

Gestagenní antikoncepce

1 Úvod

Dnes už je málo známo, že gestagenní antikoncepce je starší než podstatně obvyklejší kombinovaná hormonální antikoncepce. Když se v 50. létech Pincus a Rock pokoušeli o vývoj perorálního antikoncepčního přípravku, podávali za tímto účelem nejdříve syntetické progestiny ze skupiny norsteroidů (k prvním zkouškám byl zvolen norethynodrel následován norethisteronem). V roce 1956 začaly klinické zkoušky v Portoriku a výsledky vedly k optimismu. Ukázalo se však, že první použité preparáty byly kontaminovány estrogeny. Po té, co se tuto příměs koncem 50. let podařilo odstranit, antikoncepční účinek zůstal, ale objevilo se nepravidelné krvácení. To je možno eliminovat přidáním malého množství ženských hormonů (v počátcích se používal především mestranol). Tak vznikla kombinovaná pilulka a použití samotných progestinů bylo načas opuštěno.

Návrat k čistě gestagenní perorální antikoncepci (na rozdíl od kombinované „pilulky“ získala jméno „minipilulka“) nastal až po desetileté pauze – v roce 1968 přišel na francouzský trh první přípravek (Nacenyl), tvořený 0,5 mg chlormadinon acetátu. Obliby kombinované pilulky však minipilulka zdaleka nedosáhla.

Od začátku 60. let se datují také experimenty s gestagenní depotní antikoncepcí (depotní medroxyprogesteron acetát – DMPA byl po prvé použit v roce 1963, norethisteron enanthát v roce 1966). Tuto metodu od začátku provázela velká smůla. DMPA, její nejvýznamnější představitel, byl napaden studií, která poukazovala na zvýšený výskyt karcinomu mammy u fen beagů. I když toto tvrzení neplatí dokonce ani pro ostatní psí rasy (tím méně pro jiné savce včetně člověka), důsledkem byl zákaz používání metody v USA po pouhých dvou letech v roce 1974. Další problém byl povahy nemedicínské. Metoda byla doporučena především pro rozvojové země, ukázalo se však, že místy byla ženám aplikována, aniž by byly informovány, že jde o antikoncepci. K tomu se objevily zprávy zpochybňující reverzibilitu metody. Teprve v posledních letech získává Depo-Provera v antikoncepci postavení, které jí náleží, i když někteří nedostatečně vzdělaní lékaři ji stále vnímají (zcela nesprávně) jako metodu vhodnou leda tak pro Afriku.

Od 70. let probíhá vývoj dalších dvou gestagenních metod, podkožních implantátů a vaginálních pesarů. Podkožní tělíska Norplant byla zavedena ve Finsku v polovině 80. let, vaginální pesary zůstávají bohužel až dosud stále jen metodou „perspektivní“ – předpověď z poloviny 80. let, že „do roku 2010 se vaginální gestagenní pesary stanou vedoucí metodou steroidní antikoncepce“ zůstane téměř jistě oslyšena.

2 Princip metody

2.1 Mechanismus účinku

Metoda spočívá v kontinuální, tj. acyklické, aplikaci progestinu. To má několikerý antikoncepční účinek.

Základním mechanismem, kterým gestagenní antikoncepce působí, je její vliv na mukopolysacharidy v hlenu hrdla děložního. Jejich makromolekuly vytvářejí jakousi síť, hlen se

stává vazkým, nedá se vytáhnout, připomíná hlen na vrcholu luteální fáze cyklu. Cervikální hlen této struktury je zcela neprostupný pro spermie.

Druhý podstatný účinek, který má gestagenní antikoncepce, je blokáda ovulace, cestou negativní zpětné vazby a následného poklesu produkce gonadotropinů. Anovulace je však nekonstantní v závislosti na typu gestagenní antikoncepce, který je použit. Hladina estradiolu se udržuje na úrovni normální časně folikulární fáze (tj. je vyšší než hladina estradiolu u postmenopauzálních žen). Při užívání depotního medroxyprogesteron acetátu je anovulace prakticky stoprocentní, při použití impantátů nebo minipilulek k občasné ovulaci dochází – i zde se však vliv na ovarium významně podílí na spolehlivosti metody, pozoruje se luteální insuficience nebo luteinizace neprasklého folikulu (LUF).

Další účinky progestinu mají jen podpůrný a doplňující význam: změny peristaltiky tuby a struktury endometria.

2.2 Používané způsoby gestagenní antikoncepce

Gestagenní antikoncepce se používá ve formě tablet (tzv. minipilulky), ve formě depotních injekcí a jako podkožní implantáty. V širším smyslu lze do této skupiny zařadit i nitroděložní tělíska obsahující progestiny, o kterých jsem pojednal v kapitole o nitroděložní antikoncepci. Gestagenní vaginální pesary se zatím neprosadily.

