



Nőgyógyászati hormonterápia és a cardiovascularis rizikó. 1. rész: a hormonális fogamzásgátlás

LÁSZLÓ ÁDÁM

GYNAECOLOGICAL HORMONE THERAPY AND THE CARDIOVASCULAR RISK. PART 1: HORMONAL CONTRACEPTION

A nem kívánt terhesség megakadályozása érdekében, valamint számos nőgyógyászati betegség kezelésében használjuk a petefészek által termelt hormonokat: a tüszőhormont és a sárgatesthormont, illetve ezek szintetikus változatait. A hormonális terápiák között kiemelkedő jelentőséggel bír a kombinált orális hormonális fogamzásgátlás, valamint a menopauzális hormonterápia. Vannak készítmények, amelyek nem járnak a cardiovascularis (CV) kockázat növekedésével, mások fokozzák a coronariabetegségek (elsősorban az akut myocardialis infarctus), a vénás thromboembolia, valamint az ischaemiás és vérzéses stroke rizikóját. Ebben az irodalmi áttekintésben a nőgyógyászatban használt hormonális kezelések CV vonatkozásait foglaljuk össze két részre bontva: az első részben a hormonális fogamzásgátlókat, a második részben majd a menopauzális hormonterápiát tárgyaljuk. A kombinált, tüszőhormont és progesztogént tartalmazó fogamzásgátló tabletták (KOK) szignifikáns mértékben, de nagyobb klinikai jelentőség nélkül növelik a vénás thromboembolia kockázatát. A dohányzó, túlsúlyos és idősebb nőkben észlelhető rizikónövekedést a KOK tovább fokozza. Nem növelik viszont a CV kockázatot az esztetrolt, valamint a csak progesztogént tartalmazó készítmények. A KOK szedése nem növeli a vérzéses stroke rizikóját, de az ischaemiás stroke és a szívinfarktusz kockázatát kis mértékben igen. A hormonális fogamzásgátlók (AC-k) CV mellékhatásai klinikai szempontból nem jelentősek és messze elmaradnak a nem megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazása miatt bekövetkező nem kívánt terhességgel kapcsolatos szövődményektől. Az alábbiakban a hormonális fogamzásgátlók CV kockázatával kapcsolatos irodalmi adatokat foglaljuk össze.

Preventing unwanted pregnancy, and in treating many gynaecological diseases, we use hormones produced by the ovaries, namely the follicle hormone and the corpus luteum hormone, or their synthetic versions. In terms of hormonal therapies, combined oral hormonal contraception and menopausal hormone therapy are of outstanding importance. Some pharmaceuticals do not increase the cardiovascular (CV) risk, while others do it by increasing the risk of coronary diseases (primarily myocardial infarction), venous thromboembolism, and ischaemic and haemorrhagic strokes respectively. This review of concerning literature summarized the cardiovascular impact of hormonal therapies in gynaecologic practice, in two parts. The first part discusses hormonal contraception, the second one the menopausal hormone therapy.

Combined hormonal contraceptives (COC) containing follicle hormone and progesterone significantly increase the risk of venous thromboembolism (VTE), however without any major clinical significance. The higher risk perceived among smoking, overweight and older women is additionally burdened by COC. Nevertheless, products containing estetrol and progesterone-only-pills do not increase the CV risk. Using COC does not increase the risk of haemorrhagic stroke, but does it slightly that of ischaemic stroke and myocardial infarction. CV side effects of hormonal ACs are not significant from a clinical point of view and are far below the complications caused by unwanted pregnancies due to the use of improper contraception. This study summarized the literature data on CV risk of hormonal contraceptives.

**nők egészsége, hormonális kezelés,
hormonális fogamzásgátlás,
cardiovascularis kockázat**

**women's health, hormone therapy,
hormonal contraception,
cardiovascular risk**

dr. LÁSZLÓ Ádám (levelezési cím/correspondence): Budapesti Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Szülészeti-nőgyógyászati Osztály/Bajcsy-Zsilinszky Hospital, Budapest, Department of Obstetrics and Gynecology; H-1106 Budapest, Maglódi út 89–91. E-mail: laszlo.adam@bajcsy.hu

Érkezett: 2023. augusztus 31.

