

ХОРМОНАЛНИ ИНТЕРВЕНЦИИ И ТРОМБОЕМБОЛИЧЕН РИСК ПРИ ЖЕНАТА

Терминът “хормонални интервенции” не е използван случайно. Подаването на екзогенни хормони, техни аналози, антагонисти и агонисти е истинска *интервенция*, насочена към една от най-fino настроените системи в организма.

В гинекологията намират широко приложение две хронични хормонални интервенции: прием на комбинирани (двуконпонентни) перорални противозачатъчни средства (ППС) и хормоно-заместваща терапия (ХЗТ). Литературните данни за ППС са много повече от тези за ХЗТ. Някои автори подчертават този дисбаланс, като правят заключение, че потенциалните рискове при ХЗТ са несправедливо надценени, поради механичното възприемане на аналогии с ППС.

И двете интервенции най-често се осъществяват чрез комбинация на естроген и гестаген. Разликите между лекарствените комбинации, използвани за антиконцепция и за хормонално заместване, са обобщени в табл. 1.

Таблица 1: Основни разлики между комбинираните ППС и комбинираните схеми за ХЗТ

| | ППС | ХЗТ |
|---|---|---|
| Търсен ефект | Потискане на овулацията | Антиостеопоротичен, антиатерогенен (протекция на артериалната стена), невро-вегетативен, трофичен |
| Агент на търсения ефект | <i>Гестаген</i> | <i>Естроген</i> |
| Тип и роля на допълнителното вещество | <i>Естроген:</i> осигурява редовно (менструоподобно) кървене, повишава сигурността на контрацепцията, позволява намаляване дозата на гестагена | <i>Гестаген:</i> противодейства на вредните ефекти на естрогена, понякога осигурява редовно (менструоподобно) кървене |
| Най-често наблюдавани нежелани странични ефекти | <i>На гестагена:</i> задръжка на течности, напълняване <i>На естрогена:</i> тромбоемболичен риск , повишен риск от хипертония, повишен риск от рак на гърдата | <i>На естрогена:</i> тромбоемболичен риск , повишен риск от рак на ендометриума <i>На гестагена:</i> практически липсва при здрави жени |

В доста клинични проучвания се намира корелация между приема на естрогени и повишен тромбоемболичен риск. Тези проучвания, обаче, не винаги могат да се похвалят с методологична прецизност. Например: голяма част от жените, които се стремят към независимост и самочувствие чрез ППС или ХЗТ, освен това са и пушачки. Пушенето, от своя страна, е фактор за повишен риск от хипертония и тромбоемболични усложнения – независимо от хормоналната интервенция. Във връзка с разногласията по относителната тежест на рисковите фактори, през 90-те години на миналия век в световната медицинска литература се създаде истинска бъркотия от противоречащи си становища за ползата и вредата от ППС и ХЗТ. Единодушие се постигна по препоръката за въздържание от ППС, ако жената е пушачка, особено в годините преди менопауза. Не се постигна единодушие по предписването на ХЗТ при пушачки.

ППС, подобно на много други фармацевтични продукти, се подразделят на “генерации”. Всяка следваща генерация би трябвало да се възприема за по-ефективна и по-безопасна от предходната. Естрогенът, съдържащ се в съвременните ППС, обикновено е един и същ – етинилестрадиол (ЕЕ), рядко – местранол и др.. Различно е

само количеството му. Говорим за четири типа (не и “генерации”) ППС според съдържанието на ЕЕ: препарати с ЕЕ = 50 µg, ЕЕ < 50 µg, ЕЕ < 35 µg и ЕЕ < 25 µg. Критерий за преминаване в следваща *генерация* е видът на гестагена (табл. 2).

Таблица 2: Генерации на ППС

| Генерация | Гестаген | Свойства |
|-----------|--------------------------|---|
| Първа | Група на норетистерона | Умерено антиестрогенно и частично андроген-миметично действие |
| Втора | Група на норгестрела | Мощно и сравнително “чисто” антиестрогенно действие |
| Трета | Гестоден или дезогестрел | Умерено антиестрогенно и частично естроген-миметично действие |

Някои съвременни синтетични гестагени не могат да намерят мястото си в тази класификация – напр. норгестимат, съдържащ се в широко разпространения препарат Cilest.

Оказва се, че тромбоемболичният риск е по-висок при ППС от трета генерация, отколкото от втора. Изглежда, че обратното е вярно за риска от засягане на артериалната стена (инсулт, инфаркт на миокарда). Това е логично, защото естрогените въздействат върху реологията на кръвта, върху венозната и артериалната стена по такъв начин, че

- повишават тромбоемболичния риск;
- понижават риска от атерогенеза и артериален спазъм, което е една от основните причини да се препоръчват за ХЗТ в по-напреднала възраст¹.

Мощните антиестрогени от групата на норгестрела (II генерация) противодействат и на двата естрогенни ефекта, понижавайки тромбоемболичния риск и, вероятно, повишавайки риска от коронарни и церебро-вакуларни усложнения. Частичното естроген-миметично действие на гестодена и дезогестрела (III генерация) напротив, “оставя естрогените да си гледат работата”.

