

# Hormonální antikoncepce a kardiovaskulární morbidita

---

Petr Křepelka

ÚPMD Praha

Sekce pro antikoncepci a reprodukční zdraví ČGPS ČLS JEP




# Význam antikoncepce u chronicky nemocných žen

- Komorbidity
  - Vysoké riziko komplikací těhotenství a porodu
  - Nižší prevalence uživatelék antikoncepce (Cuang et al. 2009)
  - Podíl žen s komorbiditami v graviditě se zvyšuje
  - Ženy ve věku 20-29 let – CV morbidita 11,9 % (Benjamin et al. 2018)
  - Méně často využívají odborné poradenství
  - Častější nedoporučení antikoncepce ze strany lékařů (Schwarz et al. 2011, Yazdany et al. 2010)
  - Význam kvalifikovaného poradenství (Egan et al. 2022)

# Kardiovaskulární morbidita

- Riziko vlastního onemocnění
- Riziko indikované medikamentózní léčby (ACE inhibitory, Warfarin...)
- Porodnické komplikace (preeklampsie, tromboembolie)
- Kardiomyopatie (ejekční frakce < 30 %) plicní hypertenze-vitální ohrožení (Davis et al. 2021)



# Význam kvalifikovaného poradenství

- Riziko kardiovaskulárních komplikací vlastní gravidity převyšuje kardiovaskulární riziko antikoncepčních metod (Lindley et al. 2021)

# Hormonální antikoncepce a kardiovaskulární morbidita

- Exogenní steroidní hormony (estrogeny, progestiny) – vliv na endotel
- Endotel – vysoká koncentrace receptorů pro steroidní hormony
- Estrogeny
  - pozitivní vliv (zlepšení lipidového a lipoproteinového profilu, stimulace vasodilatace, zvýšení dostupnosti NO) (Haynes et al. 2000)
  - Zvýšení prokoagulační aktivity
- Venózní morbidita
  - Hluboká žilní trombóza, plicní embolie
- Arteriální morbidita
  - Ateroskleróza s projevy orgánové ischemie (Khader et al. 2003, Girolami et al. 2007)

# Hormonální antikoncepce a venózní morbidita

- Kombinovaná hormonální antikoncepce
  - Hemokoagulace, fibrinolýza, funkce trombocytů
  - Zvýšená aktivita trombocytů, zvýšená koncentrace faktorů II, VII, VIII, IX, X, fibrinogenu a fibrinu, snížená koncentrace AT a PAI-1 (Meade et al. 1977, Mammen et al. 2000, Rosendaal et al. 2005)
- Trombogenní účinek kombinované antikoncepce
  - Závislý na denní dávce estrogenů
  - Účinek méně vyjádřen u preparátů s denní dávkou ethinylestradiolu 30  $\mu\text{g}$  a nižší (Wessler et al. 1976)
- Význam použitého typu estrogenu a progestinu

## Význam rizikových faktorů hluboké žilní trombózy a plicní embolie u uživatelky kombinované orální antikoncepce

(Dinger et al. 2007)

Rizikové faktory hluboké žilní trombózy a plicní embolie	Incidence /10 000žen/1 rok
Uživatelka COC bez rizikových faktorů	4
Obézní uživatelka COC (BMI>30)	18
Uživatelka COC > 40 let věku	21
Uživatelka COC s pozitivní rodinnou anamnézou	50
Uživatelka COC s maligním nádorem	53
Obézní uživatelka COC (BMI > 30) > 40 let věku	127
Uživatelka COC s nadváhou (BMI > 25) a pozitivní rodinnou anamnézou	137
Obézní uživatelka COC (BMI > 30) a s pozitivní rodinnou anamnézou	171
Uživatelka COC > 40 let věku a s pozitivní rodinnou anamnézou	111
Uživatelka COC s nadváhou (BMI > 25), > 40 let věku a s pozitivní rodinnou anamnézou	216
Obézní uživatelka COC (BMI > 30) > 40 let věku a s pozitivní rodinnou anamnézou	271

# Manifestace žilní trombózy

- Význam rizikových faktorů – počet a závažnost (British Thoracic Society Standards 2003)

## RR=relativní riziko

„Velké“ RR = 5-20

„Malé“ RR = 2-4

**Stavy po operacích (břicho, pánev, kloubní endoprotézy)**

**Vrozené vady srdeční**

**Zlomeniny končetin**

**Kardiální insuficience**

**Gravidita (císařský řez, peripartální období, puerperium)**

**Povrchová žilní trombóza**

**Maligní tumory**

**Centrální žilní katetr**

**Stav po předchozí tromboembolii**

**Estrogeny (kombinovaná kontracepce, hormonální terapie)**



# Význam estrogenů v etiopatogenezi žilní trombózy

- Denní dávka estrogenů
  - $\geq 50 \mu\text{g}$  EE RR 2x vs  $< 50 \mu\text{g}$  (Rosendaal et al. 2003)
  - rozdíl míry rizika hluboké žilní trombózy mezi přípravky s denní dávkou  $20 \mu\text{g}$  a  $30 \mu\text{g}$  EE není statisticky významný (van Hylckama Vlieg et al. 2009)
- postupné snižování obsahu estrogenů
  - $150 \mu\text{g}$  mestranol – 1960,  $50 \mu\text{g}$  EE – 1966,  $30 \mu\text{g}$  EE – 1975,  $20 \mu\text{g}$  EE – 1996,  $15 \mu\text{g}$  EE – 1998,  $10 \mu\text{g}$  EE - 2010

