

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grażyna Rzeszowska

Grażyna SEMCZUK, Grażyna RZESZOWSKA,
Andrzej IGNACIUK

Dolegliwości ze strony wątroby i dróg żółciowych obserwowane u kobiet stosujących doustną antykoncepcję

Недуг со стороны печени и желчных путей у женщин принимающих перорально
противозачаточные средства

Hepatic and Biliary Tract Ailments Observed in Women Applying Oral Contraceptives

Wieloletnie obserwacje wskazują, że doustna antykoncepcja nie jest zupełnie obojętna dla zdrowia kobiety. Szczególnie często wiązano z nią patologię dotyczącą naczyń krwionośnych oraz czynników układu krzepnięcia. Występują zatorowe zapalenia żył powierzchownych i głębokich, zatory płucne, zmiany naczyniowe w siatkówce (1, 6, 8). Doustne środki antykoncepcyjne powodują znamienne obniżenie się aktywności antytrombiny III, zwiększając ryzyko powikłań zakrzepowych podczas zabiegów operacyjnych (5). Odnosnie skłonności do zachorowania na zawał mięśnia sercowego u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne poglądy są sprzeczne, natomiast zgodne, że często usposabiają do występowania nadciśnienia tętniczego (2, 8). Doustna antykoncepcja niekiedy jest powodem niewydolności jajników, dysfunkcji podwzgórza, którym to zmianom mogą towarzyszyć zaburzenia psychiczne. Po zaprzestaniu przyjmowania preparatów antykoncepcyjnych wielokrotnie nie stwierdza się ustępowania dolegliwości, najczęściej pozostają zaburzenia w miesiączkowaniu i zmiany usposobienia (14).

Ważny z punktu widzenia praktycznego jest fakt, że doustne środki antykoncepcyjne wzmagają lub osłabiają działanie niektórych leków. Zdecydowanie słabiej oddziałują preparaty przeciwcukrzycowe skojarzone z doustną antykoncepcją (7). Wskazano również, że pod jej wpływem dochodzi niekiedy do nieprawidłowości w metabolizmie węglowodanów ze szczególnie wyraźnie widocznym ubytkiem tkankowej witaminy B₆ oraz do pojawiania się zaburzeń w przemianie tryptofanu i tolerancji glukozy (3). Opisywano także związek przyczynowy między doustną antykoncepcją a częstością występowania łagodnych guzów wątroby. Stwierdzono nawet korelację pomiędzy długością czasu przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych a średnicą guzów (13). Przytoczone dane z piśmiennictwa świadczą, że doustna antykoncepcja może być powodem wielokierunkowych zmian w organizmie kobiety.

Celem naszej pracy była obserwacja kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne pod kątem występowania nieprawidłowości ze strony wątroby i dróg żółciowych, uchwytnych w podstawowym badaniu lekarskim.

MATERIAŁ I METODYKA

Obserwacji poddano 20 wybranych kobiet w wieku 21–40 lat, pacjentek Poradni Planowania Rodziny, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych. Kiedy rozpoczynano niniejszą pracę, pacjentki używały ich różnie długo — od 2 mies. do 8 lat.

Wywiad, badanie fizykalne i laboratoryjne przeprowadzono dwukrotnie w odstępie dwumiesięcznym. W badaniu pierwszym nie wykazano w surowicy krwi markerów zakażenia wirusem hepatitis B, dokładnie zebrany wywiad wykluczał przebyte choroby uszkadzające wątrobę, dolegliwości, które można by wiązać z dysfunkcją tego narządu oraz używanie leków hepatotoksycznych przed i w czasie doustnej antykoncepcji. W surowicy krwi oznaczano następujące parametry biochemiczne: poziom bilirubiny według metody Malloya i Evelina, próbę tymolową według metody MacLagana, aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej według metody Reitmana Frankla, fosfatazy zasadowej według metody Kinga Armstronga, esterazy cholinowej według metody Hestrina, 5' nukleotyduzy według metody Campbella, γ -glutamylotranspeptydazy według metody Brattona i Marshala, leucynoaminopeptydazy przy użyciu LAP-test firmy Fermognost, układ krzepnięcia według metody Quicka. Odnosnie doustnych środków antykoncepcyjnych brano pod uwagę: rodzaj używanego preparatu i czas stosowania.