2.2.1 Minipilulky

Starší si vzpomenou na slovenský přípravek Monogest, který obsahoval 300 µg norethisteron acetátu v jedné tabletě. Dnes je trhu Exluton, což je lynestrenol 500 µg v jedné tabletě. V obou případech jde o starší progestin s nízkou reziduální androgenní aktivitou (lynestrenol je prekurzor norethisteronu). V dohledné době by se měl na trhu objevit nový přípravek (Cerazette) obsahující 75 µg desogestrelu, který náleží do tzv. „třetí generace“ progestinů, s minimální reziduální androgenní aktivitou. Minipilulky se užívají jednou denně bez přerušení.

2.2.2 Depotní injekce

Téměř výhradně se používá medroxyprogesteron acetát, což je syntetický analog 17 α -hydroxyprogesteronu. Je to čistý progestin, nemá žádné estrogenní a androgenní účinky. Injekční depotní forma (DMPA) je vodní suspenze mikrokrytalů, která se aplikuje hluboko intramuskulárně. Plazmatický vrchol je dosažen za 20 dní po aplikaci. Nízká rozpustnost krystalků je příčinou pomalé absorpce a zajišťuje dlouhodobé udržení sérové hladiny asi 1,0 ng/ml. Jako kontraceptivum se DMPA podává v dávce 150 mg jednou za 3 měsíce. Na trhu je jediný přípravek Depo-Provera.

Vyvinuty byly i metody využívající aplikace norethisteron enanthátu nebo levonorgestrel butoanátu, oblibu však nezískaly. Na našem trhu nejsou dostupné.

2.2.3 Podkožní implantáty

Našeho trhu se tč. týkají pouze bionedegradabilní implantáty. Norplant tvoří 6 silastických kapslí obsahujících 36 mg levonorgestrelu. Prvních 6 měsíců se denně uvolňuje 85 µg, po 9 měsících 30 µg, což pak přetrvává po 5 let od zavedení – to je doba účinku tohoto preparátu. Na trh se chystá

Úvod do antikoncepce pro lékaře negynekology. Čepický, P., 2002

Implanon. Ten je tvořený jedinou tyčinkou etylvinylacetátu, která obsahuje 68 mg etonogestrelu. Zpočátku se uvolňuje 60 µg denně, později 30 µg denně. Účinek přetrvává po dobu 3 let.

Biodegradabilní implantáty jsou víceméně ve vývoji a průnik na náš trh se zatím neplánuje. Carpronor obsahuje jako účinnou látku levonorgestrel, Anuelle obsahuje norethisteron.

Podkožní implantáty se inzerují na vnitřní stranu nadloktí speciálním zavaděčem a vyžaduje se zvláštní proškolení lékařů, kteří jsou oprávněni je zavádět.

2.2.4 Vaginální pesary

Byly vyvinuty v podobě silikonového kroužku obsahujícího různé progestiny, např. etonogestrel. Výhodou je přímý lokální účinek na cervikální hlen a endometrium. U nás na trhu nejsou.

3 Popis metody

3.1 Minipilulky

Minipilulky se začínají užívat nejlépe od prvního dne menstruačního krvácení. V tomto případě lze počítat s okamžitým účinkem. Velmi důležitá je pravidelnost užívání – maximální tolerovaná chyba se uvádí pouze v trvání 3 hodin. (Někteří tvrdí, že dokonce už při souloži v posledních dvou hodinách čtyřadvacetihodinového intervalu Exlutonu lze zaznamenat mírný vzestup rizika selhání). Tablety se užívají denně bez ohledu na krvácení. Po jejich vysazení je nástup plodnosti bezprostřední.

Po porodu nebo po potratu se může začít s užíváním minipilulek kdykoli, a to i u kojící ženy.

Před předpisem minipilulek nejsou zapotřebí žádná speciální vyšetření, doporučuje se pouze obvyklá onkologická preventivní prohlídka. Ani během dalšího užívání nejsou zapotřebí žádná opatření.

3.2 Depotní medroxyprogesteron acetát

Depotní medroxyprogesteron acetát se aplikuje v dávce 150 mg jednou za 3 měsíce či za 12 týdnů – maximální povolený interval je 14 týdnů. První injekce se může podat v zásadě kdykoli. Obvyklé je to během prvních 5 dnů menstruačního cyklu. Podá-li se první injekce později, pak výrobce doporučuje zajistit první dva týdny bariérovou antikoncepcí, protože „první ovulace nemusí být inhibována“. Je to velká opatrnost, účinek progestinu na cervikální hlen se projeví během dvou dnů a stačí sám o sobě. Podává-li se však první injekce DMPA v „nestandardní“ fázi cyklu, je nutno před tím vyloučit těhotenství.

Rovněž Depo-Provera je antikoncepční metoda, kterou lze aplikovat bezprostředně po porodu nebo po potratu, a to i u ženy, která kojí.

Před předpisem této antikoncepce ani během užívání nejsou zapotřebí žádné speciální kontroly.

