proLékaře.cz | 31.7.2025

# Kazuistika
# Hluboká žilní trombóza a plicní embolie při užívání hormonální antikoncepce

M. Nováčková
*I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně a Mezinárodní centrum klinického výzkumu*

**Souhrn**
Užívání hormonální antikoncepce je považováno za rizikový faktor vzniku hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Od zavedení hormonální antikoncepce v 60. letech 20. století byl u jejích uživatelek pozorován častější výskyt těchto komplikací. Nejnovější studie pak ukázaly dvakrát vyšší riziko vzniku žilní trombózy při užívání kombinovaných preparátů obsahujících progestiny třetí generace (desogestrel, gestoden, norgestimate) ve srovnávání s progestiny druhé generace (levonorgestrel a norgestrel), ačkoli progestiny třetí generace neprokázaly žádný klinicky významný benefit. Přičemž riziko vzniku hluboké žilní trombózy je ještě vyšší u neperorálních forem hormonální antikoncepce (vaginální kroužek, transdermální náplast).

**Klíčová slova**
hluboká žilní trombóza – plicní embolie – hormonální antikoncepce

**Deep venous thrombosis and pulmonary embolism associated with hormonal contraceptives use**

**Abstract**
Since the early 1960s, it has been well documented that combined hormonal contraceptives increase the risk of venous thrombosis. Second and third generation oral contraceptives (OCs) differ in their progestin component. Third generation OCs contain desogestrel, gestodene or norgestimate while *second generation* OCs contain norgestrel or levonorgestrel. In spite of the fact that the third generation OCs have not shown any clinically significant benefit over the *second generation* OC, multiple studies and two meta-analyses show that the third generation OC containing desogestrel are associated with approximately doubled risk of venous thrombosis. The newer generation of oral formulations, as well as non-oral contraceptives (transdermal and vaginal), were recently studied for thrombotic risk. In the context of contraceptives use, the non-oral route of ethinyl-estradiol administration seems to be more thrombogenic than the oral route.

**Keywords**
deep venous thrombosis – pulmonary embolism – oral contraceptives

## Kazuistika

Pacientka, 24 let, byla přijata v říjnu 2013 pro kolapsový stav. Před třemi dny prodělala plánovanou artroskopii levého kolene v okresní nemocnici (v červnu 2013 pád ze schodů, poúrazové utržení levého menisku, zvolen konzervativní postup). Druhý den po operaci pozorovala postupně narůstající otok levé končetiny od kotníku po koleno, pacientka přesto propuštěna domů, doma pozorovala stupňující se bolest levého lýtka. Třetí den po operačním výkonu šla do práce, odpoledne náhle vzniklá dušnost, točení hlavy, synkopa cestou z práce. Volána RZP, pacientka přivezena na urgentní příjem.

## Z anamnézy

Pacientka se dlouhodobě s ničím neléčí, od 16 let pravidelně užívá hormonální antikoncepci (HAK), do června 2013 užívala Triquilar (třífázová kombinovaná hormonální antikoncepce obsahující etinylestradiol v dávce 30–40–30 µg a levonorgestrel v dávce 50–75–125 µg – tj. progestin 2. generace). Dne 20. 6. 2013 změna perorální antikoncepce Triquilar ošetřujícím gynekologem na vaginální kroužek NuvaRing. Od operace si aplikovala Fraxiparine 0,4 ml s.c. po 24 hod. Z rodinné anamnézy: rodiče 46 let, s ničím se neléčí, mladší sestra prodělala mononukleózu, užívá HAK, otec z matčiny strany zemřel na plicní embolii v 75 letech, matka z otcovy strany prodělala hlubokou žilní trombózu (HŽT) po porodu ve 20 letech.