# Význam estrogenů v etiopatogenezi žilní trombózy

- Ethinilestradiol (EE)
- Estradiol (E2), estradiol-valerát (E2V)
  - nižší vliv na jaterní metabolismus a syntézu prokoagulačních faktorů (Ahrendt et al. 2009, Wiegratz et al. 2004)
- Estetrol (E3)
  - vysoká selektivní afinita k estrogenovým receptorům a velmi slabou afinitu k receptorům pro glukokortikoidy, progesteron a androgeny (Coelingh Bennink et al. 2008). (Gruhn et al. 2013)
  - membránou iniciovaná steroidní signalizace (MISS) - aktivace kináz a produkce tzv. druhých posílů (oxid dusnatý, kalciové ionty, cyklický adenosin monofosfát)
  - vykazuje minimální jaterních funkcí, hemokoagulačního a fibrinolytického systému (Douxflis et al. 2020)

# Význam progestinů pro riziko žilní trombózy

- Modulační efekt
- Závislý na receptorové aktivitě progestinu (Wiegratz et al. 2006)
  - 1951 - první generace-norethynodrel (estrany)
  - 1959 – deriváty 17-hydroxyprogesteronu (pregnany) - chlormadinon-acetát, cyproteron-acetát
  - 1966 – druhá generace (gonany) levonorgestrel
  - 1980 – třetí generace – desogestrel, gestoden, norgestimát
  - nová generace – drospirenon, dienogest, nomegestrol-acetát (Regidor et al. 2018)
- Modulace estrogenů s výsledkem vyšší protrombogenní aktivity závisí na afinitě progestinu k receptorům pro androgeny
- Receptorová aktivita progestinu na androgenním receptoru zabraňuje aktivaci cílových genů kódujících jaterní prokoagulační faktory (Peters et al. 2009)

**Míra rizika TEN ve srovnání se stejně starými  
neuživatelkami kombinované hormonální  
antikoncepce (OR)**

**Použitý progestin**

**Levonorgestrel**

3,6 95% CI 2,9-4,6

**Gestoden**

5,6 95% CI 3,7-8,4

**Desogestrel**

7,3 95% CI 5,3-10,0

**Cyproteron-acetát**

6,8 95% CI 4,7-10,0

**Drospirenon**

6,3 95% CI 2,9-13,7

van Hylckama Vlieg et al. 2009

## Generace progestinu

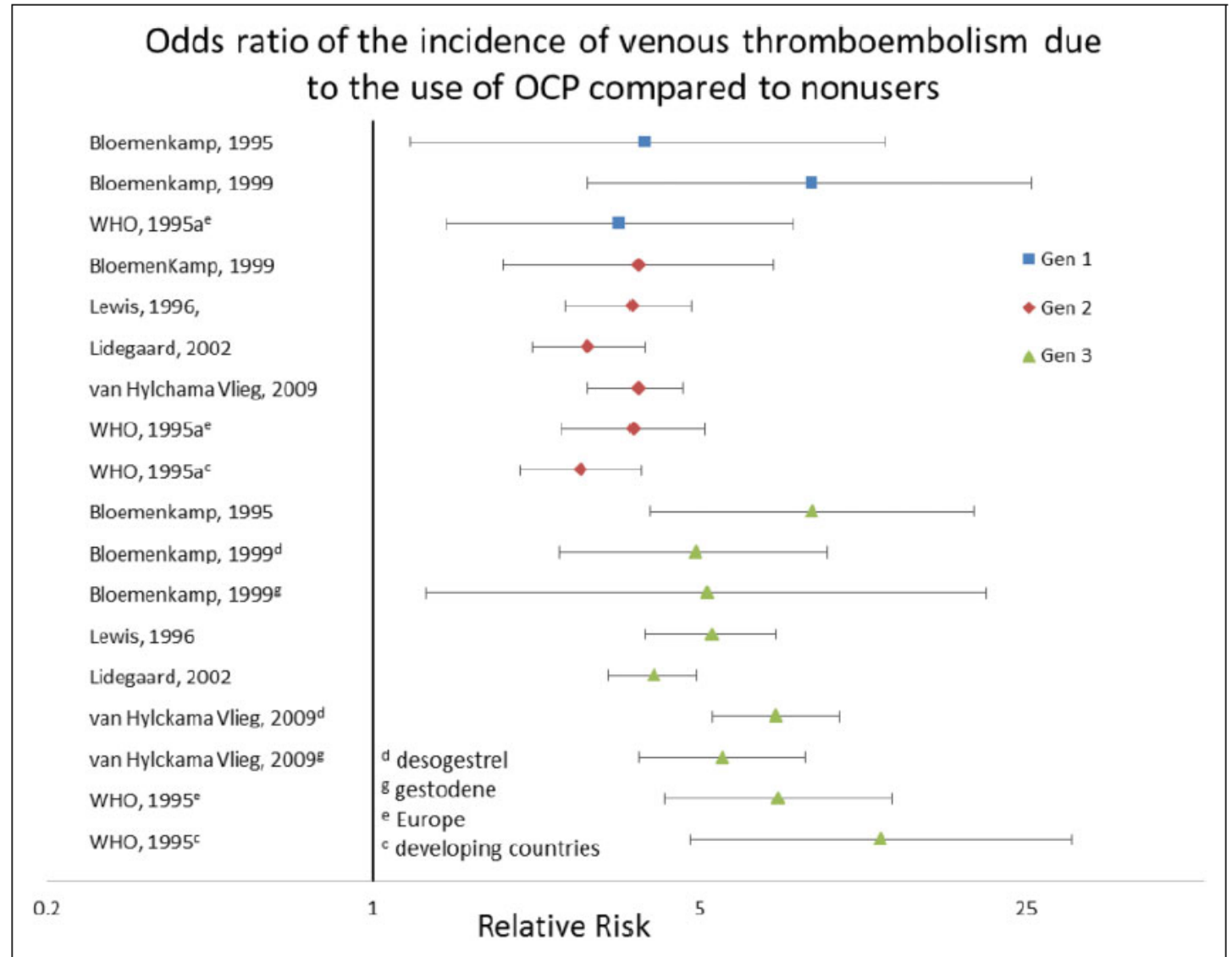
	Neuživatelky	1. generace	2. generace	3. generace
Neuživatelky	1	-	-	-
1. generace	3,2 (2,0-5,1)	1	-	-
2. generace	2,8 (2,0-4,1)	0,8 (0,6-1,4)	1	-
3. generace	3,8 (2,7-5,4)	1,2 (0,8-1,9)	1,3 (1,0-1,8)	1
Gravidita	5,5-6,0			

