

Nadciśnienie tętnicze u kobiet wywołane przyjmowaniem doustnej antykoncepcji hormonalnej

Hypertension induced by oral contraceptives

Summary

Hypertension induced by oral contraceptives, is still present in clinical practice. However use of newer drugs containing lower doses of estrogen and more selective progestins resulted in less frequent occurrence of this phenomenon. Higher risk of hypertension is related to long-term use of oral contraceptives and risk factors for cardiovascular diseases. It is very important to assess the possibility of hypertension before starting oral contraceptives especially with combined drugs. Blood pressure should be controlled during hormonal therapy.

key words: hypertension, oral contraceptives, estrogens
Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 2, pages 112–117.

i progestagennym leki te wpływają też na stężenia androgenów [1]. Niektóre z progestagenów mają wpływ na produkcję hormonów nadnerczowych poprzez wiązanie się z receptorem glikokortykosteroidowym. W zależności od dawki oraz rodzaju składowych, poza wpływem na gospodarkę hormonalną, OC wykazuje także działanie metaboliczne. Może być przyczyną wtórnego nadciśnienia tętniczego. U kobiet stosujących doustną antykoncepcję nadciśnienie tętnicze występuje 2–3 razy częściej w porównaniu z kobietami niestosującymi OC [2].

W pracy przedstawiono 2 przypadki kobiet, u których stosowanie OC spowodowało wystąpienie nadciśnienia tętniczego, a jej odstawienie doprowadziło do normalizacji wartości ciśnienia w różnym czasie.

Wstęp

Spośród licznych metod antykoncepcyjnych doustna antykoncepcja hormonalna (OC, *oral contraceptives*) jest powszechnie stosowaną metodą. Szacuje się, że pigułki antykoncepcyjne stosuje w Europie 35–45% kobiet w wieku rozrodczym. Obecnie stosowane preparaty są złożone z etynolestradiolu oraz progestagenu generacji II (noretysteron, lewonorgestrel), III (dezogestrel, norgestymat, gestoden) lub IV (dienogest, deospirenol), lub zawierają tylko progestagen. Poza działaniem antygonadotropowym

Opis przypadków

Przypadek 1.

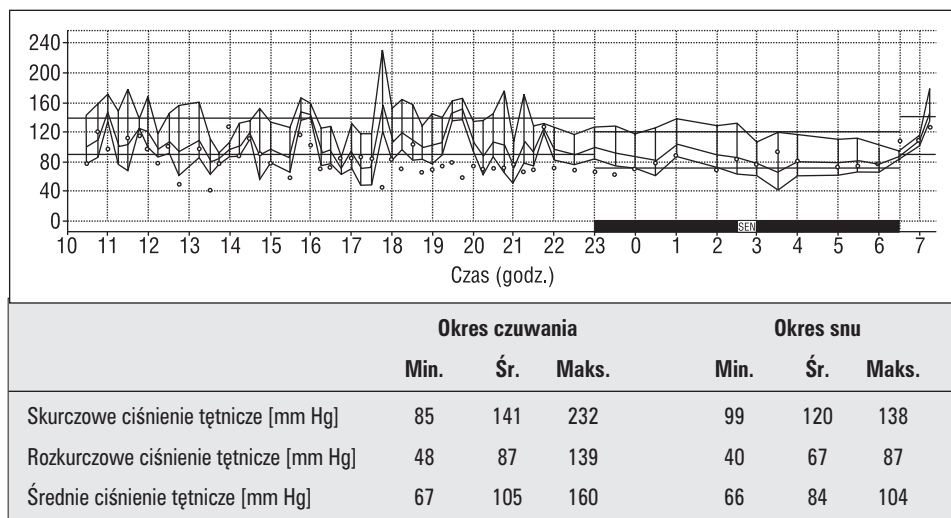
Kobieta w wieku 28 lat została skierowana do poradni nadciśnienia tętniczego z powodu świeżo rozpoznanego nadciśnienia tętniczego. Dotychczas nie była leczona z powodu przewlekłych schorzeń. Od 6 lat przyjmowała OC — preparat złożony z 0,03 mg etynyloestradiolu oraz 0,15 mg lewonorgestrelu. Przed włączeniem OC ciśnienie tętnicze było prawidłowe, natomiast w trakcie stosowanego leczenia nie było kontrolowane. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego stwierdzono podczas przypadkowo wykonanego pomiaru w gabinecie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. W pomiarach gabinetowych wartości ciśnienia tętniczego wynosiły: 155–158/90–92 mm Hg, symetrycznie na obu kończynach górnych. U pacjentki stwierdzono nadwagę — wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass*