## Další vyšetření

Staus praesens: na levé dolní končetině zvětšení objemu lýtka o 1,5 cm oproti pravé straně, pozitivní Homans, plantární znamení negativní. Dle EKG: sinusový rytmus, frekvence 80/min, osa vertikální, PQ 0,16s, QRS 0,08s, ST deprese do 1 mm ve III, q III, S I, vlna T negativní ve III,aVF. Laboratorně D dimery více než 10,000. Indikována akutně CT AG plicnice, kde obraz masivní plicní embolie bilaterálně až do perifie, truncus volný, odstupy kmenů volné, od plicních hilů

proLékaře.cz | 31.7.2025


již masivní plicní embolie. Na příjmové ambulanci aplikován Clexane 0,8 ml s.c. , následně pacientka odeslána na koronární jednotku. Pacientka bez dušnosti, saturace kyslíkem v normě, oběhově stabilní, proto trombolýza neindikována. Zde doplněno echo srdce: zjištěna dilatace pravostranných srdečních oddílů, známky mírné plicní hypertenze (odhadem STK v PK kolem 37 mmHg). Dále doplněno angiologické vyšetření DKK včetně Dopplera: hluboká žilní trombóza – dle UZ obrazu staršího data – t.č. patrné posttrombotické změny ve VP a VTP vlevo. Za hospitalizace odebrány hyperkoagulační stavy, protilátky proti lupus antikoagulans – negativní. Pokračováno v terapii LWMH, provedeno kontrolní echo srdce: normalizace tlaku v plicnici, bez dilatace pravostranných srdečních oddílů, EF LK 65 %. Biochemické faktory, které by mohly svědčit o dědičné nebo získané predispozici venózní nebo arteriální trombózy zahrnující rezistenci aktivovaného proteinu C (APC), hyperhomocysteinemii, deficienci antitrombinu III, deficienci proteinu C, deficienci proteinu S, antifosfolipidových protilátek (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans), nebyly u pacientky prokázány. Rehabilitace, pacientka převedena na per os antikoagulační terapii, do medikace nasazen rivaroxaban. Pacientka schopna dimise, striktní zákaz užívání HAK.

## Úvod

Rozsáhlé studie ukázaly vyšší riziko vzniku hluboké žilní trombózy a plicní embolie (PE) u uživatelek hormonální antikoncepce podle typu podávaného progestinu [1–4]. Z těchto studií pak vyplývá dvakrát vyšší riziko vzniku HŽT u HAK obsahující progestiny třetí generace (tj. desogestrel, gestoden, norgestimate) než u HAK obsahující progestiny druhé generace (tj. levonorgestrel a norgestrel) a 2–8krát vyšší riziko vzniku HŽT než u žen neužívajících žádný typ HAK [5–10]. HAK má prokoagulační efekt – zvyšuje hladiny koagulačních faktorů VII, VIII, X, fibrinogenu, protrombinu a zároveň snižuje hladinu faktoru V. Zvýšení hladiny faktoru VII a protrombinu a snížení faktoru V bylo pak u třetí generace progestinů vyjádřeno signifikantně více než u druhé generace [11]. Přičemž toto riziko je zcela nejvyšší u neperorálních forem HAK obsahujících progestin třetí generace, tj. vaginální kroužek NuvaRing a u transdermální náplasti EVRA. Tento rozdíl je dán v případě preparátu NuvaRing farmakokinetikou etonogestrelu: 3–5krát zvyšuje plazmatickou hladinu Sexual Hormone Binding Globulinu a 3,75krát zvyšují hladinu aktivovaného proteinu C ve srovnání s levonorgestrelem [12].

## NuvaRing

**Farmakokinetické vlastnosti vaginálního kroužku NuvaRing:** obsahuje etonogestrelum 11,7 mg a ethinylestradiolum 2,7 mg. Vaginální kroužek uvolňuje za 24 hod průměrně 0,120 mg etonogestrelu – tzv. aktivní metabolit desogestrelu a 0,015 mg etinylestradiolu.

### *Etonogestrel – absorpce*

Etonogestrel uvolněný z přípravku NuvaRing je rychle vstřebáván poševní sliznicí. Maximální koncentrace etonogestrelu v séru, která je přibližně 1 700 pg/ml, je dosažena asi za týden po zavedení kroužku. Sérové koncentrace vykazují malé výkyvy a pozvolna klesají, až dosahují po třech týdnech hodnoty 1 400 pg/ml. Absolutní biologická dostupnost je asi 100 %, což je více než při perorálním podání.

### Distribuce

Etonogestrel je vázán na sérový albumin a na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG). Zdánlivý objem distribuce etonogestrelu je 2,3 l/kg.

### Metabolizmus

Etonogestrel je metabolizován obvyklými cestami metabolizmu steroidů. Zdánlivá clearance séra je asi 3,5 l/h.