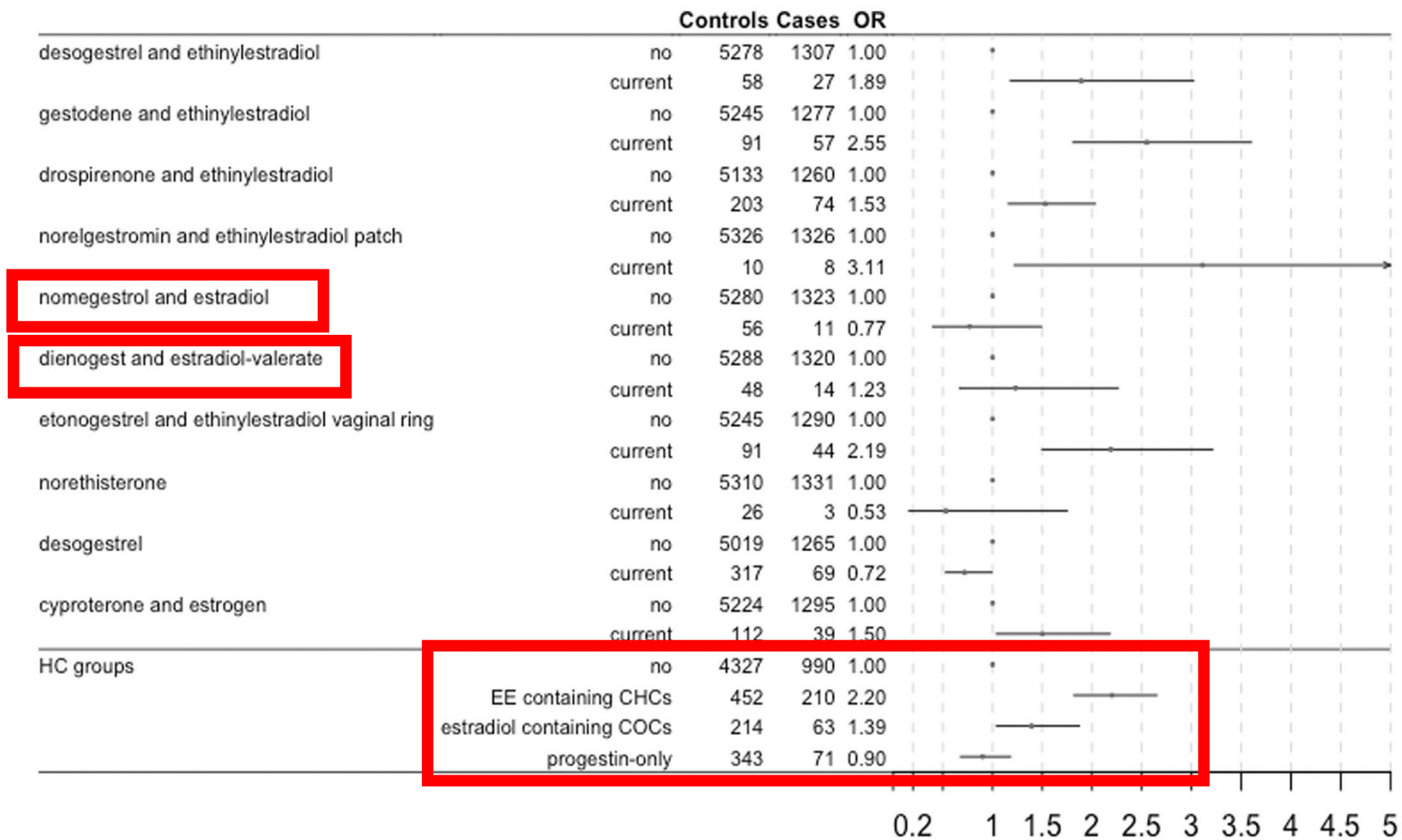
Relativní riziko (95% CI) hluboké žilní trombózy u uživatelky kombinované hormonální antikoncepce s různými typy progesterinů (de Bastos et al. 2014)

## Systematic Review of Hormonal Contraception and Risk of Venous Thrombosis

Lynn Keenan, MD<sup>1</sup>, Tyson Kerr, BA<sup>2</sup>,  
Marguerite Duane, MD, MHA, FAAFP<sup>3</sup>  
and Karl Van Gundy, MD, FCCP<sup>1</sup>

The Linacre Quarterly  
2018, Vol. 85(4) 470-477  
© Catholic Medical Association 2018  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/0024363918816683  
journals.sagepub.com/home/lqr  
SAGE