Adres do korespondencji: lek. Iwona Gorczyca-Michta
I Kliniczny Oddział Kardiologii
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii
Wojewódzki Szpital Zespołowy w Kielcach
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce
tel.: (41) 367–13–91, 367–13–88
faks: (41) 367–13–96

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

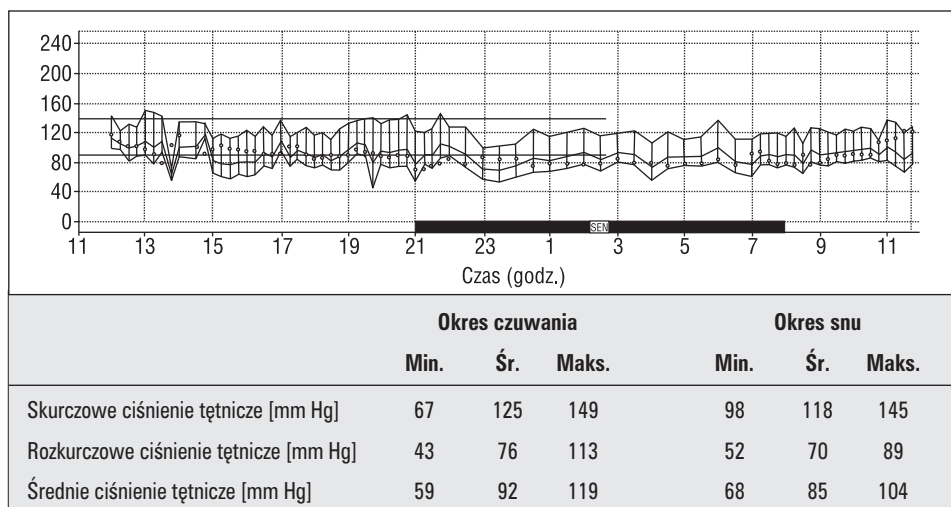
index) wynosił 27,8 kg/m², bez innych nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym. W badaniu elektrokardiograficznym opisano rytm zatokowy miarowy o częstości 78/min, zapis prawidłowy. Wyniki badań laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, jonogram, parametry funkcji nerek, lipidogram, stężenie hormonów tarczycy) były prawidłowe. W wykonanym badaniu echokardiograficznym jamy serca były niepowiększone, kurczliwość prawidłowa, frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 60%, zastawki serca o prawidłowej morfologii i funkcji. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie obserwowano nieprawidłowości.

W 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego średnia pomiarów z okresu czuwania wynosiła 141/87 mm Hg, a z okresu snu 120/67 mm Hg. Szczegółowe wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego przedstawiono na rycinie 1. Pacjentkę poinformowano o możliwości wystąpienia nadciśnienia tętniczego wskutek stosowania OC i zalecono jej odstawienie. Zalecono także dietę niskosodową, aktywność fizyczną oraz redukcję masy ciała. Po odstawieniu OC, na wizycie kontrolnej po 2 miesiącach w pomiarach gabinetowych ciśnienie tętnicze wynosiło 130–135/74–76 mm Hg. Pacjentka nie zmieniła nawyków żywieniowych, nie ograniczyła ilości