Elfogadva: 2023. október 31.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0595>

Nőgyógyászati hormonterápiára, azaz tüszőhormonnal és/vagy sárgatesthormonnal történő kezelésre gyakran van szükség megelőzés (például fogamzásgátlás), vagy betegségek (például sárgatest-elégtelenség, korai petefészek-elégtelenség, menopauzaszindróma stb.) kezelése céljából. Tágabb értelemben ide tartoznak az agyalapi mirigy által termelt gonadotrop hormonokkal (FSH, LH), a gonadotrop-releasing hormonnal, illetve ennek agonistáival és antagonistáival végzett kezelések; ezek viszonylag ritkábban: leginkább az asszisztált reprodukciós technikák során, valamint endometriosisban használatosak. Hasonlóképpen megemlíthetők a szelektív ösztrogén- és progeszteronreceptor-modulátorok (SERM és SPRM), ezeknek többek között az osteoporosis terápiájában, az emlőrák adjuváns kezelésében, vagy a menopauzális hormonterápiában van jelentőségük. A progeszteronreceptor-antagonista uliprisztal acetátot a leiomyoma okozta vérzési rendellenességek kezelésére és sürgősségi fogamzásgátlóként használjuk. Széles körű felhasználásuk miatt cardiovascularis (CV) vonatkozásaik szempontjából kétfajta hormonális kezelés: a hormonális fogamzásgátlás és a menopauzális hormonterápia (MHT) bír kiemelkedő klinikai jelentőséggel. Az utóbbiról, illetve az MHT és a CV prevenció kérdéseiről a LAM hasábjain 2012-ben jelent meg részletes összefoglaló (1).

Hormonális fogamzásgátlás

Hormonális fogamzásgátlás (antikoncepció, a továbbiakban: AC) alatt az orvosi közvélemény általában a kombinált (tüsző- és sárgatesthormont tartalmazó) tablettákat érti. Ugyanakkor számos egyéb hormonális úton ható készítmény ismert: a csak progesztogént tartalmazó tabletták és injekciók, hüvelygyűrű, tapaszok, a bőr alá helyezhető implantátumok, a levonorgesztrelt (LNG-t) elválasztó méhen belüli rendszer (LNG-IUS, laikus becenevén: „hormonos spirál”).

A generikumokat is beleszámolva a hazánkban jelenleg elérhető 64-féle (!) kombinált hormontartalmú fogamzásgátló tabletták (kombinált orális kontraceptívumok, a továbbiakban: KOK) lényegében egyrészt az ösztradiol, vagy a magzati májban termelődő esztetrol, vagy a szintetikus etinil-ösztradiol, másrészt különböző progesztogének kombinációjából állnak. Az utóbbiak nagy része a 19-nortesztozsteron származéka. A drospirenon a spironolaktonból származik, a dienogeszt egy szemisztetikus, úgynevezett hibrid

progesztogén, míg a klórmadinon- és a ciproteron-acetát (ami a 17-hidroxiprogeszteron derivátuma) erős antiandrogén hatásuk miatt kerültek a kombinációkba. A levo- és dezonorgesztrel, valamint a drospirenon önmagukban, tüszőhormon nélkül is használatosak fogamzásgátlás céljára. A KOK-ok elsődleges hatása az ovuláció megakadályozása, de befolyásolják a petevezetők motilitását, a méhnyálkahártyát, a cervixnyák összetételét, és a hüvely vegyhatását is.

Az elmúlt évtizedekben az orális AC-k jelentős fejlődésen mentek keresztül, ami egyrészt a tüszőhormon-komponens mennyiségének csökkentését (a mai modern tabletták maximum 30, még inkább 15–20 mg-ot tartalmaznak), másrészt a progesztogének újabb, egyre szelektívebb (azaz kifejezett gesztagén, és alacsony androgén aktivitással rendelkező) generációinak kifejlesztését jelenti a mellékhatások csökkentése érdekében, ugyanakkor a biztonságosság megtartásával (a KOK hatásfoka nagyon jó, ha a beteghasználati hibáktól eltekintünk, közel 100%-os). A KOK rendkívül népszerű AC módszer, mert hatékony, biztonságos, kényelmes, és könnyen elérhető. Jelenleg a világon körülbelül 100 millió nő használja, Európában ez a vezető AC módszer.