### Eliminace

Hladiny etonogestrelu v séru se snižují ve dvou fázích. Terminální vylučovací fáze je charakterizována poločasem odpovídajícím přibližně 29 hodinám. Etonogestrel a jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru asi 1,7 : 1. Poločas vylučování metabolitů je asi šest dnů.

### *Etinylestradiol – absorpce*

Etinylestradiol uvolňovaný z přípravku NuvaRing je rychle vstřebáván poševní sliznicí. Maximální sérové koncentrace asi 35 pg/ml je dosahováno za tři dny po zavedení a po třech týdnech dochází k poklesu na 18 pg/ml. Měsíční systémová expozice etinylestradiolu (AUC0-w) činí u přípravku NuvaRing 10,9 ng.h/ml. Absolutní biologická dostupnost je asi 56 %, což je srovnatelné s perorálním podáním etinylestradiolu.

### Distribuce

Etinylestradiol je vysoce, avšak nespecificky vázán na sérový albumin. Zdánlivý objem distribuce byl stanoven na asi 15 l/kg.

### Metabolizmus

Etinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, ale vytváří se mnoho druhů hydroxylovaných a metylovaných metabolitů. Ty jsou přítomny jako volné metabolity a jako konjugáty sulfátu a glukuronidů. Zdánlivá clearance je asi 35 l/h.

### Eliminace

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích. Terminální fáze eliminace je charakterizována velkými individuálními variacemi poločasu, které mají za následek medián poločasu asi 34 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován; metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 1,3 : 1. Poločas vylučování metabolitu je asi 1,5 dne.

V ČR za rok 2012 užívalo podle ÚZIS HAK 51,6 % žen fertilního věku, tj. 1 281 005 žen (věk 15–49 let). Nasazení vhodného typu HAK by vždy mělo předcházet klinické posouzení, které zohlední osobní a rodinnou anamnézu a rizikové faktory žilní trombózy individuálně u každé ženy. Riziko vzniku tromboembolických komplikací u uživatelek HAK vytváří důležitý zdravotní aspekt, jelikož se jedná o ekonomicky a reprodukčně aktivní část populace.

## Závěr

V České republice užívalo HAK v roce 2012 podle ÚZIS hormonální antikoncepci 51,6 % žen fertilního věku, tj. 1 281 005 žen (věk 15–49 let). Nasazení vhodného typu HAK by vždy mělo předcházet klinické posouzení, které individuálně u každé ženy zohlední osobní, rodinnou anamnézu a rizikové faktory žilní trombózy. Riziko vzniku trombembolických komplikací u uživatelek hormonální antikoncepce vytváří důležitý zdravotní aspekt, jelikož se jedná o ekonomicky a reprodukčně aktivní část populace.

*Supported by European Regional Development Fund – Project FNUSA-ICRC ( No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123)*

## Literatura

**1.** Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2013; 347: f5298. doi: 10.1136/bmj.f5298.

**2.** World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Con-

proLékaře.cz | 31.7.2025


traception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. Lancet 1995; 346: 1575–1582.
**3.** Parkin L, Sharples K, Hernandez RK et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ 2011; 342: d2139. doi: 10.1136/bmj.d2139.
**4.** Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10 BMJ 2012; 344: e2990. doi: 10.1136/bmj.e2990.
**5.** Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR et al. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. Thromb Res 2009; 123: 429–435. doi: 10.1016/j.thromres.2008.04.022.
**6.** Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based kohort study. CMAJ 2011; 183: E1319–E1325. doi: 10.1503/cmaj.110463.
**7.** Jick SS, Hagberg KW, Kaye JA. Ortho EVRA® and venous thromboembolism: an update. Contraception 2010; 81: 452–453. doi: 10.1016/j.contraception.2009.12.016.
**8.** Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ 2011; 342: d2151. doi: 10.1136/bmj.d2151.
**9.** Jick SS, Kaye JA, Russmann S et al. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. Contraception 2006; 73: 223–228.
**10.** Jick S, Kaye JA, Li L et al. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. Contraception 2007; 76: 4–7.
**11.** Food and Drug Administration, Office of surveillance and epidemiology. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. [online]. Available from: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf.
**12.** Van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy A et al. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in the transdermal patch, and an oral contraceptive. Contraception 2005; 72: 168–174.

*Doručeno do redakce: 9. 12. 2013*
*Přijato po recenzi: 2. 1. 2014*

**MUDr. Michaela Nováčková**
www.fnusa.cz
michaela.novackova@gmail.com