Rycina 1. Przypadek 1. Wynik 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego w trakcie stosowania doustnej terapii antykoncepcyjnej

Figure 1. Case nr 1. Result of a 24-hour blood pressure monitoring during oral contraception use



Rycina 2. Przypadek 1. Wynik 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego po 2 miesiącach od zaprzestania przyjmowania doustnej terapii antykoncepcyjnej

Figure 2. Case nr 1. Result of 24-hour blood pressure monitoring after 2 months of stop taking oral contraceptive therapy

solu w diecie ani nie zwiększyła aktywności fizycznej. Wskaźnik masy ciała wynosił 28 kg/m². W 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego średnia pomiarów z okresu czuwania wynosiła 125/76 mm Hg, a z okresu spoczynku nocnego 118/76 mm Hg. Szczegółowe wyniki pomiarów przedstawiono na rycinie 2.

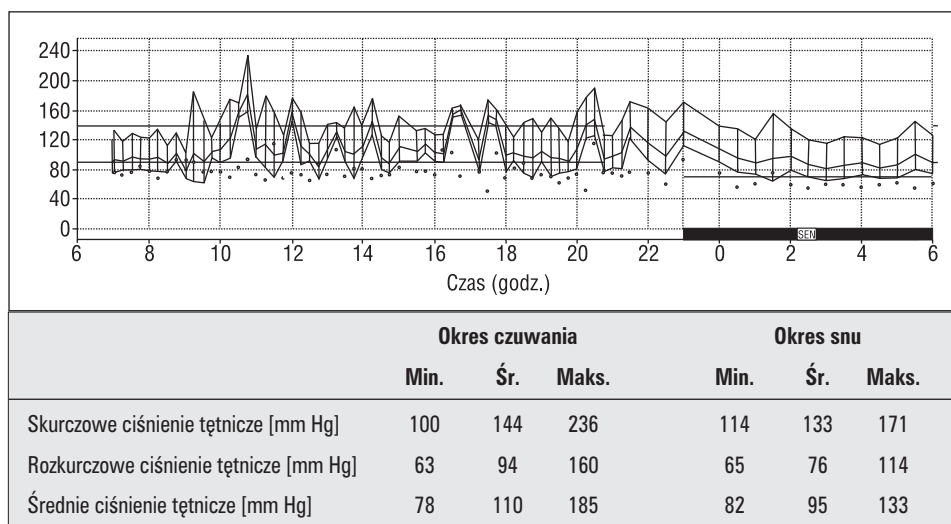
Przypadek 2.

Kobieta w wieku 37 lat zgłosiła się na szpitalny oddział ratunkowy z powodu utrzymujących się od 2 dni nudności, wymiotów oraz silnego bólu głowy w okolicy potylicznej. Dotychczas była leczona z powodu hiperlipidemii mieszanej, przyjmowała atorwastatynę w dawce 20 mg/d. Ponadto od 2 lat stosowała dwuskładnikową OC o następującym składzie: 0,035 mg etynyloestradolu oraz 0,25 mg norgestymatu. Od 10 lat paliła papierosy, około 15 szt./d. Podczas badania na oddziale ratunkowym stwierdzono podwyższone wartości ciśnienia tętniczego: 155–165/98–99 mm Hg, symetryczne na obu kończynach górnych, oraz hipokaliemię 3,1 mEq/l w badaniach laboratoryjnych. W zapisie elektrokardiograficznym stwierdzono rytm zatokowy miarowy o częstotliwości 96/min, bez zmian odcinka ST. Wynik badania ultrasonograficznego jamy brzusznej był prawidłowy. Pacjentce podano 12,5 mg kaptoprilu, uzyskując obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości 148/75 mm Hg, uzupełniono dożylnie płyny oraz elektrolity. Zalecono regularne pomiary domowe ciśnienia tętniczego oraz kontrolę w Poradni Naciśnienia Tętniczego. Po 2 tygodniach w pomiarach domowych wartości ciśnienia wynosiły 150/80, 155/78,