Zvláštností antikoncepce DMPA je pomalý návrat plodnosti. U asi poloviny žen se obnoví ovulační cykly do 10 měsíců od poslední injekce (tj. do 7 měsíců po skončení antikoncepce), ale u menšího procenta může dojít k restituci ovulačních cyklů dokonce až po 18 měsících od poslední injekce (tj. po 15 měsících po skončení antikoncepce). Na tuto okolnost je nutno ženy důrazně upozornit

předem. (Tato vlastnost DMPA nemusí být vnímána negativně. Zvláště mladé dívky někdy oceňují, že tato antikoncepční metoda znemožňuje otěhotnění v důsledku náhlého zamilování.)

3.3 Implantáty

Podkožní implantáty se zavádějí obvykle v prvních pěti dnech menstruačního cyklu – hlavním důvodem je vyloučení těhotenství, kromě toho při včasné podání bývá v prvním cyklu inhibována ovulace. Zavaděč pro Norplant je určen k opakovanému použití, zavaděč Implanonu je součástí balení a používá se jednorázově. Inzerce se provádí v místní anestezii, u praváků obvykle do levé ruky (a naopak). Antibiotická clona se nepokládá za nutnou, vzhledem k ceně přípravku ji – domnívám se – přece jen lze uvážit.

Nástup účinku implantátu zavedeného na začátku cyklu je téměř okamžitý, výrobce udává latenci 24 hodin.

Gestagenní implantáty lze zavést i kdykoli v šestinedělí nebo po potratu; také v tomto případě to platí i pro ženy kojící.

Tělíska se po příslušné době extrahují opět v místním umrtvení. Pokud si však žena extrakci nepřeje a antikoncepce je zajištěna jinak (případně vzhledem k věku nebo jiným okolnostem – např. prodělaná hysterektomie – již není zapotřebí), lze je bez obav ponechat in situ. V jednom sezení je možno zavést nové implantáty. Nestane-li se tak, je nástup fertálních ovulačních cyklů okamžitý.

4 Spolehlivost metody

4.1 Minipilulky

Spolehlivost klasických minipilulek (Monogest, Exluton) je nižší než spolehlivost kombinované orální kontracepce. Pearlův index se uvádí na cca 2. Chystaná desogestrelová pilulka je podle firemní informace spolehlivější a dosahuje Pearlůva indexu 0,2, což by téměř odpovídalo kombinovaným pilulkám.

4.2 Depotní medroxyprogesteron acetat

DMPA je patrně nejspolehlivější reverzibilní antikoncepční metoda vůbec a její Pearlův index je patrně nižší než Pearlův index chirurgické sterilizace. Při správném užívání dosahuje jeho hodnota čísel hluboko pod 0,1.

4.3 Implantáty

Rovněž gestagenní implantáty představují extrémně spolehlivou antikoncepční metodu s Pearlovým indexem nižším než 0,1. Mimořádná spolehlivost se týká především prvních let užívání (např. u Norplantu prvních 3 let), po té riziko selhání trochu stoupá, ale ani pak nedosahuje rizika kombinované orální kontracepce. Dokonce ještě 7. rok (tj. dva roky po skončení „účinnosti“) je Pearlův index Norplantu menší než 1.

5 Příznivé vedlejší zdravotní účinky

Obecně platí, že příznivé neantikoncepční zdravotní účinky gestagenních metod jsou nejméně výraznější u depotního medroxyprogesteron acetátu, v menším rozsahu následují implantáty. Efekt minipilulek je v tomto smyslu patrně menší a většinou ani nebyl seriózně zkoumán.

5.1 Poruchy menstruačního cyklu ve smyslu plus; anemie

Gestagenní metody antikoncepce snižují intenzitu menstruačního krvácení, případně mohou navodit až úplnou amenorheu. Především Depo-Provera a v menší míře i implantáty jsou tak vhodnou alternativou řešení polymenorhey, hypermenorhey, menorhagie, dysfunkčního děložního krvácení a sideropenické anemie, která s nimi souvisí.

5.2 Symptomy vázané na premenstruační nebo menstruační fázi cyklu

Blokádu menstruačního cyklu kontinuální aplikací progestinů lze využít také u patologických projevů vázaných na premenstruační nebo menstruační fázi cyklu, jako je premenstruační syndrom, menstruační migréna apod.

5.3 Pánevní bolesti; endometrióza

Blokáda ovulace a menstruace při gestagenní antikoncepci odstraňuje dysmenorheu, algomenorheu a některé případy algopareunie ovariálního původu. Gestagenní metody jsou rovněž vhodnou antikoncepcí u žen s endometriózou. Snaha o cílenou terapii tohoto častého a nepříjemného civilizačního onemocnění dlouhodobým podáváním progestinu byla sice opuštěna poté, co studie s placebem neprokázaly její účinnost, vliv na bolesti provázející endometriózu je však obvykle velmi pozitivní.

Gestagenní antikoncepce, především injekční a implantátová, má často pozitivní vliv i na pelipatii, pánevní bolest nejasného původu s normálním anatomickým nálezem.