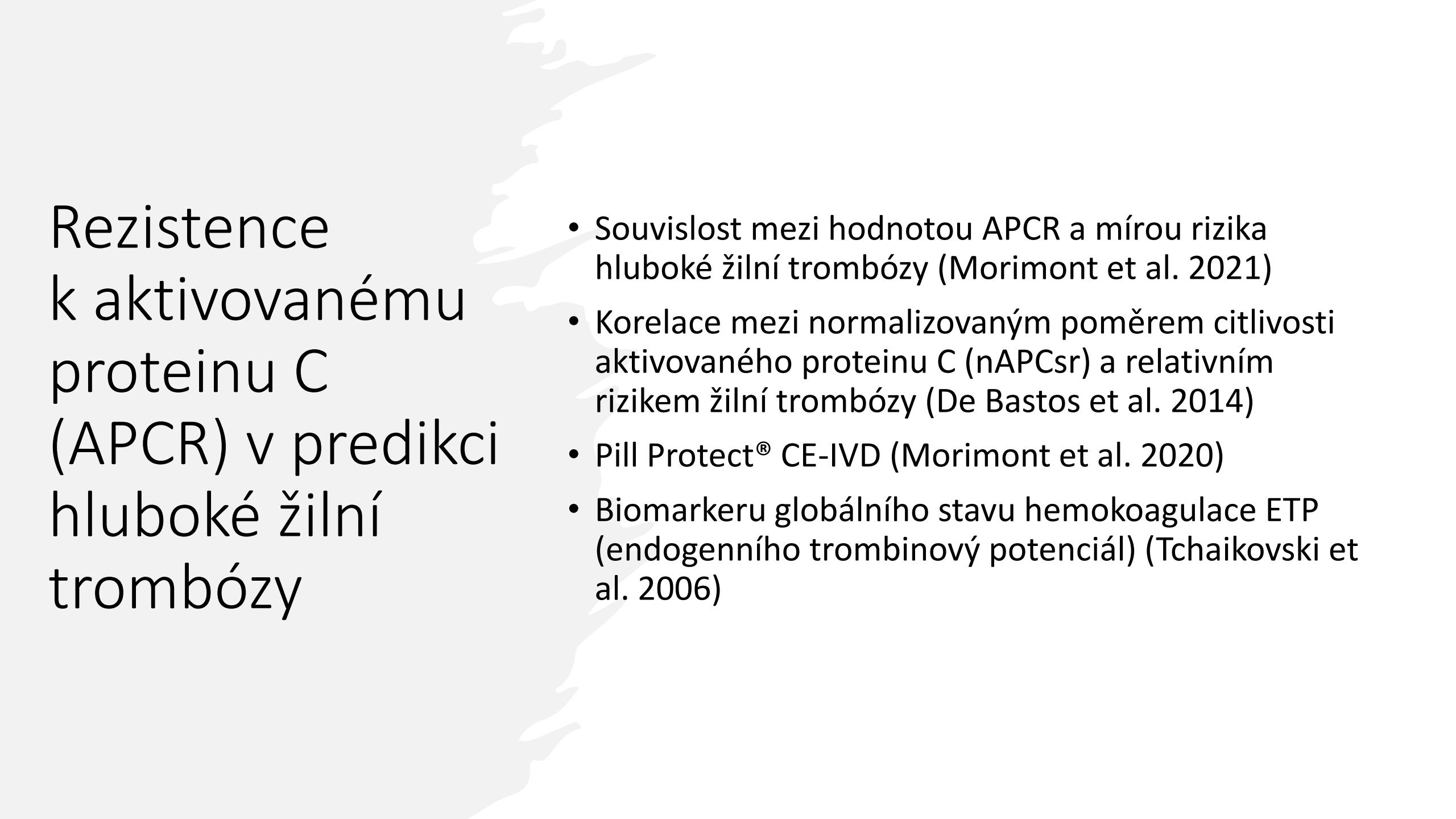




# Rezistence k aktivovanému proteinu C (APCR)

- Nejvýznamnější známý faktor predikce hluboké žilní trombózy-APCR
- Porucha hemostázy charakterizovaná slabou antikoagulační odpovědí na aktivovaný protein C (APC)
- Zvýšené riziko žilní trombózy
- Protein C – přirozený antikoagulant produkovaný v játrech, aktivován proteolyticky
- Degradace faktorů Va, VIIIa
- Neschopnost APC štěpit koagulační faktory – zvýšená tvorba trombinu, protrombotický stav (Mohammed et al. 2017)





# Rezistence k aktivovanému proteinu C (APCR) v predikci hluboké žilní trombózy

- Souvislost mezi hodnotou APCR a mírou rizika hluboké žilní trombózy (Morimont et al. 2021)
- Korelace mezi normalizovaným poměrem citlivosti aktivovaného proteinu C (nAPCsr) a relativním rizikem žilní trombózy (De Bastos et al. 2014)
- Pill Protect® CE-IVD (Morimont et al. 2020)
- Biomarkeru globálního stavu hemokoagulace ETP (endogenního trombinový potenciál) (Tchaikovski et al. 2006)

# Hormonální antikoncepce a arteriální trombóza

- Tvorba krevních sraženin v tepnách
- Srdeční infarkt, ischemická mozková příhoda, vzácně renální, mesenterické arterie a by-passy
- Sporadický výskyt, vyšší u transdermální kombinované antikoncepce a vaginálního kroužku (Lidegaard et al. 2012)
- Mechanismus neznámý – protrombotický účinek
- Riziko se zvyšuje přítomností dalších rizikových faktorů, primární poškození endotelu (kouření, hypertenze, hypercholesterolemie, diabetes mellitus)

>20-40  $\mu\text{g}$  EE

<b>PROGESTIN</b>	<b>CMP</b>	<b>AIM</b>
<b>Norethindrone</b>	RR 2,2 (95% CI, 1,5-3,2)	RR 2.3 (95% CI, 1.3 - 3.9)
<b>Levonorgestrel</b>	RR 1,7 (95% CI, 1,4-2,0)	RR 2.0 (95% CI, 1.6 - 2.5)
<b>Norgestimat</b>	RR 1,5 (95% CI, 1,2-1,9)	RR 1.3 (95% CI, 0.9 - 1.9)
<b>Desogestrel</b>	RR 2,2 (95% CI, 1,8-2,7)	RR 2,1 (95% CI 1,5-2,8)
<b>Gestoden</b>	RR 1,8 (95% CI, 1,6-2,0)	RR 1,9 (95% CI 1,6-2,3)
<b>Drospirenon</b>	RR 1,6 (95% CI, 1,2-2,2)	RR 1,7 (95% CI 1,0-2,6)