Табл. 3 отразява значението и на други фактори, които теоретично биха могли да повишат тромбоемболичния риск при хронични потребителки на ППС.

Таблица 3: Фактори на възможен допълнителен тромбоемболичен риск при употреба на ППС

| Фактор | Значение |
|---|---|
| Количество на ЕЕ в ППС | Тромбоемболичният или хипертоничният риск е право пропорционален на количеството ЕЕ |
| Възраст | Без значение |
| Анамнеза за хипертония, несвързана с бременността | Без значение |
| Анамнеза за хипертония, свързана с бременността | Повишен тромбоемболичен риск |
| Анамнеза за ТЕУ | Повишен тромбоемболичен риск |
| Индекс на телесната маса (ИТМ) | Повишен тромбоемболичен риск при ИТМ > 25kg/m ² |
| Лайденова мутация на фактор V | Повишен тромбоемболичен риск |
| Тютюнопушене | Без значение ² |

¹ Има и други становища, например – че ХЗТ повишава тромбоемболичния риск, без да намалява риска от коронарна болест, поне през първите 4 години на приложението ѝ.

² Тютюнопушенето не променя тромбоемболичния риск, но повишава риска от артериални усложнения (мозъчно-съдови заболявания и инфаркт на миокарда) при хронични потребителки на ППС.

Има и други становища. По някои данни от литературата, ППС от трета генерация с ниско съдържание на естроген (20 µg ЕЕ плюс гестоден) могат без съществени угризения да се предписват както на пушачки под 35 годишна възраст, така и на жени над 35 години, стига при тях да няма изначално повишен тромбоемболичен риск.

Наскоро бяха въведени трансдермалните комбинирани контрацептиви, с най-широко известен представител *Evra*. Основното им предимство пред ППС е това, че редовният прием не се влияе толкова от странични фактори като забравяне, повръщане и подобни. През 2005 година Федералната агенция за храни и лекарства на САЩ (FDA) съобщи, че трансдермалните контрацептиви освобождават в организма до 60 % повече естроген, отколкото ППС. Във февруарския си брой от 2007 година, списанието *Obstetrics and Gynecology* публикува проучване върху 340 000 жени, приемащи трансдермални контрацептиви. Тромбоемболичният риск при тях се оказва два пъти по-висок отколкото при жени, приемащи ППС. Когато рискът е по начало нисък – например 0.2 % – двукратното му повишение не е особено тревожно, но едва ли можем да се абстрахираме напълно от тези данни.

Що се отнася до хронологията на тромбоемболичния риск, според неколцина той става факт към четвъртия месец от началото на приема на хормони, не се влияе от времетраенето на приема и до 3 месеца след спирането на хормоните се изравнява с този в контролната група.

Ефектът върху тромбоембообразуването (оттам – и върху тромбоемболичния риск), очакван от препаратите за ХЗТ, изглежда е по-малко драстичен от ефекта на ППС. Основна причина за това е използването на “по-нативни” от ЕЕ естрогени в препаратите за ХЗТ³. Естествените (и близките до тях) естрогени имат доказано понисък ефект върху коагулационните механизми, отколкото синтетичните естрогени, какъвто е ЕЕ. Освен това, приемът на естрогени, който не минава през гастроинтестиналния тракт (пластири, вагинални и трансдермални кремове, подкожни импланти) “шънтира” порталното кръвообръщение. Така на тези препарати се отнема възможността да влияят на чернодробния белтъчен синтез, което редуцира тяхното въздействие върху съсирваемостта на кръвта.

Поставя се въпросът коя схема за ХЗТ е по-малко вредна:

- циклично подаване на естроген и секвенциално подаване на гестаген или
- постоянно подаване на естроген и секвенциално подаване на гестаген.

Имаме сериозни основания да допуснем, че двете схеми са еднакво добри.

Редно е да се споменат и други хронични хормонални интервенции. Антиестрогенът тамоксифен е едно от средствата, включени в комплексното лечение на рака на гърдата, а през октомври 1998 г. FDA одобри приложението му за превенция на този рак. За първи път се даде зелена улица за приложение на антиестроген при здрави жени. Тамоксифенът може да причини карцином, хиперплазия и полипи на ендометриума. Освен това, той има естроген-миметично действие върху венозната стена. Един друг, по-съвременен клас антиестрогени, известен като SERM (*selective estrogen receptor modulators*⁴), вече е комерсиализиран за превенция на остеопорозата при жени в менопауза. SERM не оказват въздействие върху пролиферацията на ендометриума, но също се отнасят като естроген-миметик по отношение на вените.

³ Например: конюгирани естрогени, пиперазин-естрон сулфат, микроенизиран естрадиол (System), 17β-естрадиол (Riselle), естрадиол дипропионат (Estraderm, Dermestril), естрадиол валерат, естриол (Ortho-Gynest, Ovestin).

⁴ Селективни модулатори на естрогенните рецептори. Представител: Raloxifene.