5.4 Karcinom endometria, karcinom ovaria, karcinom prsu

Gestagenní antikoncepce, především opět Depo-Provera, vede k velmi razantnímu poklesu rizika karcinomu endometria – po pouhém roce užívání je pokles rizika o 80 %. Není důvod proti předpokladu dlouhodobého, patrně celoživotního přetrvávání tohoto ochranného účinku.

Žádná studie sledující vliv gestagenních metod na riziko karcinomu ovaria mi není známa. Z logiky věci, když je všeobecně přijato, že nejméně významnější rizikový faktor je celoživotní počet ovulací, lze však předpokládat, že gestagenní metody budou mít ochranný vliv i na riziko tohoto nádoru.

Depo-Provera ve vysokých dávkách (500 mg denně) se s úspěchem používá v terapii generalizovaného karcinomu endometria a prsu.

5.5 Pánevní zánětlivá nemoc

Riziko pánevní zánětlivé nemoci je jednoznačně sníženo, což souvisí s vlivem progestinů na cervikální hlen (podobně je tomu u gestagenních nitroděložních tělísek i u kombinované hormonální kontracepce, která též obsahuje progestiny).

5.6 Mimoděložní těhotenství

Tato otázka je poněkud kontroverzní. Depo-Provera a implantáty jsou tak extrémně spolehlivé metody, že spolehlivě chrání i před mimoděložní graviditou. Složitější je otázka minipilulek. Dnes užívané minipilulky mají vyšší Pearlův index než kombinovaná hormonální antikoncepce a anamnéza mimoděložního těhotenství (GEU) se pokládá za relativní kontraindikaci – jsou totiž obavy z vyššího procentuálního zastoupení GEU při selhání metody, vzhledem k vlivu progestinů na peristaltiku vejcovodů. Naplní-li se firemní informace o spolehlivosti minipilulky obsahující desogestrel, tato relativní kontraindikace by ztratila platnost i v minipilulkové variantě gestagenní antikoncepce.

5.7 Epilepsie

I zde je vztah poněkud kontroverzní. Progestiny obecně mají pozitivní vliv na epilepsii a z tohoto pohledu je gestagenní antikoncepce pro epileptičky vhodná. Na druhé straně některá antiepileptika indukují aktivitu jaterních enzymů, které metabolizují steroidy, a tak mohou snížit spolehlivost metody. Tato obava se zřejmě týká pouze minipilulek a implantátů, současný názor jednoznačně uvádí, že se netýká depotní injekční antikoncepce. DMPA je dokonce výslovně doporučen pro ženy s epilepsií refrakterní na standardní antikonvulzní terapii.

5.8 Laktace

Gestagenní metody antikoncepce jsou výslovně vhodné pro kojící ženu. Při užívání DMPA byl dokonce prokázán vzestup tvorby mléka.

5.9 Hemoglobinopatie

DMPA zlepšuje průběh onemocnění u žen se srpkovitou anemií (stoupá hladina hemoglobinu a přežívání erytrocytů a klesá frekvence krizí).

6 Zdravotní rizika a kontraindikace

6.1 Zdravotní rizika

6.1.1 Poruchy menstruačního cyklu

Nepravidelnosti menstruačního cyklu, ba přímo destrukce menstruačního cyklu, je běžný průvodní projev gestagenní antikoncepce. Tyto poruchy nemají žádné zdravotní následky a představují komplikaci pouze kosmetickou; ženami jsou však někdy vnímány velmi negativně a jsou nejčastějším důvodem, proč některé z nich tyto metody přestávají užívat.

Charakter krvácení se poněkud liší u jednotlivých gestagenních metod.

Při užívání dnes dostupných minipilulek je cyklus „víceméně pravidelný“ v rozmezí zhruba 3–5 týdnů. Desogestrel 75 µg, který se na trh chystá, dosahuje údajně u 50 % žen amenorheu. Pokud tyto poruchy ženu obtěžují, „nelíbí“ se, doporučíme jinou antikoncepční metodu.

Při užívání Depo-Provery poruchy cyklu postupně směřují k úplné amenorhei. Ta nastane během prvních 6 měsíců u zhruba třetiny žen a přibližně u dvou třetin žen po roční aplikaci. Mezitím se však může stát s cyklem téměř cokoli. Běžné je intermenstruační „špinění“, které se objevuje u asi poloviny uživatelek (mnohým nevádí a neobtěžuje je, zbývající s metodou přestávají). Největší nepříjemností jsou epizody metrorhagie, když se udává, že krvácení v trvání více než 10 dní postihne asi pětinu žen a ještě po roce se objevuje asi v 10 % případů. Objeví-li se takové krvácení, není důvodem ke kyretáži či hysteroskopii, pokud ultrazvukové vyšetření ukáže nízké endometrium – což je pravidlem.