$\leq 20 \mu\text{g EE}$

**PROGESTIN**

**CMP**

**AIM**

**Desogestrel**

RR 1,5 (95% CI, 1,3-1,9)

RR 1,6 (95% CI 1,1-2,1)

**Gestoden**

RR 1,7 (95% CI, 1,4-2,1)

RR 1,2 (95% CI 0,8-1,9)

**Drospirenon**

RR 0,9 (95% CI, 0,2-3,5)

RR 2,1 (95% CI 0,2-3,5)

- uživatelky neorálních forem kombinované hormonální antikoncepce vykazovaly vyšší míru rizika arteriální morbidity (Lidegaard et al. 2012)

# Trombóza periferních tepen

- 3x častější u uživatelék COC ve srovnání s neuživatelkami
- norethisteron a lynesterol vyšší riziko  
(Van Den Bosch et al. 2003)

# Hereditární trombofilní stavy

- Mutace faktoru V Leiden
- Mutace genu protrombinu G20210A
- Deficit proteinu S
- Deficit proteinu C
- Deficit AT III
- Elevace hladin faktorů V,VIII,IX a XI  
(Hiller et al. 1998)

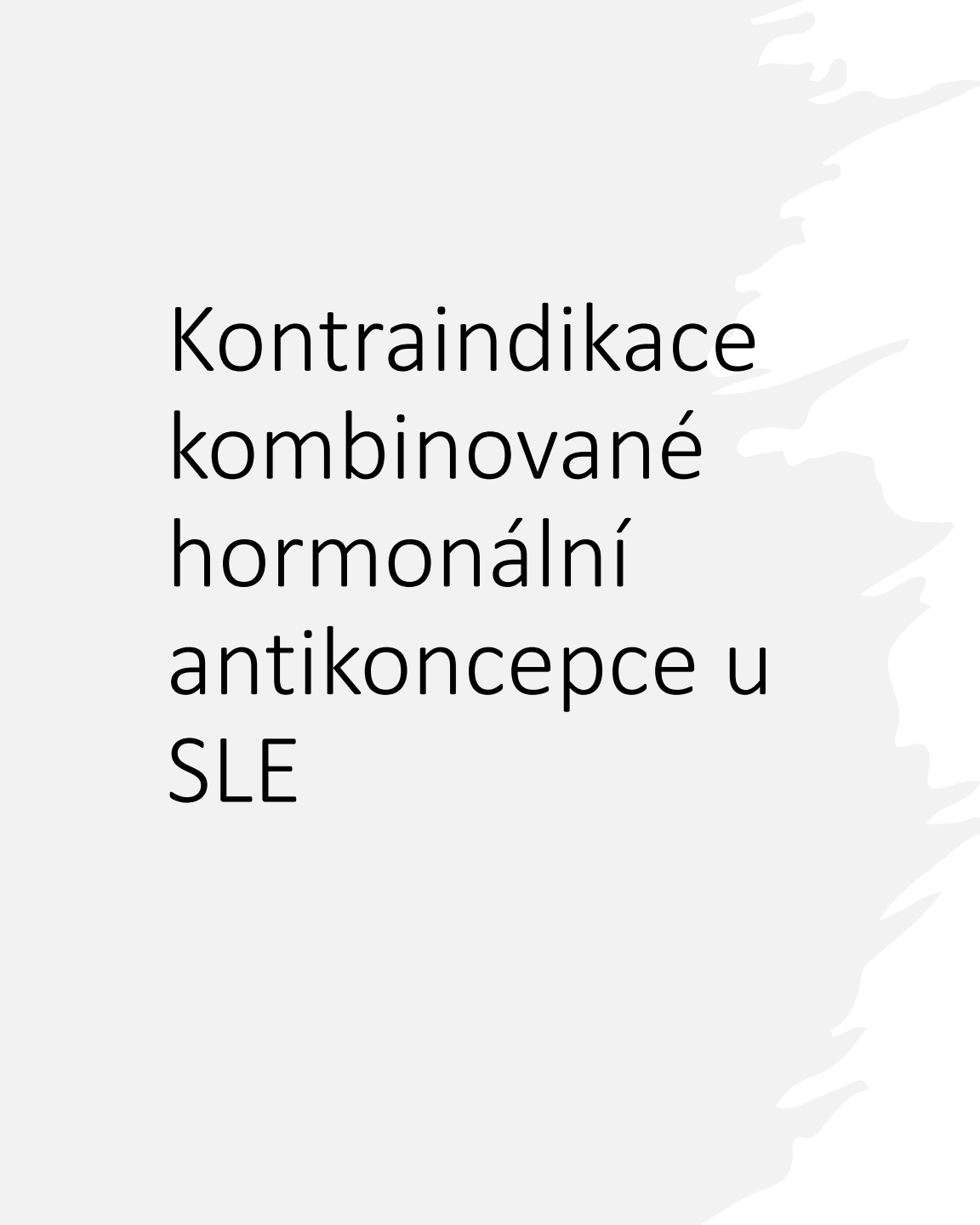
# Výskyt trombofilních stavů

- fVLeiden 3-8 % obyvatel heterozygotní forma, 1:5000 homozygotní forma-zvýšení RR 7x u neuživatelék, 35x u uživatelék
- deficit proteinu S 1:500 středně závažný deficit, zvyšuje riziko 10x
- deficit proteinu C 1:500 středně závažný, 1:4000000 těžký deficit – zvýšení rizika 10-15x
- mutace genu protrombinu G20210A 1,7-3 % populace, zvyšuje riziko 2,8x u neuživatelék a 15x u uživatelék
- deficit ATIII 1:500-5000-zvýšení rizika 25-50x
- mutací genů pro enzym cystathion-B-syntetázy a methylen-tetrahydrofolát reduktázy (MTHFR) – význam pouze při současné hyperhomocystinémii (Bauer 2008)