A kombinált tabletták cardiovascularis hatásai

A kombinált tabletták tüszőhormon-tartalma csökkenti az antitrombin III és a protein S szérumszintjét, és növeli a fibrinogén és számos K-vitamin-függő alvadási faktor koncentrációját. Csökkenti a prosztaciklinszintet, ami a thrombocytaaggregáció irányába hat. Mindezek miatt a KOK-ok fokozzák, különösen veleszületett vagy szerzett hajlam, például az V. faktor Leiden-mutációja esetén, vagy antifoszfolipid antitestek jelenléte mellett a vénás thromboembolia kockázatát. Valószínű az is, hogy egy már meglévő artériafal-sérülés esetén a tabletták tüszőhormon-komponense fokozza a ráakódásos thrombosis kialakulásának kockázatát. Mindez magyarázhatja az ösztrogén thrombogen hatását. A KOK növeli a vér viszkozitását, a renin és az angiotenzin II aktivitását, és kismértékben, még a normális tartományon belül, de emeli mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást. Kivételesen ez alól a drospirenon-tartalmú KOK-ok, amik csökkentik a vérnyomást. A kezeletlen, instabil, vagy nem jól beállított súlyos (160/100 Hgmm és felette) hypertonia, illetve bármilyen eredetű pulmonalis hypertonia a KOK-szedés ellenjavallata (2, 3). Egészséges használókban a KOK-nak nincsen lényeges hatá-

1. táblázat. Vénás thromboembolia (VTE) előfordulása különböző életkorban nem dohányzóknál KOK használata nélkül és a mellett, valamint terhesség alatt (6)

VTE előfordulása /millió nő-év	Életkor: 20–25 év	Életkor: 30–35 év	Életkor: 40–45 év
Nem dohányzó, KOK-ot nem szedő	32,2	45,8	59,2
Nem dohányzó, KOK-ot szedő	96,7	137,3	177,8
Terhesség	600		

sa a vérzsírok szérumszintjeire, de a triglicerid-koncentrációt kissé növelik: a változás hat hónap után körülbelül 25 mg/dl. A koleszterin- (HDL- és LDL-) szint általában nem változik, de ez függ a tablettá progesztogénkomponensétől: a noretindron- és dezogesztreltartalmú KOK a HDL-szintet 10–12%-kal növeli, míg az LNG 5%-kal csökkenti. Az ösztrogén és a 3–4. generációs progesztogének kis mértékben növelik a HDL-, és csökkentik az LDL szérumszintjét, azaz előnyös hatásúak. Már fennálló dyslipidaemiában a KOK növeli a CV események, elsősorban a vénás thromboembolia kockázatát (4, 5).

A szív- és érrendszeri betegségek és a hormonális fogamzásgátlók kapcsolatáról 1997 novemberében, egy Genfben tartott konferencián született állásfoglalás a mai napig érvényes (6). Ez három fő témakört érint: a vénás thromboembolia, az akut myocardialis infarctus, valamint a stroke kérdését, az alábbiakban ezeket részletezzük.

Vénás thromboembolia

A vénás thromboembolia (VTE) multifaktoriális megbetegedés számos predisponáló tényezővel: az életkor előrehaladása, dohányzás (főleg 15 éves kor alatt és 35 éves kor felett), elhízottság (főleg 30 kg/m² feletti BMI esetén), mozgáshiány, hosszabb fekvéssel járó műtétek, polycystás ovarium szindróma, antifosfolipid antitestek jelenléte, öröklött és szerzett thrombophiliák, leggyakrabban az V. faktor Leiden-mutációja, ami az aktivált protein C-rezisztencia genetikai oka stb. (7, 8). A KOK-használat megkezdése előtt a thrombophiliák szűrése költséghatékonyasági megfontolások alapján nem indokolt, de a gondos anamnéziselevétel igen, mert a thrombophilia a KOK szedésének abszolút ellenjavallata. KOK szedése mellett a VTE abszolút kockázata alacsony, de 3–6 szoros a nem használókéhoz (6, 9) (1. táblázat). Ez a rizikó a szedés első éve alatt a legnagyobb, ezután fokozatosan csökken, de végig fennmarad. A KOK használatának elhagyása után a kockázat a nem szedőkére csökken. Bár a progesztogének önmagukban nem fokozzák a VTE kockázatát, különbség mutatható ki a KOK