Pro prevenci nebo terapii poruch krvácení v souvislosti s užíváním DMPA bylo navrženo několik postupů. V minulosti se doporučovalo podat další injekci „předčasně“ nebo aplikovat druhou injekci preventivně už za měsíc po první dávce. Tento postup zůstává oblíben dosud, ačkoli se během doby ukázalo, že výskyt nepravidelného, resp. prolongovaného nebo silného, krvácení není snížen. Pokud krvácení ženu obtěžuje a ona si přesto přeje v této metodě antikoncepce pokračovat, lze zkusit nízké dávky estrogenů, např. ve formě estrogení substituce klimakteria. Přeje-li si antikoncepci změnit, je nejjednodušší přechod na kombinovanou perorální pilulku (pokud ovšem nejsou přítomny kontraindikace), což učiní pseudomenstruační krvácení pravidelným.

Při nutnosti zástavy prolongovaného nebo silného krvácení u ženy s aplikovaným DMPA lze použít běžný postupy (norethisteron acetát) nebo injekční podání depotního estrogenu.

Zavedené gestagenní implantáty jsou rovněž provázeny nepravidelnostmi krvácení. Nejčastější je prolongované slabé krvácení nebo „špinění“. Mechanismus není znám, endometrium je velmi nízké. Histologická verifikace není nutná (ostatně v polovině případů se biopsie endometria nezdaří), při pochybnostech stačí vyšetření vaginální ultrazvukovou sondou. Ženy se zavedenými implantáty však mohou mít i úplnou amenorheu nebo naopak „menstruovat“ víceméně (nebo i zcela) pravidelně.

Terapie nepravidelného krvácení u ženy se zavedeným gestagenním implantátem je dobře možná – lékař má k dispozici přípravky kombinované perorální kontracepce (obvykle s velmi nízkým nebo s extrémně nízkým dávkováním), přípravky hormonální substituce postmenopauzy, podat lze i čisté estrogeny (nejspíš i zde v podobě estrogení substituční terapie) nebo progestiny (nejčastěji norethisteron acetát); z nehormonálních postupů se doporučují inhibitory syntézy prostaglandinů. Tyto postupy jsou účinné, ženy však obvykle negativně vnímají nutnost užívat při zavedených implantátech ještě „něco dalšího“ a krvácení je nejčastější příčinou předčasné extrakce.

6.1.2 Váhový přírůstek

Obava ze zvýšeného přibývání na váze se týká téměř výhradně depotního medroxyprogesteron acetátu. Výsledky publikovaných studií jsou kontroverzní. Přijmeme-li údaj, že průměrný váhový přírůstek je asi 1,5–2 kg za rok, což je nejčastěji udávané číslo, pak se to příliš neliší od běžného váhového přírůstku v populaci. Některé studie dokonce žádný váhový přírůstek neprokázaly. Nicméně jakési teoretické zdůvodnění pro rychlejší nárůst hmotnosti lze najít (vliv progesteronu na chuť k jídlu) a – na rozdíl od kombinované orální kontracepce – obavy mohou být oprávněné.

U žen, které vyjadřují již předem strach z váhového nárůstu, je asi rozumné se předpisu DMPA vyhnout.

Minipilulky a implantáty hmotnost neovlivňují.

6.1.3 Ostatní nezávažné vedlejší účinky

Společného mají to, že se týkají téměř výhradně depotního medroxyprogesteron acetátu. Riziko při užívání minipilulek nebo implantátů je podstatně nižší.

a) *Deprese*

I když firemní údaje o DMPA upozorňují na možnost vzniku deprese a i zde by tato obava měla jakousi logiku, ve většině studií se tento vliv nepodařilo prokázat.

b) *Hypolibidie*

Další všeobecně uváděný vedlejší účinek DMPA, udává se 2–15 (!) % – ale podobně jako u deprese i zde existují seriózní studie, který žádný pokles libida nezjistily.

c) *Poruchy lubrikace*

Tento vedlejší účinek bývá zmiňován častěji než při užívání kombinované hormonální kontracepce. Problémy s lubrikací jsou však častou stížností žen bez ohledu na používanou antikoncepci a objektivní studie mi nejsou známy.

d) *Akné*

Zhoršení akné je občasný vedlejší účinek gestagenních metod a u žen s akné je s těmito metodami třeba zacházet obezřetně. Případný negativní účinek je reverzibilní a po skončení antikoncepce dojde k návratu do původního stavu. Příčinou je vliv progestinů na hladinu SHBG, která klesá, a případně reziduální androgenní účinek použitého progestinu.

e) *Bolesti hlavy*

Uvádí s mírný vzestup bolestí hlavy např. ve srovnání s ženami s nitroděložní antikoncepcí. V literatuře je několik kazuistik, kde se při zavedeném implantátu rozvinuly příznaky pseudotumoru cerebri. I když kauzální souvislost je krajně sporná, doporučuje se při úporných bolestech neurologické vyšetření v tomto směru.

f) *Ostatní nezávažné vedlejší účinky*

Jejich vztah ke gestagenní antikoncepci je zcela problematický. V literatuře lze na tomto místě najít zmínky o mastodyni, podrážděnosti či úzkosti (spíše by se očekával opak), galaktorhei.