147/80 mm Hg. W pomiarze gabinetowym ciśnienie tętnicze wynosiło 155/79, 158/78 mm Hg. Stężenie potasu w kontrolnych badaniach laboratoryjnych było prawidłowe. Z uwagi na świeżo rozpoznane naciśnienie tętnicze i stwierdzoną uprzednio hipokaliemię przeprowadzono diagnostykę hormonalnych przyczyn naciśnienia tętniczego, nie ujawniając nieprawidłowości. W 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego uzyskano średnią pomiarów z okresu czuwania 144/94 mm Hg, a z okresu snu — 133/76 mm Hg (ryc. 3). Wynik badania echokardiograficznego był prawidłowy. Z powodu podejrzenia etiologii jatrogennej naciśnienia tętniczego pacjentce zalecono odstawienie OC, dietę niskosodową oraz regularne pomiary ciśnienia tętniczego. Po miesiącu w wykonanym kontrolnym 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego nie stwierdzono istotnej różnicy w wartościach ciśnienia: czuwanie — 145/94 mm Hg, okres snu — 130/78 mm Hg. Kolejne 24-godzinne monitorowanie ciśnienia wykonano po 3 miesiącach (pacjentka nadal nie stosowała OC). Obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego w okresie czuwania do wartości 132/83 mm Hg, a w okresie nocnym do 109/66 mm Hg (ryc. 4).

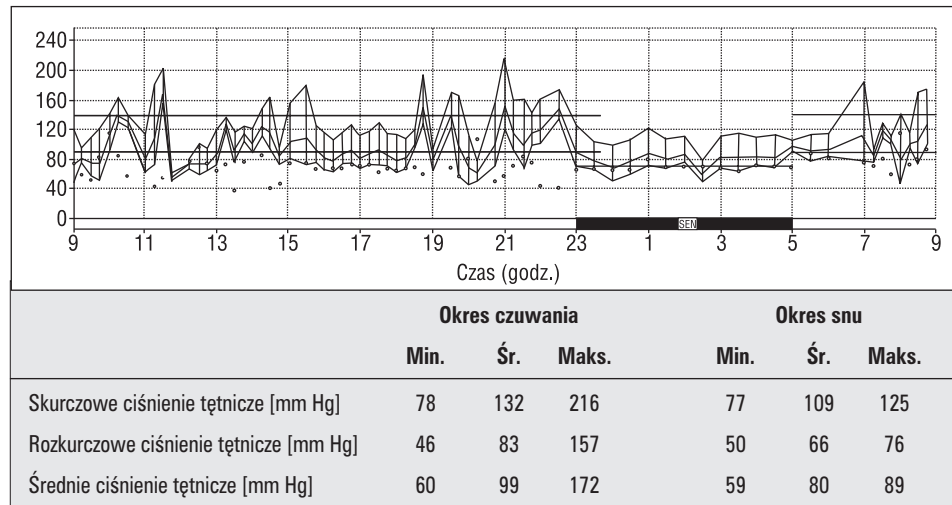
Dyskusja

Pierwsze preparaty OC, o zawartości estradiolu powyżej 50 µg oraz progestagenu do 4 mg, charakteryzowały się istotnym ryzykiem działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym znacznym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zakrze-



Rycina 3. Przypadek 2. Wynik 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego w trakcie stosowania doustnej terapii antykoncepcyjnej

Figure 3. Case nr 2. Result of a 24-hour blood pressure monitoring during oral contraception use



Rycina 4. Przypadek 2. Wynik 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego po 4 miesiącach od zaprzestania przyjmowania doustnej terapii antykoncepcyjnej