sárgatesthormon-komponense és a rizikó között: a drospirenont, a dezogesztrelt vagy gesztodént tartalmazó KOK-ok például ilyen szempontból hátrányosabbak, mint az LNG-t tartalmazók (10). Fontos megjegyezni, hogy a VTE kockázata és annak KOK okozta növekedése klinikai szempontból minimális; összehasonlításképpen: nem dohányzó nőkben KOK használata mellett a VTE előfordulása 90–180, a terhesség alatt pedig körülbelül 600/millió nő-év (9) (1. táblázat). Ez a szám a gyermekágy első 43 napja alatt további ötszörösére nő: a szülés utáni vérzés csökkentése érdekében nő az alvadási faktorok, például a fibrinogén koncentrációja, csökken az antikoaguláns hatású protein S és C szérumszintje stb., ezért a szülés utáni első hétben a VTE incidenciája 3570, a következő öt hétben 315, majd lecsökken 32-re. Következésképpen a World Health Organization (WHO) és a Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ajánlásának megfelelően a szülést követő első hat hétben a KOK, a depó medroxiprogesteron-acetát (DMPA-) injekció és az AC tapasz ellenjavallt, de a csak progesztogént tartalmazó orális AC (POP) biztonsággal adható (11, 12).

Az esztetrol nevű ösztrogén a magzati májban termelődik. Nemrégiben került klinikai forgalomba egy esztetroltartalmú KOK, amely hatássósága mellett nem növeli a VTE kockázatát (hasonló megfontolások miatt ígéretes lehetőség a menopauzális hormonterápiában is).

Acut myocardialis infarctus

A KOK-ot leginkább használók korosztályában (14 és 45 éves kor között) az akut myocardialis infarctus (AMI) nagyon ritka. Egy 2015-ös metaanalízis bizonyította, hogy a nem cigarettázó, nem elhízott, nem cukorbeteg, nem hypertóniás, és normál koleszterinszérumszinttel rendelkező nőkben a KOK klinikai szempontból kis mértékben, de 1,6-szeresére növeli az AMI kockázatát (6, 13) (2. táblázat). Nem nagyobb a rizikó a korábban KOK-ot szedők között, és nem nő a kockázat a KOK-használat idejével. A rizikónövekedés független a KOK progesztogéntartalmának típusától (13). A dohányzó nők AMI-

2. táblázat. *Acut myocardialis infarctus (AMI) előfordulása különböző életkorban nem dohányzóknak KOK használata nélkül és a mellett (6)*

AMI előfordulása /millió nő-év	Életkor: 20–25 év	Életkor: 30–35 év	Életkor: 40–45 év
Nem dohányzó, KOK-ot nem szedő	0,13	1,69	21,3
Nem dohányzó, KOK-ot szedő	0,20	2,55	31,9

3. táblázat. *Ischaemiás stroke előfordulása különböző életkorban nem dohányzóknak KOK használata nélkül és a mellett (6)*

Ischaemiás stroke előfordulása /millió nő-év	Életkor: 20–25 év	Életkor: 30–35 év	Életkor: 40–45 év
Nem dohányzó, KOK-ot nem szedő	6,03	9,84	16,1
Nem dohányzó, KOK-ot szedő	9,04	14,8	24,1

4. táblázat. *Vérzéses stroke előfordulása különböző életkorban nem dohányzóknak KOK használata nélkül és a mellett (6)*

Vérzéses stroke előfordulása /millió nő-év	Életkor: 20–25 év	Életkor: 30–35 év	Életkor: 40–45 év
Nem dohányzó, KOK-ot nem szedő	12,7	24,3	46,3
Nem dohányzó, KOK-ot szedő	14,5	26,2	92,6

kockázatát ugyanakkor a KOK jelentősen, többszörösére növeli (RR = 8,4).