# Systemový lupus erythematoses (SLE)


- Chronické zánětlivé onemocnění postihující kůži, klouby, ledviny, plíce, nervový systém, serózní tkáň
- Etiologie je neznámá
- Pozitivita antinukleárních protilátek
- 20-150 případů na 100 000 obyvatel
- Ženy ve věku 20-30 let (Pons-Estel et al. 2010)
- Zvýšení relativního rizika žilní trombózy u uživatelů kombinované hormonální antikoncepce  $RR=1,9$  (Sanchez-Guerrero et al. 1997)
- Exacerbace onemocnění při užívání kombinované hormonální antikoncepce s vysokou denní dávkou estrogenů (Jungers et al. 1982)





# Kontraindikace kombinované hormonální antikoncepce u SLE

- Zvýšené riziko hyperkoagulace
  - pozitivní antifosfolipidové protilátky
  - nefrotický syndrom
  - trombembolické projevy v anamnéze
- Orgánová ateroskleróza
- Dekompenzovaná hypertenze (Urbanu et al. 2009)



# Vasomotorická migréna

- Migréna s aurou je prediktorem mozkové ischemické náhlé mozkové příhody, jejíž manifestace znamená dvojnásobné riziko ve srovnání s migrénou bez aury (Schürks et al. 2004)
- Migréna s aurou je kontraindikací pro podávání kombinované hormonální antikoncepce
- Progestagenní antikoncepce snižuje nociceptivní práh (Chakhtoura et al. 2009, Nappi et al. 2013)

# Hypertenzní choroba

- Souvislost mezi délkou užívání orální antikoncepce a rizikem hypertenze?
- Aktivace renin-angiotenzinového systému
- Význam rizikových faktorů
- 5 let užívání zvyšuje riziko hypertenze o 13 %
- Význam estrogenní komponenty E2 – vasodilatace, EE vasokonstrikce ve vysokých dávkách (angiotensinogen)
- Mírné zvýšení angiotensinogenu II však je schopné mírně snížit průtok krve ledvinami, exkreci  $\text{Na}^+$  iontů a tím zvýšit krevní tlak (Liu et al. 2012)

# Hypertenzní choroba

- Význam progestagenní komponenty
- Drospirenon/EE mírné snížení tlaku u normotenzních žen (Yildizhan et al. 2009, Suthipongse et al. 2004)
- Ženy s léčenou hypertenzí po aplikaci COC vykazují mírné zvýšení hodnot diastolického tlaku (Lubianca et al. 2003)
- Progestagenní antikoncepce TK neovlivňuje
- Léčená hypertenze,  $>160/100$  mmHg – kontraindikace kombinované hormonální antikoncepce

# Kombinovaná hormonální antikoncepce a CV rizika

---

Informace o kombinacích EE/progestin (data E2V,E2,E4-omezená)

---

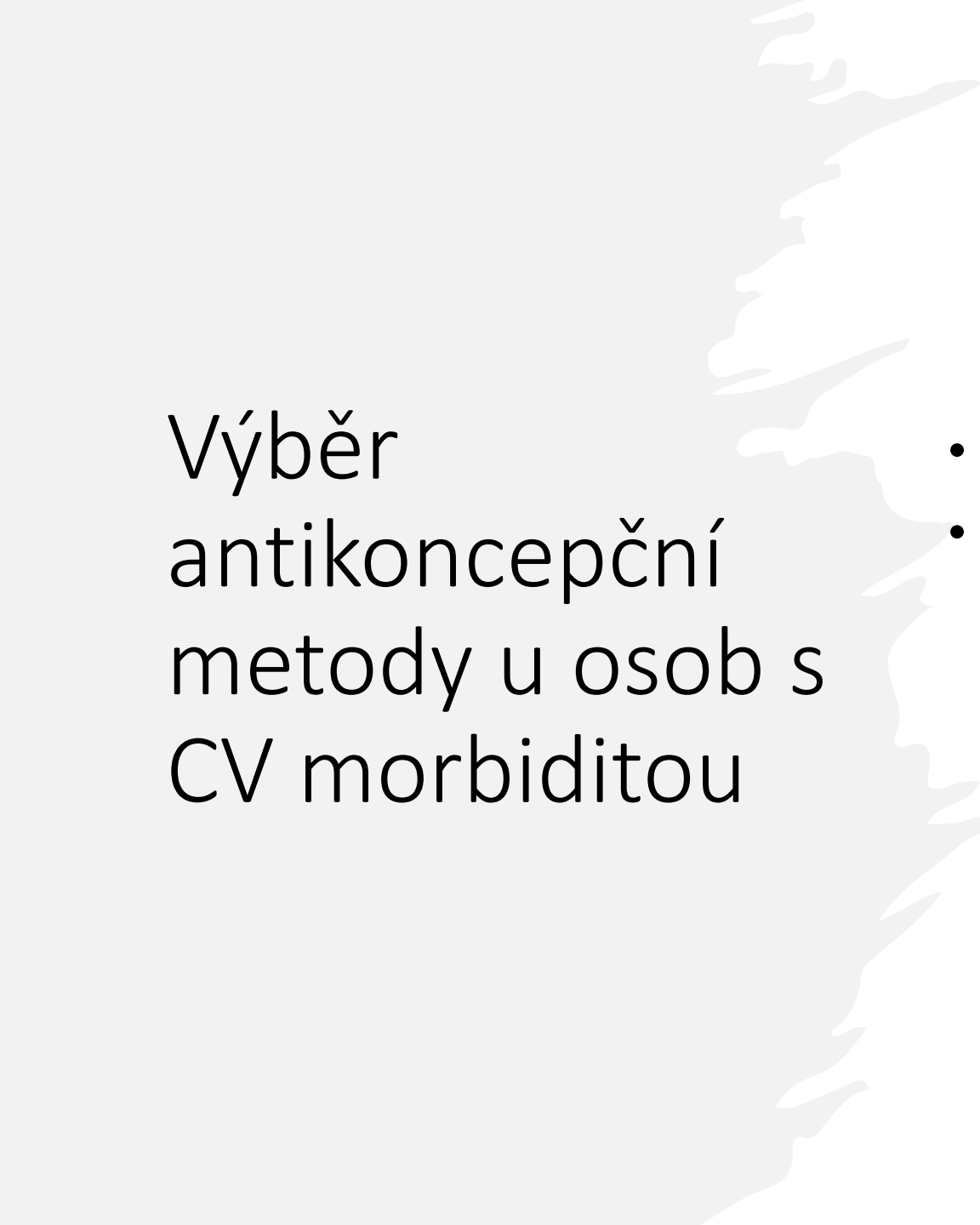
Protrombogenní účinek u perorálních přípravků (významné pouze u těžkých trombofilních stavů)