U implantátů byly popsány vzácné hyperpigmentace nad místem zavedení nebo naopak (u černošek) depigmentace. Sám jsem se setkal se zcela unikátní komplikací Norplantu, totiž alergickou kožní reakcí na kov zavaděče – stav odezněl bez dalších následků. Zánětlivé komplikace a expulze jsou vzácností.

6.1.4 Ovariální cysty

Zvýšený výskyt folikulárních ovariálních cyst je častý průvodní zjev při užívání gestagenní antikoncepce. Vyskytují se především u žen, kde není zcela blokována ovulace, tzn. že jsou vzácné

u injekční formy. V drtivé většině případů jsou asymptomatické a spontánně mizí. Největší nebezpečí spočívá v nepoučeném gynekologovi, který indikuje operaci (toto riziko není bohužel jen formální, jak jsem měl možnost se opakovaně přesvědčit). Nutno zdůraznit, že jakýkoli operační výkon při vzniku monolokulární cysty u ženy s gestagenní antikoncepcí (platí to i pro nitroděložní gestagenní tělíška) je kontraindikován a na místě je pouze ultrazvuková kontrola s odstupem cca 3 měsíce.

U žen léčených pro recidivující folikulární cysty se gestagenní metody antikoncepce raději příliš nedoporučují.

6.1.5 Mimoděložní těhotenství

Relativní riziko vzniku mimoděložní gravidity při selhání gestagenní antikoncepce je způsobeno vlivem progestinu na tuby. Ovšem spolehlivost jak injekční formy, tak implantátů, je tak vysoká, že to nemá žádný praktický význam. Užívání minipilulek u žen s anamnézou GEU se nedoporučuje.

6.1.6 Osteopenie

Kostní denzita byla sledována v řadě studií na ženách užívajících Depo-Provera z teoretických obav ze zvýšeného úbytku kostní hmoty. Asi dvě třetiny těchto studií skutečně popisují určitý pokles ve srovnání s ženami, které užívají kombinovanou perorální kontracepci, gestagenní implantáty či jsou bez antikoncepce. Ovšem tyto změny, pokud jsou reálné, jsou reverzibilní a během 1–2 roku po skončení antikoncepce dochází k opětovnému nárůstu kostní denzity. Oficiální názor současné doby je ten, že obavy z osteopenie nemají bránit předepisování DMPA. Pokud se lékař velmi obává, může přidat nízké dávky estrogenů. Tento postup je sice doporučen a jistě nepostrádá logiku, ovšem vědecky ověřen nikdy nebyl.

Minipilulky a gestagenní implantáty nemají na kostní hmotu žádný vliv (ne-li dokonce naopak, pokud je použit levonorgestrel, který má slabý reziduální androgenní účinek).

Zvláštní otázkou je vliv gestagenní antikoncepce na kostní hmotu u kojících žen. Z některých prací se zdá, že by zde mohly snižovat pokles denzity související s kojením.

6.1.7 Metabolické změny

Bylo prokázáno, že gestagenní metody kontracepce nemají žádný vliv na sérovou koncentraci triglyceridů nebo celkového cholesterolu. Pouze DMPA mírně snižuje koncentraci HDL-cholesterolu a zvyšuje koncentraci LDL-cholesterolu – minipilulky a implantáty nemají žádný efekt. Ani u DMPA se však nepodařilo prokázat jakékoli klinické riziko těchto změn.

Rovněž diabetičky mohou užívat gestagenní metody, včetně DMPA, bez obav – dokonce bylo popsáno zlepšení diabetické retinopatie.

6.1.8 Kardiovaskulární komplikace

DMPA mírně zvyšuje prokoagulační aktivitu (udává se minimální vzestup hladiny fibrinogenu a zkrácení protrombinového času), ani zde se však nepodařilo prokázat nějaké zvýšení výskytu klinických příhod, jako je infarkt myokardu, mozkové cévní příhody nebo žilní tromboembolismus. Ani zde se tyto změny netýkají minipilulek a implantátů.

Úvod do antikoncepce pro lékaře negynekology. Čepický, P., 2002

Byly vysloveny teoretické obavy z dlouhodobých následků estrogenního deficitu na cévní stěnu – zůstávají však zatím na úrovni spekulací.

6.1.9 Nádory

Riziko žádného nádoru není při užívání gestagenní kontracepce zvýšeno.

6.2 Lékové interakce

Spolehlivost minipilulek a implantátů může být ovlivněna léky, které ovlivňují aktivitu jaterních enzymů (tj. např. barbituráty, fenytoin, karbamazepin, rifampicin) a doporučuje se rovněž obezřetnost při současném užívání mukolytik. Spolehlivost depotního medroxyprogesteron acetátu zřejmě ovlivněna není.

6.3 Nitroděložní těhotenství

Při otěhotnění během užívání gestagenní kontracepce není riziko pro plod zvýšeno a není žádný medicínský důvod k interrupci. Kdysi vyslovené obavy z expozice plodu progestinům s reziduálním androgenním účinkem nemají opodstatnění. Rovněž dávné obavy z možného negativního ovlivnění vývoje plodu vlivem DMPA se nepotvrdily.