WYNIKI BADAŃ

Wyniki analiz laboratoryjnych u wszystkich 20 kobiet były w granicach prawidłowych, toteż ich wartości nie zostały zamieszczone, a powtórzone po 2 mies. również nie odbiegały od normy. W pierwszym i drugim badaniu spośród 20 obserwowanych kobiet u 12 nie wykazano odchyień od stanu prawidłowego w zakresie badania fizykalnego, natomiast 6 z nich zgłaszało dolegliwości w postaci braku apetytu, nudności, odbijań, wzdęć i pobołęwań w prawym podżebrzu. Wspomniane 12 kobiet stosowało doustne środki antykoncepcyjne w szerokim przedziale czasowym: 10 kobiet — 2–24 mies., a 2 kobiety przez dłuższy okres, który wynosił 5 i 8 lat. Nie zaobserwowano zależności między wystąpieniem dolegliwości a czasem trwania doustnej antykoncepcji. U pozostałych 8 pacjentek stwierdzono powiększoną wątrobę (2–3 cm w linii środkowo-obojęzycznej), a 3 z nich zgłaszały dolegliwości subiektywne i dodatkowo tkiwość przy badaniu palpacyjnym wątroby (tab. 1). Pacjentki te przyjmowały środki antykoncepcyjne 3–24 mies.

OMÓWIENIE

Uszkodzenia wątroby związane ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, według danych z piśmiennictwa, nie należą do częstych (10, 15). Patomechanizm ich jest złożony i zawiera jeszcze wiele niejasności. Podkreśla się toksyczny wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych na metabolizm hepatocytów, związany z osobniczą nadwrażliwością na działanie hormonów płciowych. Wyraża się to w zmianach morfologicznych, które mieszczą się

Tab. 1. Dolegliwości subiektywnie i wyniki badania fizykalnego wątroby u kobiet używających doustne środki antykoncepcyjne
Subjective ailments and results of physical examination of liver in women applying contraceptive orally

Wiek badanych (w latach)	Środek antykoncepcyjny	Okres stosowania (w miesiącach)	Dolegliwości subiektywne (brak apetytu, nudności, odbijanie, wzdęcia)	Wątroba w badaniu fizykalnym
21	Femigen	3	brak	powiększona
33	Femigen	7	brak	powiększona
28	Femigen	7	brak	powiększona
24	Angravid	10	występują	powiększona tkliwa
35	Femigen	12	występują	powiększona tkliwa
25	Femigen	18	brak	powiększona
40	Femigen	24	brak	powiększona
24	Femigen	24	występują	powiększona tkliwa

w szerokich granicach, począwszy od zwyrodnienia poszczególnych hepatocytów aż do ogniskowej lub rozsianej martwicy obejmującej cały narząd (10, 11). W bardzo rzadkich wypadkach dochodzi do ostrej lub podostrej martwicy wątroby (12). W warunkach doświadczalnych pod wpływem stosowania estradiolu uzyskano statystycznie istotny wzrost aktywności surowiczej aldolazy, γ -glutamylotranspeptydazy w odniesieniu do kontroli, zaś w wątrobie obserwowano zmiany martwicze (9).

U kobiet używających doustne środki antykoncepcyjne stwierdzono upośledzenie eliminacji BSP, rzadziej wykazywano wzrost aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej i γ -glutamylotranspeptydazy oraz zwiększenie poziomu bilirubiny w surowicy krwi (15). W naszym materiale żadna z badanych kobiet nie miała zmian w parametrach biochemicznych, mimo że u niektórych z nich obserwowano powiększoną wątrobę i dolegliwości dyspeptyczne.

Opisywano, że skład i czas podawania doustnych środków antykoncepcyjnych warunkuje ich wpływ na wątrobę. Przy złej tolerancji zwłaszcza mestranolu (składnik Femigenu i Angravidu) już po 6–13 tyg. może wystąpić uszkodzenie wątroby, a także zaburzenie funkcji pęcherzyka żółciowego (12). Trudno jest jeszcze jednoznacznie stwierdzić, czy doustne środki antykoncepcyjne zaburzają kinetykę pęcherzyka żółciowego. Są dane, które świadczą, że uruchamiają one mechanizmy zwiększające ryzyko kamicy (4, 10).

Znany jest także pogląd, że przebieg ostrego wirusowego zapalenia wątroby u osób stosujących doustne środki antykoncepcyjne jest szczególnie ciężki (12). Obserwacje przeprowadzone w naszej Klinice (dane nie opublikowane) również to potwierdzają.