Figure 4. Case nr 2. Result of 24-hour blood pressure monitoring after 4 months of stop taking oral contraceptive therapy

picy żyłnej, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, a także nadciśnienia tętniczego. Zwiększenie wartości ciśnienia tętniczego obserwowano wówczas u 5% kobiet stosujących OC [3]. Obecnie stosowane leki zawierają mniejsze dawki etynyloestradiolu (20–25 µg) oraz mniejsze dawki bardziej selektywnych progestagenów (< 1 mg). Spowodowało to rzadsze występowanie nadciśnienia tętniczego w grupie kobiet stosujących OC, jednakże zagrożenie takie nadal istnieje, zwłaszcza w grupie kobiet długotrwale stosujących OC, szczególnie jeśli współistnieją inne czynniki ryzyka nadciśnienia tętniczego. W badaniu *Health Survey for England* oceniono 12 500 kobiet. Po uwzględnieniu czynników, takich jak masa ciała, aktywność fizyczna, spożycie alkoholu, wykazano, że w grupie kobiet stosujących OC ciśnienie tętnicze było wyższe niż w grupie kobiet nieprzyjmujących OC (125/70 mm Hg *v.* 123/68 mm Hg, $p < 0,001$) [4]. Zależność taką wykazano tylko w przypadku stosowania OC dwuskładnikowej. W dwuletniej obserwacji obejmującej 485 kobiet stosujących różne rodzaje OC wykazano, że w grupie przyjmującej leki zawierające estrogen i progestagen, w porównaniu z kobietami stosującymi OC składającą się tylko z progestagenu i kobietami niestosującymi OC, skurczowe ciśnienie tętnicze było wyższe o około 6 mm Hg, a rozkurczowe o około 3 mm Hg [5]. Dane dotyczące wpływu progestagenów na ciśnienie tętnicze są rozbieżne, ale przeważają doniesienia wskazujące na większy profil bezpieczeństwa progestagenów nowszej generacji w porównaniu ze starszymi substancjami z tej grupy. W prezentowanych przypadkach pierwsza z pacjentek stosowała

preparat zawierający progestagen II generacji, a druga progestagen III generacji. Ze stosowaniem OC wiąże się wzrost ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych. Cardoso i wsp. [6] obserwowali grupę kobiet, w której 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego wykonano przed włączeniem OC, a także po 6–9 miesiącach jej stosowania. Grupę kontrolną stanowiły kobiety stosujące jako metodę antykoncepcyjną wkładkę wewnątrzmaciczną. W grupie badanej przyjmującej OC obserwowano wzrost wartości ciśnienia tętniczego po 6–9 miesiącach z wartości 120/75 mm Hg do 128/81 mm Hg ($p < 0,04$). Wzrost obserwowano głównie w godzinach nocnych: wyjściowo 108/64 mm Hg, a w końcowym okresie obserwacji — 120/73 mm Hg ($p < 0,02$). W grupie kontrolnej nie zanotowano wzrostu wartości ciśnienia [6]. Narkiewicz i wsp. [7], oceniając 70 kobiet, zaobserwowali wyższe skurczowe ciśnienie tętnicze u pacjentek stosujących OC w porównaniu z kobietami niestosującymi tego leczenia. Różnice były widoczne w ciągu całej doby — u kobiet stosujących OC ciśnienie tętnicze było wyższe o 8,3 mm Hg ($p < 0,003$) w ciągu dnia i o 6,1 mm Hg ($p < 0,04$) w nocy. Nie zaobserwowano różnic dotyczących ciśnienia rozkurczowego [7]. Badanie Lubianca i wsp. [8] dotyczące wpływu OC na wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego dostarczyło odmiennych wyników. Wykazano, że stosowanie OC wiąże się ze znacznym wzrostem rozkurczowego ciśnienia tętniczego (100,2 mm Hg *v.* 93,3 mm Hg, $p = 0,016$), niezależnie od wieku czy masy ciała. Ponadto długotrwale stosowanie OC zwiększało ryzyko gorszej kontroli ciśnienia w trakcie terapii hipotensyjnej.