6.4 Kontraindikace

6.4.1 Absolutní kontraindikace

Gestagenní antikoncepční metody jako skupina nemají žádnou (!) absolutní kontraindikaci. U každé ženy je v zásadě možné najít způsob gestagenní antikoncepce, který je z medicínského pohledu akceptovatelný.

6.4.2 Relativní kontraindikace

- *Karcinom prsu.* Spíše tradiční a alibistická kontraindikace, vždyť depotní medroxyprogesteron acetát se dokonce používá v terapii karcinomu prsu. Původ této „kontraindikace“ byl popsán výše.
- *Ischemická choroba srdeční; závažné hypercholesterolemie.* Důvodem je možnost negativního vlivu progestinů na lipidové spektrum. Obavy jsou však všeobecně přeceňovány, faktické ovlivnění je minimální. Nicméně jde-li o závažný stav, je vhodné dát přednost implantátům, kde jsou dosažené sérové hladiny progestinu nejnižší a nebyl prokázán vůbec žádný vliv na sérové lipidy, takže ani teoretické spekulace nejsou oprávněné.
- *Anamnéza mimoděložního těhotenství.* Problém byl diskutován výše. Má se za to, že vliv progestinů na peristaltiku tub může zvýšit riziko GEU, pokud dojde k selhání metody. Ovšem, jak implantáty, tak depotní injekce představují extrémně spolehlivé metody a anamnéza GEU tu kontraindikací není. Nová minipilulka s desogestrem učiní patrně tuto kontraindikaci jen historickou i pro tuto kategorii antikoncepčních přípravků.

- *Vysoká tělesná hmotnost; obavy z váhového přírůstku.* Při užití implantátů se udává pokles spolehlivosti u žen s hmotností vyšší než 70 kg. U depotního medroxyprogesteron acetátu bychom patrně měli přihlídnout k případným obavám z dalšího vzestupu hmotnosti, i když vědecké argumenty pro tento vývoj nejsou jednoznačné, jak bylo diskutováno v příslušném odstavci.
- *Závažné nemoci jater.* Opět spíše vyjádření předběžné opatrnosti než vědecky podložená kontraindikace. I žena s jaterními nemocemi (dokonce právě žena s vážným poškozením jater) se musí chránit spolehlivou antikoncepcí, a právě gestagenní metody, i vzhledem k možnosti parenterální aplikace, jsou často vhodné. Především implantáty s jejich nízkou sérovou hladinou progestinu a obejitím enterohepatálního oběhu zde mohou být metodou volby.
- *Deprese.* I tady jsou obavy spíše teoretické. Asi se raději vyhneme depotním injekčním přípravkům, především pro nemožnost metodu okamžitě ukončit.
- *Epilepsie.* Progestiny mají na epilepsii spíše příznivý vliv, důvodem kontraindikace není nemoc jako taková, ale terapie antiepileptiky, která indukují aktivitu jaterních enzymů a urychlují tak steroidní metabolismus (to nejsou všechna antiepileptika, tato kontraindikace se netýká valproátu, vigabatrinu, lamotriginu a diazepamu). Tak může být snížena spolehlivost metody (analogicky jako u kombinovaných kontraceptiv). Problém se týká pouze minipilulek a implantátů, nikoli DMPA.
- *Hypolibidie a poruchy lubrikace.* I když vliv gestagenní antikoncepce je nevelký a týká se jen malého procenta žen, pokud si žena na tyto poruchy stěžuje už primárně, dáme raději přednost jiné metodě.
- *Sklon k tvorbě akné.* Zde jsou gestagenní metody spíše nevhodné než kontraindikované. Akné se může zhoršit, přitom máme k dispozici kombinovanou hormonální kontracepci, která akné zlepšuje.
- *Osteoporóza.* Rovněž v tomto případě jsou obavy spíše teoretické a týkají se pouze DMPA. Určitou roli v této kontraindikaci hraje i to, že kombinované antikoncepční přípravky obsahující estrogenu mají z pohledu osteoporózy vysloveně ochranný a preventivní účinek a pro ženy „v riziku“ jsou tedy vhodnější. Lékaři, kteří se obávají vlivu DMPA na riziko osteoporózy, mohou současně předepsat nízké dávky estrogenu, tj. např. některý estrogenní přípravek používaný k hormonální substituci postmenopauzy. V této souvislosti stojí za zmínku, že v minulosti byl právě DMPA doporučován jako alternativa estrogenní terapie postmenopauzy u žen s kontraindikací estrogenu a jeho vliv na zachování kostní hmoty u postmenopauzálních žen byl pozitivně hodnocen a oceňován.
- *Nespokojenost ženy s poruchami menstruačního cyklu.* Některé ženy vyžadují pravidelné (pseudo)menstruační krvácení a před zavedením depotních nebo injekčních metod je nutno jejich postoj zjistit a respektovat. Před aplikací je zapotřebí ženu seznámit s tím, že se pravděpodobně objeví nepravidelné krvácení. Roztrpčenost nedostatečně poučených žen diskredituje nejen metodu, ale i předpisujícího lékaře.
- *Terapie mukolytiky.* Uvádí se, že vysoká dávky acetylcysteinu mohou snížit spolehlivost gestagenních metod svým vlivem na permeabilitu cervikálního hlenu.

