

Др Славица Лончар¹
Мр сц. др Драган Лончар²

¹Дом здравља Крагујевац
²Гинеколошко-акушерска клиника,
Клинички центар Крагујевац

Утицај оралне хормонске контрацепције на липидни статус

Сажетак

Кључне речи:

гестоден,
етинил естрадиол,
липидни статус,
липопротеини.

Увод. Примена оралних хормонских контрацептива (ОХКЦ) ради спречавања нежељене трудноће потенцира проблем ефекта на липидни статус корисница, пошто се овај метод контрацепције користи континуирано, у дужем периоду. Одлучујућу улогу у избору метода имају поузданост метода, нежељена дејства и ризици, односно могуће компликације, као и контрола, односно стабилност менструалног циклуса.

Циљ рада. Испитивање утицаја монофазних, комбинованих, ниско-дозажних контрацептивних таблета које садрже етинилестрадиол и гестоден, на биохемијске параметре липидног профила.

Метод. Проспективном студијом испитано је 30 пацијенткиња старијих од 18 година. Ниједна од испитаница није у интервалу од 12 месеци пре почетка студије користила оралну хормонску контрацепцију. Консултативним клиничким прегледима, биохемијским, хематолошким и допунским испитивањима је искључено постојање кардиоваскуларних, ендокринолошких, неуролошких и малигних обољења. Испитивање је спроведено у току шест узастопних менструационих циклуса. Појединачна доза садржавала је 20 μg етинил естрадиола и 75 μg гестодена. Одређивање нивоа параметара липидног статуса вршено је три недеље пре почетка терапије и недељу дана након њеног завршетка методом уобичајених ензимских колориметријских тестова. Све анализе вршили смо у Крагујевцу у биохемијској лабораторији Клиничког центра Крагујевац. Статистичка обрада резултата вршена је применом Студентовог t-теста.

Резултати. Терапија значајно повећава вредности укупног холестерола, липопротеина мале густине (LDL) и триглицерида у крви испитаница ($p < 0,05$).

Закључак. У складу с тим сматрамо да се терапија може користити уз редовну контролу од стране надлежног гинеколога и тромесечном динамиком лабораторијских претрага.

Увод

Вољно и привремено спречавање трудноће може бити индиковано или пожељно из било ког од следећих разлога: друштвено-економских; медицинских; еугеничких и личних. Примена оралних хормонских контрацептива (ОХКЦ) ради спречавања нежељене трудноће, потенцира проблем ефекта на липидни статус корисница, пошто се ови лекови узимају континуирано, у дужем периоду. Током последње три деценије вршена су многобројна испитивања о утицају хормонских контрацептивних таблета на метаболизам, кардиоваскуларни систем¹. Обе компоненте, естрогена и прогестагена, делују тако што се после везивања за цитосолни или нуклеарни рецептор везују за ДНК циљне ћелије. Подаци из литературе указују на потребу нових истраживања о утицају комбинованих оралних контрацептива на квалитет хромозомског материјала ембриона и фетуса насталих у периоду након примене ових лекова². Запажено је да употреба алкохола и вегетеријански начин исхране могу повећати учесталост оболевања која је индукована пушењем код пацијенткиња на ОХКЦ. Публикован је значајан број саопштења која обрађују ову тему будући да је овај вид заштите од нежељене трудноће изузетно популаран и поуздан (*Pearl index 0,1%*). Учесталост примене ове врсте контрацепције у Шведској је 34%, у САД 28% и у Немачкој чак 51% свих коришћених метода. На другом месту по учесталости примене налази се кондом у Шведској са 21%, у САД стерилизација мушкарца са 28%, и у Немачкој друго место деле кондом и интраутерусни уложак са 13%. Поузданост различитих контрацептивних метода мери се *Pearl Index*-ом који означава број трудноћа код 100 жена које се методом служе годину дана. Занимљива је чињеница да се разликују теоретски од стварних података. Главна особина савремене контрацепције је *индивидуални избор* погодног контрацептива, уз уважавање свих релативних и апсолутних контраиндикација, као и ризичних чинилаца. Отуда се веома велики значај даје личној и породичној анамнези. Одлучујућу улогу у избору метода имају поузданост метода, нежељена дејства и ризици, односно могуће компликације, као и контрола, односно стабилност циклуса.

