. Aptariant šeimos planavimą moteris turi būti informuojamas apie galimus šalutinius hormoninių kontraceptikų poveikius.

### Literatūra

1. Prieiga internetu: <http://www.unpopulation.org> .
2. Jankunas R. Hormoninė kontracepcija. Farmacija Kaunas. 2001.
3. Baroncini M et al. Sex steroid hormones-related structural plasticity in the human hypothalamus. *Neuroimage* 2010; 50: 428-33.
4. Bracken MB, et al. Conception delay after oral contraceptive use: the effect of estrogen dose. *Fertil Steril* 1990; 53:21-7.
5. Linn S, et al. Delay in conception for former 'pill' users. *JAMA* 1982; 247: 629-32.
6. Barnhart KT, et al. Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives. *Fertil Steril* 2009; 91:659-63.
7. Shearman RP. Prolonged – secondary amenorrhea after oral contraceptive therapy: Natural and unnatural history. *Lancet* 1971; 7711: 64-66.
8. Šaulauskienė A. Etiniai ir medicininiai kontracepcijos aspektai. *Medicinos teorija ir praktika*. 2001; 28:48-52.
9. Chasan-Taber L, et al. Oral Contraceptives and ovulatory causes of delayed fertility. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 258-265.
10. Alexandra Alvergne A, Lummaa V. Does the contraceptive pill alter mate choice in humans? *Trends Ecol Evol* 2010; 25:171-179.
11. Roberts SC, et al. MHC-assortative facial preferences in humans. *Biol Lett* 2005; 1: 400–403.
12. Beydoun H, Saftlas AF. Association of human leucocyte antigen sharing with recurrent spontaneous abortions. *Tiss Antig* 2005; 65: 123–135.
13. Folstad I, Karter AJ. Parasites, bright males and the immunocompetence handicap. *Am Nat* 1992; 139: 603–622.
14. Feinberg DR, et al. Correlated preferences for men's facial and vocal masculinity. *Evol Hum Behav* 2008; 29: 233–241.
15. Roberts SC, et al. MHC-correlated odour preferences in humans and the use of oral contraceptives. *Proc R Soc Lond B* 2008; 275 : 2715–2722.
16. Garver-Apgar CE, et al. Major histocompatibility complex alleles, sexual responsivity, and unfaithfulness in romantic couples. *Psychol Sci* 2006; 17: 830-835.
17. Bloemenkamp KW et al. Hemostatic effects of oral contraceptives in women who developed deep-vein thrombosis while using oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1998; 80:382-387.
18. Anne Lee. Adverse Drug reactions. Pharmaceutical press. 2001
19. Baillargeon JP, et al. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3863.
20. Chan WS, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164:741-747.
21. Etmann M, et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.
22. Kulkarni J. Depression as a side effect of the contraceptive pill. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6:371-374.
23. Noble RE. Depression in women. *Metabolism* 2005; 54:49-52.
24. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
25. Kemmeren IM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 131-134.
26. Rathbun S. Venous thromboembolism in women. *Vasc. Med* 2008; 13: 255-266.
27. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Scjulz KF. 20 mcg versus >20 mcg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst. Rev* 2005; 2: CD003989.
28. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-habich D. The safety of drospirenone-containing oral contraceptives: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 110: 587-93.
29. Wu O, Robertson L, Langhorne P et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *Thromb. Haemost* 2005; 94:17-25.

29. Miliauskas S, Žemaitis M, Sakalauskas R. Venų tromboembolijos rizikos veiksniai. PIA 2009;1(5): 7-10.

30. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009; 339: b2890.

31. Appleby P. et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer) Lancet 2007;370:1609-1621.

32. Koda-Kimble MA, Young LY. Applied therapeutics. The clinical use of drugs. Lippincott Williams & Wilkins Publishers 1992.

33. Gerald G. Briggs, Roger K., M.D. Freeman, Sumner J., M.D. Yaffe. Drugs In Pregnancy And Lactation: A Reference Guide To Fetal And Neonatal Risk. Elsevier Inc 2008.

34. Storgaard I, Bonde JP, Olsen J. Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure. A review of published epidemiological studies. Reproductive Toxicology 2006; 21: 4-15.

35. Michael B et al. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. Obstetrics & Gynecology 1990; 76:552-557.

36. Waller DK. Use of oral contraceptives in pregnancy and major structural birth defects in offspring. Epidemiology 2010; 21: 232-239.

37. Martknez-Frřas ML, et al. Periconceptional exposure to contraceptive pills and risk for Down syndrome. J Perinatol 2001; 21:288-292.

38. Ahmad ME et.al. Evaluation of genotoxic potential of synthetic progestins-norethindrone and norgestrel in human lymphocytes in vitro. Mutat Res 2001; 494:13-20.

39. Lussana F. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. Thromb Res 2003; 112:37-41.

#### THE ROLE OF HORMONAL CONTRACEPTION FOR PROCREATION AND PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Danielius Serapinas, Renata Ambultienė, Diana Barkauskienė

##### Summary

*Key words: hormonal contraceptives, procreation, pulmonary thromboembolism, risk factors.*

*Millions of women use the hormonal contraceptive worldwide, however hormonal contraceptive use is actual and controversial problem, because it is certainly associated non only with protection against pregnancy, but also with pulmonary thromboembolism, stroke, cervical cancer. New evidence is now emerging that taking the oral contraceptive pill might significantly alter both female and male mate choice by removing the mid-cycle change in preferences. Here, we review support for such conclusions and speculate on the consequences of pill-induced choice of otherwise less-preferred partners for relationship satisfaction, durability and, ultimately, reproductive outcomes. The article analyses the pathophysiological mechanisms of hormonal contraceptives, their influence to fertilization, procreation, mutagenic mechanisms and clinical case about 43 years patient with pulmonary thromboembolism, which determinative factor was use of hormonal contraceptives.*

**Correspondence to: dserapinas@gmail.com**

Gauta 2011-03-31