- *Zvýšené riziko hluboké žilní trombózy a tromboembolie.* Tuto zcela absurdní „kontraindikaci“ uvádím jen proto, že je uvedena v příbalovém letáku. Odborná literatura se bez výjimky shoduje v tom, že riziko hluboké žilní trombózy a tromboembolie při užívání gestagenních metod není zvýšeno a že tyto metody jsou dokonce výslovně vhodné pro ženy se zvýšeným rizikem (např. perioperačně se doporučuje nahradit kombinovaná orální kontraceptiva injekcí Depo-Provera).

7 Výhody, nevýhody, ideální uživatelka

Hlavní výhody gestagenních metod jsou extrémní spolehlivost, nezávislost na chybě ženy a nepřítomnost zdravotních kontraindikací. S výjimkou posledního se to však týká pouze injekčních a implantačních metod, nikoli minipilulek.

Hlavní nevýhodou jsou poruchy menstruačního cyklu. Proto jsou gestagenní metody mnoha ženami odmítány.

Gestagenní metody se hodí pro kteroukoli ženu. Podmínkou však je, že jí nevadí poruchy menstruačního cyklu. Injekční a implantátové metody jsou vhodné především pro ženy, které po dobu několika let neplánují těhotenství. Pro lékaře mohou být ideálním řešením antikoncepce u ženy s vážnými zdravotními kontraindikacemi gravidity a také u žen oligofrenních. Gestagenní metody (včetně minipilulek) jsou rovněž oblíbeny u žen kojících.

Základní literatura

1. Benagiano, G., Primiero, F.M.: Long acting contraceptives. Present status. *Drugs*, 25, 1983, s.570–609.
2. Burkman, R.T.: Modern trends in contraception. *Obstet. Gynec. Clin. N. Amer.*, 17, 1990, s. 759–774.
3. Cibula, D.: Hormonální kontracepce. In: Cibula, D., et al. (eds.): *Základy gynekologické endokrinologie*. Praha, Grada 2002, s.201–238.
4. Čepický, P.: Pětileté zkušenosti s antikoncepčními subkutánními implantáty norgestrelu (Norplant). *Čes. Gynek.*, 66, 2001, s.117–119.
5. Čepický, P., et al.: Doporučení k předpisu gestagenní kontracepce. *Čes. Gynek.*, 66, 2001, s. 140–142.
6. Čepický, P., et al.: Doporučení k předpisu gestagenní kontracepce. *Mod. Gynek. Porod.*, 10, 2001, s.209–212.
7. Darney, P.D.: Hormonal implants: Contraception for a new century. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 170, 1994, s.1536–1543.
8. Dunson, T.R., et al.: Complications and risk factors associated with the removal of Norplant implants. *Obstet. Gynec.*, 85, 1995, s.543–548.
9. Grow, D.R., Ahmed, S.: New contraceptive methods. *Obstet. Gynec. Clin. N. Amer.*, 27, 2000, s.901–916.

Úvod do antikoncepce pro lékaře negynekology. Čepický, P., 2002

10. Kaunitz, A.M.: Depo-Provera for injectable contraception: A clinical overview. *Female Pat. (Asian Ed.)*, 3, 1993, č.4, s.5–16.
11. Kaunitz, A.M.: Injectable contraception. New and existing options. *Obstet. Gynec. Clin. N. Amer.*, 27, 2000, s.741–779.
12. Kaunitz, A.M.: Injekční kontracepce. *Gynekologie po promoci*, 2, 2002, č.2, s.37–44.
13. Koryntová, D., et al.: Depotní gestagenní kontracepce. *Čes. Gynek.*, 66, 2001, s.202–208.
14. Koryntová, D.: Gestagenní kontracepce. *Mod. Gynek. Porod.*, 10, 2001, s.152–159.
15. Kubba, A., et al.: Contraception. *Lancet*, 356, 2000, s.1913–1919.
16. Lähteenmäki, P.: Postabortal contraception. *Ann. Med.*, 25, 1993, s.185–189.
17. Loraine, J.A.: Contraception – the next 25 years. *Future*, 18, 1986, s.526–635.
18. Meckstroth, K.R., Darney, P.D.: Implantable contraception. *Obstet. Gynec. Clin. N. Amer.*, 27, 2000, s.781–815.
19. Paseka, J., Unzeitig, V.: Antikoncepce samotným progestinem a depotní formy antikoncepce. *Mod. Gynek. Porod.*, 6, 1996–1997, s.410–419.
20. Presl, J.: Hormonální kontracepce. In: Presl, J. et al.: *Kontracepce*. Praha, Galén 1993, s.35–84.
21. Visness, C.M., Rivera, R.: Progestin-only pill use and pill switching during breastfeeding. *Contraception*, 51, 1995, s.279–281.