Естрогенска компонента

Етинил естрадиол је синтетизован 1938. год. и био је први синтетски, стероидни орално активни естроген. Међутим, први синтетски естроген који је почео да се употребљава у контрацепцијске сврхе, био је местранол (3-метил естар етинил естрадиола), који се у организму метаболише у етинил естрадиол да би постао биолошки активан.

Биолошка активност етинил естрадиола састоји се у:

- супримирајућем ефекту на излучивање фоликулостимулирајућег хормона (ФСХ) и лутеинизирајућег хормона (ЛХ)
- мењање секреције у материци стварањем едема који алтерирају подручја густе целуларности
- узрокују снижење концентрације прогестерона, што доводи до лутеолизе.

Гестоден

У поређењу са осталим прогестагенима треће генерације, гестоден има хемијску структуру и дејство који веома наликују природном прогестерону; има веће прогестативно дејство и инхибира овулацију при мањим дозама него дезогестрел или норгестимат. Поред тога, гестоден има јако изражено антиестрогенско дејство, које може да буде од користи јер је супротно нежељеним метаболичким дејствима која се повезују са естрогенима. Гестоден је 100% биорасположив и за разлику од дезогестрела и норгестимата, он не мора бити метаболисан у активни облик. Ова особина фармаколошког профила гестодена омогућава његово лакше одређивање и стабилну концентрацију у крви, те стога смањује ризик од његовог евентуалног субдозирања или предозирања. Ово снажно гестагенско деловање је појачано додатном двоструком везом између *C15* и *C16* атома. Биолошка расположивост је након оралне примене готово 100%. Максималан ниво у плазми у просеку достиже након 1-2 сата. Време полураспада износи 1,5-18 сати. У серуму се са високим афинитетом везује за *SHBG* (везујући протеин за сексуалне хормоне). Иако поседује афинитет према андрогеном, гликокортикоидном и алдостеронском рецептору, андрогено, гликокортикоидно и антиминералокортикоидно деловање су при уобичајеном дозирању без клиничког значаја.

Циљ рада

Циљ рада је испитивање утицаја монофазних, комбинованих, нискодозажних контрацептивних таблета које садрже етинил естрадиол и гестоден, на параметре липидног профила.

Метод

Проспективном студијом на одабраном узорку репродуктивно активних пацијенткиња, нормалног липидног статуса, непушача, са епидемиолошки негативним анамнестичким подацима у вези са

гојазношћу, интернистичким и кардиоваскуларним стањима контраиндикованим за примену хормонских контрацептива, испитивани су ефекти примене оралних, комбинованих, нискодозажних контрацептива на параметре липидног статуса. Испитано је 30 пацијенткиња, од којих је најстарија имала 30 а најмлађа 20 година; ниједна није у интервалу од 12 месеци пре почетка студије користила хормонску контрацепцију; све су укључене у испитивање ради спречавања настанка нежељене трудноће. Консултативним клиничким прегледима, биохемијским, хематолошким и допунским, додатно је искључено постојање кардиоваскуларних, ендокринолошких, неуролошких и малигних обољења. Испитивање је спроведено у току шест узастопних менструационих циклуса. Појединачна доза садржавала је 20 μg етинил естрадиола и 75 μg гестодена. Одређивање нивоа параметара липидног статуса вршено је три недеље пре почетка терапије и недељу дана након њеног завршетка методом уобичајених ензимских колориметријских тестова (*Randox kit*). Све анализе вршили смо у Крагујевцу у биохемијској лабораторији Клиничког центра Крагујевац. Статистичка обрада резултата вршена је применом Студентовог *t*-теста.