U pierwszej omawianej pacjentki odstawienie OC po 6 latach jej stosowania spowodowało nieznaczny spadek ciśnienia rozkurczowego w okresie całej doby, również w godzinach nocnych.

Presyjne działanie OC jest uzależnione głównie od działania estrogenów. Etynyloestradiol zawarty w tabletkach antykoncepcyjnej wywiera ponad 200 razy silniejszy wpływ na syntezę angiotensynogenu w wątrobie w porównaniu z estrogenami naturalnymi. Zwiększona synteza angiotensynogenu jest przyczyną wzrostu stężenia angiotensyny II, substancji zwężającej i działającej mitogenicznie na ścianę naczyń, zwiększającej płytkową syntezę tromboksanu oraz produkcję aldosteronu w nadnerczach. Nadmiar angiotensyny i aldosteronu to główne przyczyny wzrostu ciśnienia tętniczego u kobiet przyjmujących OC [9]. Ponadto za efekt hipotensyjny estrogenów odpowiada ich wpływ na insulinooporność z wtórnym hiperinsulinizmem. Insulina podwyższa ciśnienie tętnicze, zwiększając aktywność układu współczulnego, retencję sodu, proliferację mięśni gładkich naczyń oraz odkładanie lipidów w ścianach naczyń, co zmniejsza ich podatność. Ponadto egzogenne estrogeny mogą zmniejszać przepływ krwi przez nerki, a także powodować albuminurię [10]. Dane dotyczące wpływu progestagenów zawartych w OC na wartości ciśnienia tętniczego nie są spójne. Jednym z metabolitów progestagenu jest dezoksykortykosteron, silnie działający mineralokortykosteroid, nasilający retencję sodu i wody. Z drugiej strony, progesteron — poprzez blokowanie aldosteronu w cewce dalszej — działa moczopędnie. Efekt końcowy jest sumą tych antagonistycznych działań. Progesteron nasila również insulinooporność i wtórnie hiperinsulinizm u kobiet przyjmujących OC. Większość autorów uważa, że progestageny, w szczególności najnowszej generacji, mają nieznaczny wpływ na ciśnienie tętnicze i antykoncepcja jednoskładnikowa jest polecana pacjentkom ze znacznym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których istnieją obawy przed stosowaniem antykoncepcji dwuskładnikowej.

Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego zależy także od czasu stosowania OC. Wzrost wartości ciśnienia tętniczego jest widoczny zwykle po kilku latach jej stosowania, szczególnie jeśli są obecne inne czynniki ryzyka nadciśnienia tętniczego. U młodych kobiet wartości ciśnienia tętniczego szybko normalizują się po zaprzestaniu przyjmowania OC. W analizie 517 kobiet w okresie okołomenopauzalnym porównano wartości ciśnienia tętniczego w zależności od stosowania w przeszłości OC. Kobiety stosujące w przeszłości OC miały wyższe wartości ciśnienia rozkurczowego o 3,9 mm Hg w porównaniu z pacjentkami niestosującymi tego rodzaju antykoncepcji.

Ponadto zaobserwowano, że wśród kobiet stosujących OC krócej niż 5 lat wartości ciśnienia tętniczego szybciej się normalizowały [11]. Długotrwałe stosowanie OC zwiększa także ryzyko wystąpienia w późniejszym okresie stanu przedrzucawkowego. Wzrost ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego wykazano w analizie 4000 kobiet stosujących OC ponad 8 lat [12].