Ischaemiás stroke

A KOK-ot használók korosztályában az ischaemiás stroke előfordulása nagyon ritka, de a KOK használata a normotenziós, nem dohányzó nők kockázatát másfél-kétszeresére emeli (6, 14). Nem nagyobb a rizikó a korábban KOK-ot szedők között, és nem nő a kockázat a KOK-használat idejével, de nagyobb ösztrogéntartalmú KOK használatával a rizikó nő. A hypertoniás nők kockázatát a KOK háromszorosára növeli. A dohányzó nők kockázata körülbelül másfél-kétszerese a nem dohányzóknak, és a KOK használata ezt két-háromszorosra növeli (6) (3. táblázat).

Vérzéses stroke

A KOK-ot használók korosztályában a vérzéses stroke előfordulása nagyon ritka. A 35 évesnél fiatalabb, nem dohányzó, nem hypertoniás nőkben a KOK nem növeli a vérzéses stroke kockázatát. Nem nagyobb a rizikó a korábban KOK-ot szedők között, és nem nő a kockázat a KOK-használat idejével. KOK szedése nélkül a dohányzó nők kockázata körülbelül kétszerese a nem dohányzóknak, és a KOK használata ezt háromszorosra növeli (6, 14) (4. táblázat).

Kombinált fogamzásgátló tablettákkal kapcsolatos cardiovascularis mortalitás

A kombinált fogamzásgátló tablettákkal összefüggésbe hozható cardiovascularis mortalitás nagyon alacsony: körülbelül 2/millió használó a 20–25 évesek, 2–5/millió használó a 30–35 évesek, és 20–25/millió használó a 40–45 évesek között. A hormonális AC leggyakoribb szövődményével, a VTE-vel kapcsolatos halálozás oka a tüdőembolia, de az abszolút kockázat itt is nagyon alacsony (körülbelül 10,5/1 millió nő-év), ez klinikai szempontból szinte elhanyagolható (15). Természetesen kiemelten fontos a saját és a családi anamnézis gondos felvétele VTE vonatkozásában, mert a pozitív kórelőzmény a KOK használatának ellenjavallatát jelentheti. Az aúrával, vagy göctünetekkel együtt járó migrén a stroke kockázatának jelentős emelkedése miatt szintén a használat kontraindikációja. Az 5. táblázat a CV okból bekövetkező halálos kimenetel arányát és relatív kockázatát mutatja KOK-használat nélkül és a mellett, dohányosokban és nem dohányzóknak (11).

Összefoglalva, a KOK CV vonatkozásaival kapcsolatban a következő megállapításokat tehetjük: 1. A KOK-használók korcsoportjában a CV események ritkán fordulnak elő. Az AMI és a stroke relatív kockázata kismértékben nő, de az abszolút kockázat alacsony, klinikailag nem

5. táblázat. Cardiovascularis halálozás előfordulása és ennek relatív kockázata dohányosokban és KOK-használókban (11)

Relatív kockázat				
CV megbetegedés	Halálozási arány (%-ban)	KOK használat	Nem dohányos	Dohányos
VTE	2	nem	1,0	1,0
		igen	3,1	5,9
AMI	30	nem	1,0	8,0
		igen	2,5	20,0
Ischaemiás stroke	25	nem	1,0	2,0
		igen	2,5	5,0
Vérzéses stroke (<35 éves életkor)	30	nem	1,0	2,0
		igen	1,0	3,0
Vérzéses stroke (>35 éves életkor)	30	nem	1,0	3,0
		igen	2,0	5,0

jelentős. 2. A KOK-kal összefüggésbe hozható CV szövődmények közül ugyan a VTE a leggyakoribb (a relatív rizikó körülbelül 3–6-szoros), de az abszolút kockázat itt is nagyon alacsony. A KOK-szedés megkezdése előtt az öröklött és szerzett thrombophiliák (elsősorban az V. faktor Leiden-mutációja) szűrése – a ritka esetszám miatt – nem költséghatékony és ezért nem indokolt, de a VTE-re vonatkozó saját és családi anamnézis felvétele fontos és nem mellőzhető. A KOK-használat okozta VTE-incidencia-növekedés lényegesen – nagyságrenddel – kisebb mértékű, mint például terhesség vagy a gyermekágy első 43 napja alatt. 3. Nem nagyobb a CV rizikó a korábban KOK-ot szedők között, és nem nő a kockázat a KOK-használat idejével. 4. A CV kockázat egyéb faktorainak fennállása esetén a KOK használata növeli a CV rizikót, de az abszolút kockázat még így is alacsony. Dohányosokban, főleg 15 éves kor alatt és 35 éves kor felett a KOK lényegesen növeli a CV szövődmények incidenciáját.