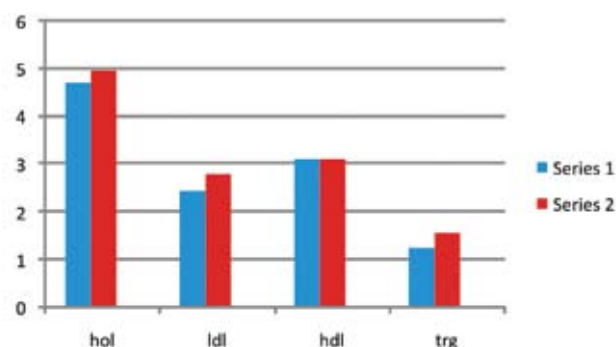
Резултати

Табела 1. Приказ пацијенткиња у односу на животно доба

Животно доба/године	20	21-24	25-29	30
Број	1	10	18	1
%	3,33	33,33	60,00	3,33

Просечна старост испитаница износила је $25,6 \pm 2,7$ година са доминантном групом од 25 до 29 година. Просечно повећање вредности холестерола пре и након завршене терапије износило је 5,29%, просечно повећање вредности липопротеина мале густине је износило 13,88%, а триглицерида 22,83%. Анализом липидног и липопротеинског статуса пацијенткиња у току истраживања применом χ^2 -теста за мале зависне узорке, утврдили смо да је до статистички значајног повећања средње вредности дошло код концентрација холестерола, липопротеина мале густине (*LDL*) и фракције триглицерида. Липопротеини велике густине (*HDL*) нису показали статистички значајно повећање након испитивања $p > 0,05$. Средња вредност холестерола пре терапије износи $4,72 \pm 0,66 \text{ mmol/L}$, а по завршетку терапије $4,97 \pm 0,58 \text{ mmol/L}$, што је у односу на вредност пре терапије статистички значајно на нивоу $p < 0,05$. Липопротеини мале густине (*LDL*) са средњом вредношћу пре терапије $2,47 \pm 0,69 \text{ mmol/L}$, а након терапије од $2,79 \pm 0,57 \text{ mmol/L}$, као и триглицериди са вредношћу пре

терапије $1,27 \pm 0,35 \text{ mmol/L}$ и после терапије $1,56 \pm 0,40 \text{ mmol/L}$, такође су показали пораст у односу на вредност пре терапије на нивоу $p < 0,05$. Овај ефекат ОХКЦ је очекиван будући да су и раније саопштавани резултати који иду у прилог резултатима наше студије^{2,3} (графикон 1, табеле 2-5).



*Плава колона 1 - пре терапије; Црвена колона 2 - после терапије

Графикон 1. Графички приказ параметара липидног статуса пре и после ОХКЦ

Табела 2. Статистички приказ разлике средњих вредности концентрације холестерола пре и после терапије. *T*-тест за мале зависне узорке.

	X средње	СД	Н	Разлика	СД разлике	t	Степен слободe	p
Hol 1	4,72	0,66						
Hol 2	4,97	0,58	30	-0,24	0,59	-2,26	29	0,03

*Hol - холестерол; 1 - пре терапије, 2 - након терапије

Уочавамо статистички значајно повећање средње вредности холестерола, $p < 0,05$.

Табела 3. Статистички приказ разлике средњих вредности липопротеина мале густине пре и после терапије. *T*-тест за мале зависне узорке.

	X средње	СД	Н	Разлика	СД разлике	t	Степен слободe	p
LDL 1	2,45	0,69						
LDL 2	2,79	0,57	30	-0,34	0,88	-3,77	29	0,0007

*LDL - липопротеини мале густине; 1 - пре терапије, 2 - након терапије

Уочавамо статистички значајно повећање средње вредности липопротеина мале густине, $p < 0,05$.