---

Mírné zvýšení krevního tlaku (přijatelné u hodnot 140 až 159 nad 90 až 99 mmHg)

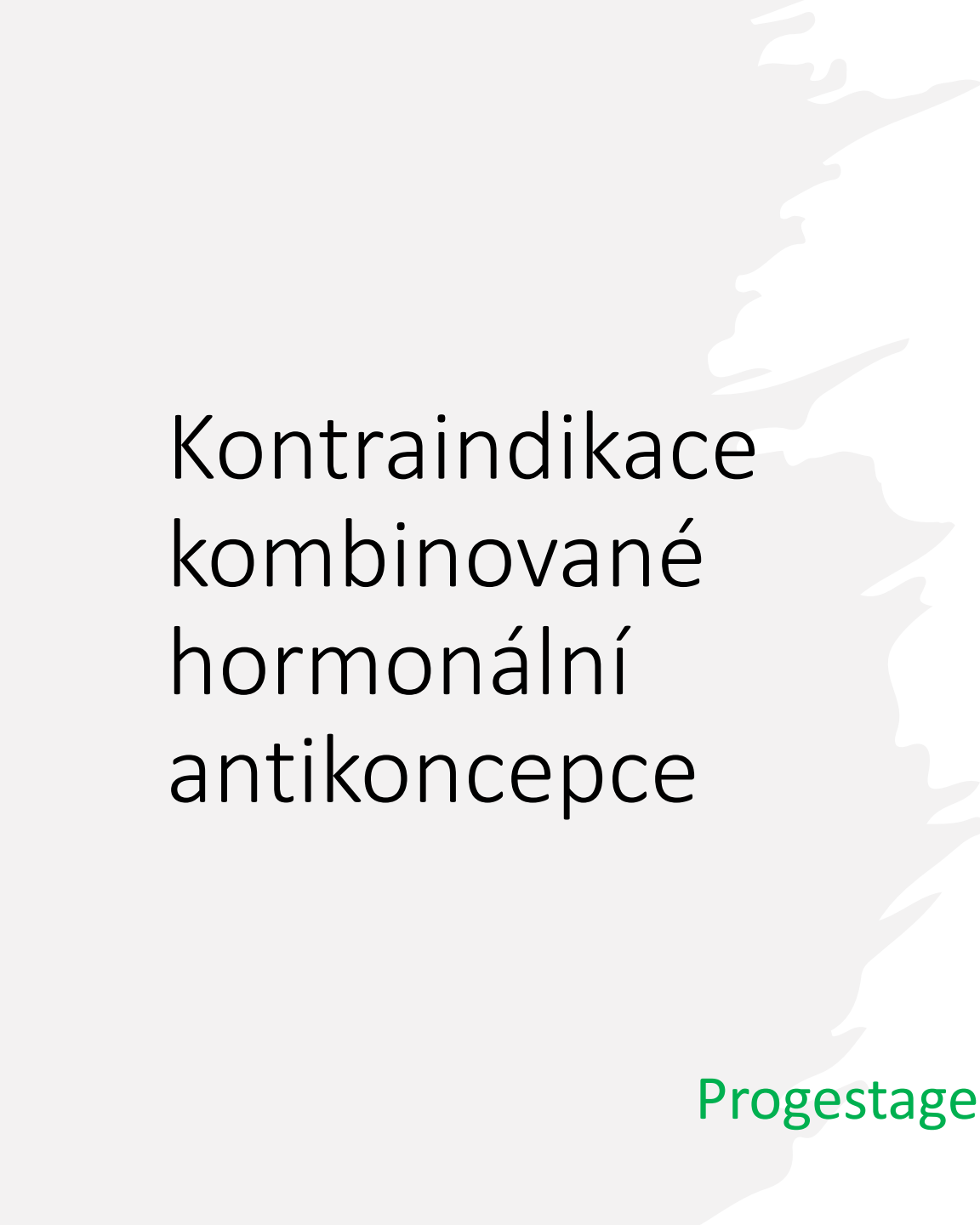
---

Čistě progestagenní antikoncepce uvedená rizika nezvyšuje (Curtis et al. 2016, Tepper et al. 2016)



# Výběr antikoncepční metody u osob s CV morbiditou

- Zhodnocení CV rizik v graviditě
- Vysoké riziko (III, IV dle WHO), indikovány potencionálně teratogenní léky (ACE inhibitory, Warfarin, blokátory endotelinových receptorů, amiodaron) – dlouhodobě působící reverzibilní antikoncepce ev. Sterilizace (Lindley et al. 2021)