A nem megfelelő AC módszerek használata, vagy az AC hiánya következtében létrejött nem kívánt terhesség miatti morbiditás és mortalitás nagyságrendekkel nagyobb, mint a KOK-kal kapcsolatba hozható CV morbiditás és mortalitás. A CV szövődményektől való félelem nem indokolhatja, hogy egy egészséges, nem dohányzó, negatív anamnézisű nőtől megtagadjuk a KOK felírását. A KOK használatának természetesen vannak abszolút és relatív ellenjavallatai, kizárólag a CV szempontokat figyelembe véve ezek a következők: artériás és vénás thromboembolia az anamnézisben, illetve az erre predisponáló tényezők (például haemophiliák). A KOK szedésének ideiglenes szüneteltetése javasolt thrombo-

emboliás szövődmények szempontjából magas rizikójú műtét (malignus daganat, hosszú altatás, a posztoperatív mobilizálás lehetetlensége 48 órán belül) előtt (3). Nőgyógyászati és egyéb rutinműtét előtt nem szükséges, sőt káros a KOK szedésének felfüggesztése (kivéve: varix- és egyéb érműtétek). Ellenjavallat a szisztémás lupus erythematosus (SLE) thrombosiskockázatának jelentős növekedése miatt, de amiatt is, hogy a tüszőhormon az SLE relapszusát okozhatja. Hasonlóképpen ellenjavallt haemolyticus uraemiás szindrómában, valamint thromboticus thrombocytopeniás purpurában. Crohn-betegségben és colitis ulcerosa akut szakában – megint csak a nagyobb VTE-kockázat (microvasculaturában kialakult thrombosis) miatt – inkább tüszőhormont nem tartalmazó készítményt javasolt választani (16). Súlyos szemészeti szövődmény az amaurosis fugax, ezt a retina ischaemiája, illetve thrombosis okozza, a KOK-használat felfüggesztése természetesen azonnal szükséges (3). Ellenjavallat a migrén aurával és göctünetekkel, a tranziens ischaemiás attack, a chorea, az anaemia perniciosa, mert a KOK tovább fokozza az ezekben a betegségekben eleve nagyobb ischaemiás stroke-rizikót. Nem javasolt KOK használata továbbá anamnestikus stroke, AMI, súlyos coronaria- és egyéb érbetegségek, illetve szívelégtelenség esetén.

A szigoráról és megvesztegethetetlenségéről is ismert amerikai Food and Drug Administration, valamint a WHO 1989-es állásfoglalása szerint egészséges, nem dohányzó nőkben a KOK használatának ne legyen felső korhatára, de tudni kell, hogy a VTE-, az AMI- és a stroke-rizikó a korral nő. A ma általánosan elfogadott elv szerint modern, alacsony hormontartalmú KOK használata esetén a felső korhatár 55 év lehet.

Az egyéb hormonális fogamzásgátlók cardiovascularis hatásai

A csak progesztogént tartalmazó készítmények (progeszteron only pill: POP) gátolják az LH csúcs kialakulását, atrofizálják az endometriumot, növelik a cervixnyák viszkózitását és így akadályozzák a spermiumok cervixen való átjutását, valamint csökkentik a méhkörtök motilitását. AC hatásfokuk megfelelő (Pearl-index: 0,5–3). A KOK-kal szembeni előnyük az, hogy mentesek az ösztrogén okozta mellékhatásoktól, és a szedés abbahagyását követően a fogamzóképeség is gyorsabban áll vissza. További előny, hogy jelenlegi tudásunk szerint a POP nincsen hatással a véralvadásra, a trombocytáaggregációra, vagy a fibrinolysisre. A prosztaciklin szérum-szintjét nem változtatja meg, sőt, az LNG csökkenti a tromboxán koncentrációját, ami a trombocytáaggregáció csökkenése irányában hat. Mindezek miatt a POP nem változtatja meg a VTE kockázatát, és így még a kórelőzményben szereplő thromboembolia esetén is használható (17). Nincsen hatással a szénhidrát-anyagcserére és a vérzsírszintekre. Mindezek alapján biztonságosan adható akkor is, ha a KOK ellenjavallt (18). Mellékhatásként leginkább rendetlen vérzés fordul elő. Bár hazánkban elsősorban a szop-

tatás alatti fogamzásgátlás kedvelt módszere, ajánlható 35 év feletti dohányzó nőknek, a 40 év felettieknek általában, illetve a KOK használatát ellehetetlenítő ösztrogénfüggő ellenjavallatok esetén.