Wybór OC jako metody antykoncepcyjnej powinien być poprzedzony stratyfikacją ryzyka i korzyści wynikających z jej stosowania. Włączenie OC, w szczególności dwuskładnikowej, powinno być poprzedzone wnikliwym badaniem podmiotowym, przedmiotowym oraz wykonaniem podstawowych badań laboratoryjnych. U wszystkich pacjentek, ze względu na możliwe działania niepożądane, należy wybierać preparaty zawierające jak najmniejszą dawkę etynyloestradiolu, poniżej 30 μg , oraz progestagen w dawce poniżej 1 mg. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze jest przeciwwskazaniem do stosowania OC, a występowanie nadciśnienia tętniczego ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego także powinno skłaniać do wyboru innej metody antykoncepcyjnej. Natomiast młode kobiety z nadciśnieniem tętniczym, bez innych współistniejących chorób będących czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego mogą stosować OC, jednak najlepiej jednoskładnikową, pod ścisłą kontrolą ciśnienia tętniczego [13].

Przedstawione przypadki ilustrują różnorodność obrazów klinicznych nadciśnienia tętniczego indukowanego OC. Może ono wystąpić u kobiet stosujących preparaty zarówno starszej, jak i nowszej generacji. Istotne jest, by unikać stosowania OC u kobiet szczególnie zagrożonych, takich jak druga chora, po 35. roku życia, z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego: nikotynizmem, hiperlipidemią. W obu przypadkach normalizacja ciśnienia tętniczego wymagała różnego czasu, jaki musiał upłynąć od odstawienia OC. Konieczna jest zatem indywidualizacja każdej stosowanej terapii, także z pozoru bezpiecznej antykoncepcji.

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze wywołane przyjmowaniem doustnej antykoncepcji hormonalnej, z uwagi na stosowanie coraz mniejszych dawek estrogenów i coraz bardziej selektywnych gestagenów, jest zjawiskiem rzadkim, jednak spotykanym w praktyce klinicznej. Szczególnie zagrożone są kobiety długotrwałe stosujące preparaty antykoncepcyjne, a także ze współist-

niejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Jest zatem wskazana właściwa kwalifikacja kobiet do stosowania doustnej antykoncepcji, w szczególności dwuskładnikowej, oraz skrupulatna kontrola ciśnienia tętniczego podczas jej zażywania.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, doustna antykoncepcja, estrogeny

Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 2, strony 112–117.

Piśmiennictwo

- Schiff I., Bell W.R., Davis V. i wsp. Oral contraceptives and smoking, current considerations: recommendations of a consensus panel. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180: 383–384.
- Godsland I.F., Crook D., Simpson R. i wsp. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1375–1381.
- Fuchs F.D., Moreira L.B., Moraes R.S. i wsp. Prevalence of systemic arterial hypertension and associated risk factors in the Porto Alegre metropolitan area. Populational-based study. *Arq. Bras. Cardiol.* 1994; 63: 473–479.
- Dong W., Colhoun H.M., Poulter N.R. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1063–1068.
- Wilson E.S., Cruickshank J., McMaster M. i wsp. A prospective controlled study of the effect on blood pressure of contraceptive preparations containing different types and dosages of progestogen. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 91: 1254–1260.
- Cardoso F., Polónia J., Santos A. i wsp. Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1997; 59: 237–243.
- Narkiewicz K., Graniero G.R., D'Este D. i wsp. Ambulatory blood pressure in mild hypertensive women taking oral contraceptives. A case-control study. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 249–253.
- Lubianca J.N., Faccin C.S., Fuchs F.D. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception* 2003; 67: 19–24.
- Ribstein J., Halimi J.M., du Cailar G. i wsp. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999; 33: 90–95.
- Woods J.W. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1988; 11: III1–III5.
- Brady W.A., Kritiz-Silverstein D., Barrett-Connor E. i wsp. Prior oral contraceptive use is associated with higher blood pressure in older women. *J. Womens Health* 1998; 7: 221–228.
- Thadhani R., Stampfer M.J., Chasan-Taber L. i wsp. A prospective study of pregravid oral contraceptive use and risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Contraception* 1999; 60: 145–150.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1751–1762.