Табела 4. Статистички приказ разлике средњих вредности концентрације липопротеина велике густине пре и после терапије. *T*-тест за мале зависне узорке

	X средње	СД	Н	Разлика	СД разлике	t	Степен слободe	p
HDL 1	3,10	0,75						
HDL 2	3,10	0,75	30	-0,70	0,75	-2,26	29	0,61

*HDL - липопротеини велике густине; 1 - пре терапије, 2 - након терапије

Не уочавамо статистички значајно повећање средњих вредности липопротеина велике густине, $p > 0,05$.

Табела 5. Статистички приказ разлике средњих вредности концентрације триглицерида пре после терапије. *T*-тест за мале зависне узорке.

	Х средње	СД	Н	Разлика	СД разлике	<i>t</i>	Степен слободе	<i>p</i>
<i>Tgl</i> 1	1,27	0,35						
<i>Tgl</i> 2	1,56	0,40	30	-0,29	0,40	-3,98	29	0,0004

**Tgl* - триглицериди; 1 - пре терапије, 2 - након терапије

Уочавамо статистички значајно повећање средње вредности триглицерида, $p < 0,05$.

Дискусија

Оралне хормонске контрацептиве најчешће користи популација жена у репродуктивном периоду живота. Према епидемиолошким подацима, њихова употреба је нарочито популарна код жена које нису рађале⁴. Циљ нашег истраживања је био да утврдимо утицај ординираних терапија на параметре липидног статуса. Промене у липидном статусу код узимања ОХКЦ заснивају се на ефекту естрогене компоненте да повећава нивое *LDL* и триглицерида, док ниво *HDL*-а смањује. ОХКЦ који садрже ниске дозе естрогена имају неупоредиво повољнији утицај на липидни статус⁵. Хипертриглицеридемија као појава за себе, сигнификантан је показатељ високог ризика за тромбозу крвних судова. Закључак многих, већ објављених студија је да ако *LDL* прати пораст триглицерида, превентивно делује као антиромботички фактор. Новије студије говоре о повећаном броју инфаркта миокарда код пацијенткиња са неповољним нивоом и односом липида и липопротеина у серуму^{6,7}. Прогестагени ОХКЦ изазивају пад нивоа *HDL* у серуму, пораст нивоа *LDL* и пад нивоа укупног холестерола и триглицерида. При томе, важна је доза естрогена као и доза и врста прогестагена у ОХКЦ. Левоноргестрел у трофазној контрацептивној таблети (*Triquilar*) не утиче значајније на ниво *HDL*, *LDL*, апопротеина *B* или апопротеина *A*, док висока доза левоноргестрела у монофазној комбинацији (*Stediril M*) изазива пораст нивоа *LDL* и апопротеина *B* и пад нивоа *HDL* и апопротеина *A*. Монофазне ОХКЦ са десогестрелом имају повољан учинак на липопротеински профил. ОХКЦ с трофазним норгестиматом и гестоденом (*Triminulet*) имају повољан учинак на однос *LDL* и *HDL*, те однос апопротеина *B* и апопротеина *A*⁸. Укупно гледано, досадашње студије о учинку нискодозажних ОХКЦ на липопротеине и липиде плазме показују да би неповољан учинак могла имати једино монофазна ОХКЦ с вишим дозама левоноргестрела (*Stediril M* и *Stediril D*). Студије на експерименталним животињама (мајмуни и зечеви)