Az injekciós hormonális készítmények közül hazánkban is elérhető a Depo-Provera 150, ami 3 hónapos AC-ra való medroxi-

progeszteron-acetátot tartalmaz (DMPA). A POP-hoz hasonlóan ennek sincs metabolikus hatása, de növeli a VTE kockázatát (19, 20). A Norplant nevű implantátum több éves fogamzásgátlást biztosít, lényege a bőr alá beültethető szilikontubus, amiből egyenletesen szívódik fel az LNG. Hasonló elven hat az Implanon, ami dezogesztrelt tartalmaz. Ezek az implantátumok nem fokozzák a CV rizikót (Magyarországon nem kaphatók).

A transzdermalis fogamzásgátló tapasz egy hétre elegendő etinil-ösztradiolt és vagy LNG-t, vagy norelgesztromint, a hüvelybe helyezhető

gyűrű etinil-ösztradiolt és etonogesztrelt tartalmaz. Előnyük, hogy a bőrből, illetve a hüvelyhámról felszívódva elkerülik a májban a „first pass effect”-et. A transzdermalis tapasz mellett a VTE valamivel gyakrabban fordul elő, mint KOK használata esetén, ezért például túlsúlyos nőkben (30 kg/m² feletti BMI esetén) ellenjavallt (21).

A sürgősségi AC-k a bevételt követő 3–5 napon belül megvédenek a nem kívánt fogamzástól. Ezek a készítmények, beleértve a szelektív progeszteronreceptor-antagonista uliprisztál-acetátot is, nem növelik a VTE rizikóját (22).

A hormont elválasztó méhen belüli AC-k, az úgynevezett LNG-IUS (LNG-t elválasztó intrauterin rendszerek) számos egyéb előnyös hatás mellett 3, illetve 5 évre biztosítanak biztos AC-t. Valamennyi LNG a méhből is felszívódik az általános keringésbe, ezért szisztémás mellékhatás elvben előfordulhat. Használatuk nem hordoz számottevő CV kockázatot.

Fontos klinikai kérdés a cukorbetegség fogamzásgátlásának lehetősége. A KOK elhanyagolható mértékben emeli a plazma inzulin- és glükózsintjét, és csökkenti az inzulinérzékenységet, nem befolyásolja a diabetes mellitus (DM) kialakulásának kockázatát (23, 24). Egy 2017-ben publikált metaanalízis 36 000 1-es és 2-es DM-ben szenvedő nő adatait dolgozta fel, és a VTE kockázatát KOK használata esetén 10,3, hüvelygyűrű esetén 13,5, és tapasz esetén 16,4/1000 nőévnek találta (25). DM-ben, ha nincs microvascularis károsodás (nephro-, retino-, vagy neuropathia, vagy megállapított atherosclerosis), a KOK nem abszolút ellenjavallt, de jobb választás a POP, illetve valamilyen egyéb – nem hormonális – AC módszer. A POP kevésbé befolyásolja a szénhidrát-anyagcserét, ezért DM-ben microvascularis károsodás esetén is használható (3, 18). A DMPA elhanyagolható mértékben növeli a plazma inzulin- és glükózsintjét, és csökkenti az inzulinérzékenységet, de miután a VTE-kockázatot önmagában is kétszeresére emeli, DM-ben kontraindikált (19, 20).