W świetle badań własnych stwierdzono, że na ogólną liczbę 20 pacjentek

aż 8 miało powiększoną wątrobę. W związku z powyższym, żeby zapewnić całkowite bezpieczeństwo dla zdrowia kobiety, należałoby uświadamiać je o konieczności częstych kontroli lekarskich podczas stosowania doustnej antykoncepcji. O tym, że kobiety niechętnie zgłaszają się do kontroli, przekonano się w trakcie wykonywania niniejszej pracy.

PIŚMIENNICTWO

1. Basdevant A. i wsp.: Effets des contraceptifs oraux sur la paroi des vaisseaux. *Nouv. Presse Méd.* **9**, 519, 1980.
2. Mann J. I. i wsp.: Myocardial Infarction in Young Women with Special Reference to Oral Contraceptive Practice. *Br. Med. J.* **2**, 241, 1975.
3. Adams P. W. i wsp.: Influence of Oral Contraceptives, Pyridoxine (Vit. B₆) and Tryptophan on Carbohydrate Metabolism. *Lancet* **1**, 759, 1976.
4. Braverman D. Z. i wsp.: Effect of Pregnancy and Contraceptive Steroids on Gallbladder Function. *N. Engl. J. Med.* **302**, 362, 1980.
5. Sagar S. i wsp.: Oral Contraceptives, Antithrombin-III Activity and Postoperative Deepvein Thrombosis. *Lancet* **1**, 509, 1976.
6. Girndt J.: Doustna antykoncepcja a nadciśnienie. *Hexagon „Roche”* **8**, 11, 1981.
7. Niepożądane następstwa interakcji leków w codziennej praktyce lekarza. Część I. Konferencja okrągłego stołu 19 XI 1980. *Pol. Tyg. Lek.* **36**, 1353, 1981.
8. Halawa B.: Polekowe uszkodzenia układu krążenia. *Wiad. Lek.* **34**, 107, 1981.
9. Teresiak T. i wsp.: Wpływ preparatów hormonów płciowych na niektóre wskaźniki czynności wątroby w warunkach doświadczalnych. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **54**, 455, 1975.
10. Jasiel M. i wsp.: Typy uszkodzeń wątroby po hormonalnych środkach antykoncepcyjnych. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **58**, 161, 1977.
11. Hays E. i wsp.: Hepatic Changes in Young Women Ingesting Contraceptive Steroids. *JAMA* **235**, 730, 1976.
12. Markuszewski Cz.: Zmiany rozrostowe i doustna antykoncepcja sterydowa w krajach anglosaskich. *Pol. Tyg. Lek.* **33**, 1519, 1978.
13. Gonvers J. i wsp.: Tumeurs hépatiques et anticonceptionnels oraux. *Schweiz. med. Wsch.* **108**, 1899, 1978.
14. Schaison G.: Aménorrhée après contraception orale. *Nouv. Presse méd.* **9**, 3083, 1980.
15. Juszczyk J.: Zagadnienia ekologiczne w hepatologii. Przewlekłe uszkodzenia wątroby wywołane przez czynniki środowiskowe. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **67**, 108, 1982.

РЕЗЮМЕ

Исследовано 20 пациенток в Диспансере планирования семьи, которые долгосрочно принимали перорально противозачаточные средства (т.е. от 2 месяцев до 8 лет). Распросы, физикальные исследования и лабораторные тесты, определяющие функцию печени, проведено двоекратно в двухмесячных временных промежутках. Результаты лабораторных анализов находились в пределах нормы. В физикальном исследовании у 12 женщин не замечено гепатомегалии, зато у 6 женщин выступил диспептический недуг. У остальных 8 пациенток

определено гепатомегалию, у 3 чувствительность и диспептический недуг. Из вышепредставленных данных вытекает, что женщины, принимающие перорально противозачаточные средства, должны подчиняться систематическому лечебному контролю.

SUMMARY

20 women — patients from the Family Planning Consulting Unit who applied contraceptives orally within broad range of time, from two months to eight years, were examined. An interview, physical examination and laboratory tests estimating liver function were carried out twice at two months' intervals. The results of laboratory analyses were normal. During physical examination of 12 women megalohepatica was not observed, 6 women, however, suffered from dyspeptic ailments. In the other 8 patients megalohepatica was observed, whereas in 3 women the liver was tender and dyspeptic ailments occurred. From the above data it appears that women using contraceptives orally have to be under systematic control at the Consulting Unit.