# Kontraindikace kombinované hormonální antikoncepce

- VVV srdce s pravolevým zkratem
- Cyanotické vady srdeční
- Kardiomyopatie
- Plicní hypertenze
- Fibrilace síní
- Hluboká žilní trombóza
- Plicní embolie
- ICHS
- Chlopenní náhrady  
(ACOG 206, 2019)

Progestagenní antikoncepce je bezpečná

## ORIGINAL RESEARCH

## Associations of Oral Contraceptive Use With Cardiovascular Disease and All-Cause Death: Evidence From the UK Biobank Cohort Study

Weijuan Dou , MD\*; Yan Huang, MD\*; Xuesong Liu, PhD\*; Chensihan Huang, MD; Junlin Huang, MD; Bingyan Xu , MD; Linjie Yang, MD; Yating Liu, MD; Xuzhen Lei , MD; Xu Li, MD; Junfeng Huang , MD; Jiayang Lin , MD; Deying Liu, PhD; Peizhen Zhang, PhD; Jiaqing Shao, MD, PhD; Changqin Liu, MD, PhD; Huijie Zhang , MD, PhD







**Table 2. Associations of OC Use With the Risk of Cardiovascular Outcomes and All-Cause Death**

Outcomes	Never users (n=29 886), n (%)	Ever users (n=131 131), n (%)	Model 1 VĚK		Model 2 Vzdělání.....		Model 3 Kouření	
			HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
CVD	3167 (10.6)	7590 (5.8)	0.87 (0.83–0.90)	<0.001	0.90 (0.86–0.94)	<0.001	0.91 (0.87–0.96)	0.001
CHD	1535 (5.1)	3709 (2.8)	0.84 (0.79–0.89)	<0.001	0.88 (0.82–0.93)	<0.001	0.88 (0.81–0.95)	<0.001
CVD death	465 (1.6)	886 (0.7)	1.05 (0.93–1.18)	0.406	1.06 (0.93–1.19)	0.433	0.94 (0.81–1.09)	0.400
All-cause death	1766 (5.9)	4204 (3.2)	0.90 (0.85–0.96)	<0.001	0.92 (0.87–0.98)	0.011	0.92 (0.86–0.99)	0.026
MI	393 (1.3)	933 (0.7)	0.84 (0.74–0.95)	0.007	0.87 (0.76–0.99)	0.030	0.89 (0.76–1.03)	0.124
HF	601 (2.0)	1078 (0.8)	0.76 (0.68–0.84)	<0.001	0.84 (0.75–0.93)	0.001	0.87 (0.76–0.99)	0.043
AF	1289 (4.3)	2649 (2.0)	0.90 (0.84–0.96)	0.003	0.92 (0.85–0.99)	0.021	0.92 (0.84–0.99)	0.049
Stroke	539 (1.8)	1331 (1.0)	0.93 (0.84–1.04)	0.207	0.97 (0.87–1.08)	0.522	1.03 (0.91–1.18)	0.625

Model 1: adjusted for age. Model 2: further adjusted for academic degree (university/college degree or others), ethnicity (White or others), baseline systolic blood pressure, baseline diabetes (yes or no), and baseline total cholesterol level, age at menarche, parity (0, 1, or ≥2), family history of CVDs (others include CVD, CHD, HF, AF, and MI) or stroke (yes or no), menopause status (yes, no, hysterectomy, or other reason), aspirin use (yes or no), lipid-lowering medication (yes or no), antihypertensive drug (yes or no). Model 3: additionally adjusted for smoking status (never, past, or current), drinking status (never, past, or current), BMI, and metabolic equivalent. AF indicates atrial fibrillation; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; HF, heart failure; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction; and OC, oral contraceptive.



# Associations of Oral Contraceptive Use With Cardiovascular Disease and All-Cause Death: Evidence From the UK Biobank Cohort Study

Weijuan Dou , MD\*; Yan Huang, MD\*; Xuesong Liu, PhD\*; Chensihan Huang, MD; Junlin Huang, MD; Bingyan Xu , MD; Linjie Yang, MD; Yating Liu, MD; Xuzhen Lei , MD; Xu Li, MD; Junfeng Huang , MD; Jiayang Lin , MD; Deying Liu, PhD; Peizhen Zhang, PhD; Jiaqing Shao, MD, PhD; Changqin Liu, MD, PhD; Huijie Zhang , MD, PhD

**BACKGROUND:** The associations of oral contraceptive (OC) use with cardiovascular disease (CVD) and all-cause death remains unclear. We aimed to determine the associations of OC use with incident CVD and all-cause death.

**METHODS AND RESULTS:** This cohort study included 161 017 women who had no CVD at baseline and reported their OC use. We divided OC use into ever use and never use. Cox proportional hazard models were used to calculate hazard ratios and 95% CIs for cardiovascular outcomes and death. Overall, 131 131 (81.4%) of 161 017 participants reported OC use at baseline. The multivariable-adjusted hazard ratios for OC ever users versus never users were 0.92 (95% CI, 0.86–0.99) for all-cause death, 0.91 (95% CI, 0.87–0.96) for incident CVD events, 0.88 (95% CI, 0.81–0.95) for coronary heart disease, 0.87 (95% CI, 0.76–0.99) for heart failure, and 0.92 (95% CI, 0.84–0.99) for atrial fibrillation. However, no significant associations of OC use with CVD death, myocardial infarction, or stroke were observed. Furthermore, the associations of OC use with CVD events were stronger among participants with longer durations of use ( $P$  for trend < 0.001).

**CONCLUSIONS:** OC use was not associated with an increased risk of CVD events and all-cause death in women and may even produce an apparent net benefit. In addition, the beneficial effects appeared to be more apparent in participants with longer durations of use.



[petr.krepelka@upmd.eu](mailto:petr.krepelka@upmd.eu)