A hormonális fogamzásgátlás CV vonatkozásai, összefoglalás

A hormonális AC-k CV vonatkozásait a következőkben foglalhatjuk össze: a kombinált, tüszőhormont és progesztogént tartalmazó tabletták szignifikáns mértékben, de nagyobb klinikai jelentőség nélkül növelik a VTE kockázatát. A dohányzó, túlsúlyos és idősebb nőkben észlelhető rizikónövekedést a KOK tovább fokozza. Nem növeli a kockázatot az esztetrolt tartalmazó AC,

A hormonális fogamzásgátlás igazi sikertörténet, csaknem minden, azt igénylő nő számára található megfelelő hormonális fogamzásgátló módszer.

valamint a csak progesztogéntartalmú készítmények. KOK szedése nem növeli a vérzéses stroke, de az AMI és az ischaemiás stroke kockázatát kis mértékben igen. A hormonális AC-k CV mellékhatásai klinikai szempontból nem jelentősek, és messze elmaradnak a nem megfelelő AC módszer

alkalmazása miatt bekövetkező nem kívánt terhességgel kapcsolatos szövődeményektől. A hormonális fogamzásgátlás igazi sikertörténet, csaknem minden, azt igénylő nő számára található megfelelő hormonális AC módszer. Szerencsés, ha ezt a választást „egyenre szabjuk” (26).

Irodalom

1. László Á. Alkalmas-e a menopauzális hormonterápia cardiovascularis prevencióra? *LAM* 2012;22:582-9.
2. Godsland IF, Crook D, Devenport M, et al. Relationships between blood pressure, oral contraceptive use and metabolic risk markers for cardiovascular disease. *Contraception* 1995;52:143-9.
[https://doi.org/10.1016/0010-7824\(95\)00153-2](https://doi.org/10.1016/0010-7824(95)00153-2)
3. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, et al. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016 MMWR. *Recomm Rep* 2016;65:1-66.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6504a1>
4. Lobo RA, Skinner JB, Lippman JS, et al. Plasma lipids and desogestrel and ethinyl estradiol: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996;65:1100-9.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58321-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58321-6)
5. Dragoman M, Curtis KM, Garfield ME. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety outcomes. *Contraception* 2016;94:280-7.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.08.002>
6. Farley TMM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease: an international perspective. *Contraception* 1998;57:211-30.
[https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(98\)00019-5](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(98)00019-5)
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril* 2017;107:43-51.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.027>
8. Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, et al. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:797-802.
<https://doi.org/10.1177/1076029617727857>
9. van Vlijmen EFW, Veeger NJGM, Middeldorp S, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood* 2011;118:2055-61.
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-345678>
10. Schink T, Princk C, Braitmaier M, et al. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism in young women: a nested case-control analysis using German claims data. *BJOG* 2022;129:2107-16.
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.17268>
11. Sonalkar S, Mody SK. Hormonal contraception in the postpartum period. UpToDate, Aug. 2022.
12. Trussell J, Jordan B. Reproductive health risks in perspective. *Contraception* 2006;73:437-9.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.01.008>
13. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD011054.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011054.pub2>
14. Johansson T, Fowler P, Ek WE, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, and stroke risk. *Stroke* 2022;53:3107-15.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.038659>
15. Blanco-Molina A, Monreal M. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. *Cardiovasc Ther* 2010;8:211-5.
<https://doi.org/10.1586/erc.09.175>
16. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, et al. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:1064-70.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000915>
17. Vasilakis C, Jick H, Melero-Montes MM. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999;354:1610-1.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04394-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04394-9)
18. Kaunitz AM. Progestin-only pills (POPs) for contraception. UpToDate, Jul 2022.
19. Cockrum RH, Soo J, Ham SA, et al. Association of progestogens and venous thromboembolism among women of reproductive age. *Obstet Gynecol* 2022;40:477-87.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004896>
20. Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA): Efficacy, side effects, metabolic impact, and benefits. UpToDate, Sep 2022.
21. Burkman RT. Contraception: Transdermal contraceptive patches. UpToDate, May 2022.
22. Turok D. Emergency contraception. UpToDate, Oct 2022.
23. Adeniji AA, Essah PA, Nestler JE, et al. Metabolic Effects of a commonly used combined hormonal oral contraceptive in women with and without polycystic ovary syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2016;25:638-45.
<https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5418>
24. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:67-76.
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.11.001>
25. O'Brien SH, Koch T, Vesely SK, et al. Hormonal contraception and risk of thromboembolism in women with diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:233-8.
<https://doi.org/10.2337/dc16-1534>
26. László Á. Testre szabott fogamzásgátlás. *Medical Tribune* 2013;11:8-9.