указују на заштитни учинак естрогена на атеросклерозу механизмом који је независан од профила липида и липопротеина у серуму. Естрогена компонента у ОХКЦ има директан заштитни учинак на крвне судове делујући на вазомоторне и коагулационе факторе као што су азот-оксид и простациклини. Упркос чињеници да неке ОХКЦ имају негативан учинак на липопротеински профил у серуму, нема доказа да би атеросклероза била узрок порасту кардиоваскуларних болести код корисница ОХКЦ. Сматра се да је механизам настанка кардиоваскуларних болести као последица артеријског учинка код корисница ОХКЦ пре свега тромбоза, која је условљена естрогеном⁹. Могућа последица учинка ОХКЦ на артерије је појава инфаркта миокарда, исхемичног или хеморагичног можданог удара, тромбозе мезентеричне артерије или артерије ретине. С обзиром на то да је учесталост појаве можданих тромботичних атака (тромботични мождани удар, транзиторне исхемичне атакe) међу младим женама мало већа од појаве венске тромбозе и можданог удара, уз могући смртни исход или инвалидност, мождани удар је најзначајнија могућа артеријска нуспојава узимања ОХКЦ¹⁰. Уз изузетно ниску учесталост појаве можданог удара код младих жена у репродуктивном добу, врло је мали пораст апсолутног ризика за мождани удар уз ОХКЦ. Код жена изнад 35 година учесталост можданих тромботичних атака је већа. Зато њима треба давати ОХКЦ само ако су доброг здравља и без значајног ризичног фактора за кардиоваскуларне болести (хипертензија, мигрена са ауром, дијабетес мелитус са васкуларним променама и пушење). Будући да је доза естрогена значајан ризик за инфаркт миокарда и мождани удар, разумно је предложити употребу нискодозажних ОХКЦ. Ако ОХКЦ уопште доприносе порасту појаве инфаркта миокарда и можданог удара, тада број инфаркта миокарда и можданог удара може бити већи само за 1–2 на 100.000 корисница ОХКЦ¹¹. Треба имати на уму да ако код жена са артеријским болестима и може бити повећан ризик ОХКЦ за инфаркт миокарда и мождани удар, понекад је за њих трудноћа са могућим компликацијама и ризиком мајчине смрти још већи ризик¹². Резултати наше студије показују да су у складу са искуствима других аутора, без обзира на сигурно различите социјално-економске аспекте живота и рада наших испитаница у односу на квалитет живота испитаница богатијих друштава које смо користили у компарацији кроз литературу. Статистички значајна повећања описаних параметара које смо пратили у току овог истраживања могу се објаснити индивидуалним учинцима саме терапије у садејству са различитостима адаптивних механизма испитаница и различитим економско-социјалним статусом пацијенткиња. Можемо претпоставити да социјално-економски фактор кроз начин живота, навике и услове рада, значајно доприноси различитостима у публикованим саопшењима и да једну овакву студију сигурно треба допунити управо тим подацима.

Закључак

На основу добијених резултата проспективне, *in vivo* студије, можемо закључити да терапија значајно повећава вредности укупног холестерола, липопотеина мале густине и триглицерида у крви испитаница ($p < 0,05$).

У складу с тим, сматрамо да се терапија може користити уз редовну контролу од стране надлежног гинеколога и тромесечном динамиком лабораторијских претрага, будући да су констатована повећања вредности испитиваних параметара испод граничних вредности које се користе у клиничкој пракси.

Slavica Loncar M.D.¹
Dragan Loncar M.D. MSc²

¹The Health Center of Kragujevac

²Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Center and Clinic, Kragujevac

The Influence of Peroral Hormonal Contraceptives on the Lipid Status

Key words:

gestoden,
ethynyl estradiol,
lipid status,
lipoproteins

Abstract

Introduction. The use of oral hormonal contraceptives (OHC) in order to prevent unwanted pregnancy emphasizes the problem of effect on lipid status of users because these medicines are taken continually for longer period. A decisive role in choosing the method of contraception have the reliability of the method, unwanted effects and risks, that is possible complications, and control, i.e., stability of the menstrual cycle.

Aim. The aim of work is to test the influence of monophased, combined, low dosed birth control pills which contain ethynyl estradiol and gestoden on biochemical parameters of lipid profile.

Method. In this prospective study, participated 30 patients older than 18 years. None of them has been using hormonal contraception for at least 12 months before the start of the study. The existence of cardiovascular, endocrinologic, neurologic and malignant diseases was excluded by consultative clinical checkups, biochemical, hematological and additional medical examinations. The research was conducted during six menstrual cycles in a row. The single dose contained 20 micrograms of ethynyl estradiol and 75 micrograms of gestoden. Determining the parameter level of lipid status was performed three weeks before the beginning of medication and a week after ceasing; using the method of usual enzymatic and colorimetric tests (»Randox«). All analyses were done in Kragujevac in biochemical laboratory in Clinical Centre of Kragujevac. Statistical processing of results was performed by method of χ^2 -test for small samples and by percentage estimation.

Results. The therapy significantly increases the level of cholesterol, low-density lipoproteins (LDL) and triglycerides in the blood of the patients ($p < 0,05$).

Conclusion. According to the results of the study, we believe that the hormonal contraceptive medication should be used in combination with the regular checkups performed by competent gynecologist and with laboratory checkups for every three months.

Литература

1. Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. *Effects of the progestagen - only contraceptive implant Implanon on cardiovascular risk factors*. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Mar; 68 (3):355-60. Epub 2007 Sep 14.
2. Gris JC, Jamin C, Benifla JL, Quere I, Madelenat P, Mares P. *APC resistance and third-generation oral contraceptives: Acquired resistance to activated protein C, oral contraceptives and the risk of thromboembolic disease*. Hum Reprod 2001;16(1):3-8.
3. Henneman P, Schaap FG, Rensen PC, van Dijk KW, Smelt AH. *Estrogen induced hypertriglyceridemia in an apolipoprotein AV deficient patient*. J Intern Med. 2008 Jan; 263(1):107-8. No abstract available.
4. Nessa A, Latif SA, Uddin MM, Hussain MA. *Serum HDL-cholesterol in women using low dose oral contraceptives*. Mymensingh Med J. 2007 Jul;16(2 Suppl):S3-6.
5. Grundy SM. *Multifactorial etiology of hypercholesterolemia*. Arterioscler. Thromb. 1991; 11:1619-1635.
6. Palin SL, Mc Ternan PG, Mc Gee KC, Studee DW, Barnet AH, Kumar S. *Dydrogesterone and norethisterone regulate expression of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in human subcutaneous abdominal adipocytes*. Diabetes Obes Metab. 2007 Jul;9(4):585-90.
7. Ramakrishanan G, Rana A, Das C, Chandra NC. *Study of low-density lipoprotein receptor regulation by oral (steroid) contraceptives: desogestrel, levonorgestrel and ethinyl estradiol in JEG-3 cell line and placental tissue*. Contraception. 2007 Oct; 76(4):297-305. Epub 2007 Sep 14.
8. Williamson R, Lee D, Hagaman J, Maeda N. *Marked reduction of high density lipoprotein cholesterol in mice genetically modified to lack apolipoprotein A-I*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992;89:7134.
9. Milewicz T, Kostecka A, Rogatko I, Sztelfo K, Kwiatkowska-Panek E, Radowick S, Krzysik J. *Plasma levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, and HDL-cholesterol in postmenopausal women during 12 months' oral administration of dydrogesterone or medroxyprogesterone combined with continuous transdermal supplementation of 17beta-estradiol*. Przegl Lek. 2007;64(2):65-9. Polish.
10. Lawson EA, Miller KK, Mathur VA, Misra M, Meenaghan E, Herzog DB, Klibanski A. *Hormonal and nutritional effects on cardiovascular risk markers in young women*. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Aug;92(8):3089-94. Epub 2007 May 22.
11. Kemmeren JM et al. *Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis*. BMJ 2001;323(7305):131-134.
12. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. *Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives*. Lancet 2001; Vol 358 (9291):1427-29.