

# Kombinovaná hormonální antikoncepce (COC)

## 1 Úvod

Kombinovaná hormonální antikoncepce spočívá v užívání estrogen-progestagenní kombinace, téměř výhradně v podobě tablet („pilulek“) – odtud zkratka COC (combined oral contraception).

Prehistorie kombinované antikoncepční pilulky sahá vlastně až do 19. století, na jehož konci se objevily první publikace, které dokládaly, že u zvířat existence žlutého tělíska blokuje ovulaci. Na začátku 20. století vznikly práce, jejichž autoři potlačovali ovulaci pomocí extraktů žlutého tělíska, což vlastně byla estrogen-progestagenní směs. Za děda hormonální antikoncepce bývá označován Ludwig Haberlandt z Innsbrucku, který ve 20. letech bojoval za myšlenku hormonální antikoncepce, ač jeho vlastní experimenty nebyly příliš úspěšné. Z roku 1937 je publikace (Makepeace, Weinstein a Freedman) o blokádě ovulace u ramlice podáním progesteronu; zapadla bez jakékoli odezvy (dnes je pokládána za základní práci ve vývoji steroidní antikoncepce a její citační index je vysoký – autoři jsou už ovšem mrtví). Trvalo však 14 let, než v roce 1951 zahájili Pincus a Chang ve Worcester Foundation for Experimental Biology program vývoje antikoncepční pilulky. (Budiž zde zmíněna Stanley McCormicková, která sehnala peníze a Margaret Sangerová, prezidentka Mezinárodní společnosti pro plánované rodičovství – IPPF, která ji k tomu přemluvila.) První klinické zkoušky byly zahájeny v roce 1956 v Portoriku a antikoncepční kombinace norethynodrel + mestranol a norethisteron + mestranol přišly v USA na trh v roce 1957, nejdříve jen jako lék menstruačních poruch, od roku 1959 pak jako antikoncepční pilulka.

Další vývoj je charakterizován několika významnými trendy:

- a) *Náhrada mestranolu etinylestradiolem a snižování dávky estrogeneru.* První přípravek (Enovid) obsahoval 150 µg mestranolu, dnes na západním trhu nejsou přípravky s dávkou vyšší než 50 µg etinylestradiolu, nejobvyklejší dávka je 20–35 µg a na trhu jsou i tablety s pouhými 15 µg etinylestradiolu.
- b) *Vývoj nových progestinů,* který je doprovázen postupným poklesem zbytkové androgenní aktivity.
- c) *Experimenty s cyklicitou.* Původní přípravky byly monofázické, složení všech tablet bylo stejné, po obvykle 21 dnech užívání se vkládala sedmidenní pauza. Během doby se zkoušelo všelijaké fázování poměru estrogeneru a progestinu, jak je popsáno dále. V současnosti se však obliba opět vrací k monofázickým přípravkům a do módy začíná přicházet jejich užívání v dlouhých cyklech, případně i nestejně dlouhých.
- d) *Postupné poznání, že užívání estrogen-progestagenní kombinace má nejen zdravotní rizika, ale i zdravotní výhody.* S klesající dávkou estrogenů při tom většina rizik klesá, většina výhod zůstává zachována. Vrchol negativního vnímání zdravotních důsledků pilulky zaznamenáváme začátkem 80. let, v roce 1982 se objevila první souborná práce referující o příznivých vlivech této antikoncepční metody, včetně ochrany před některými zhoubnými nádory. Dnes vědecké veřejnost ví, že – při nejmenším u zdravé ženy – přídatné zdraví ochraňující účinky pilulky daleko převyšují její případná rizika. Bohužel, do laické veřejnosti se toto poznání zatím přenést nepodařilo.

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

---

V Československu přišel na trh první přípravek kombinované hormonální antikoncepce (Antigest) v roce 1965. Až do konce 80. let převládaly tuzemské preparáty (Antigest B, Biogest, Neogest); změny jejich složení vcelku kopírovaly světové trendy. Po roce 1990 se na trhu rychle objevilo široké spektrum přípravků, plně srovnatelné s kteroukoli západní zemí.

Kombinovaná hormonální antikoncepce je dnes nejužívanější moderní antikoncepční metodou. V České republice je termín „antikoncepce“ s těmito přípravky často zcela ztotožňován (mnohé ženy rozlišují „antikoncepci“ a „Danu“ – jiné metody neznají).

## 2 Princip metody

Estrogestagenní kombinace se nejčastěji užívá v cyklickém režimu (což pak vede k pravidelnému pseudomenstruačnímu krvácení). Drtivá většina přípravků je perorálních, nicméně existuje i přípravek injekční, náplastový a vaginální pesar.

Kombinovaná hormonální kontracepce brání ovulaci a způsobuje neprostupnost cervikálního hlenu pro spermie. V žádném případě ji nelze pokládat za abortivum a všechny informace v tomto smyslu, jak se čas od času objevují, nejsou než ideologicky motivovaná lež a podvod na čtenáři.

### 2.1 Mechanismus účinku

Základním účinkem kombinované hormonální antikoncepce je blokáda ovulace. Steroidy pilulky cestou negativní zpětné vazby ovlivňují hypotalamo-hypofyzární centra (především hypotalamický nucleus arcuatus, místo vzniku gonadoliberinu GnRH). Hlavní mechanismus je trojí: přímá inhibice pulzní sekrece GnRH, pokles citlivosti hypofýzy na GnRH a následně pokles sekrece FSH, blokáda vzestupu LH uprostřed cyklu. Důsledkem těchto změn je anovulační cyklus. Spolehlivost blokády ovulace záleží na dávce estrogenů, u moderních pilulek s nízkým dávkováním (37,5 µg denně a méně, tzv. „mikropilulky“) lze asi v 5 % cyklů prokázat „ovulační“ hladiny progesteronu. Ne vždy to musí znamenat ovulaci, v těchto případech je zřejmě vysoký výskyt „LUF“ (luteinizovaného neprasklého folikulu); v ovulačních cyklech je vysoký výskyt luteální insuficience.

V těchto 5 % případů je antikoncepční účinek zajištěn jinak. Rozhodující je změna struktury cervikálního hlenu vlivem progestinů (podobně jako je tomu u gestagenní antikoncepce). Ostatní teoreticky možné cesty mají význam nanejvýš podpůrný (luteální insuficience, alterace peristaltiky vejcovodů, interference s kapacitací spermií, konečně alterace endometria).

### 2.2 Používané způsoby

Jak jsem už uvedl, až na nepatrné výjimky se kombinovaná hormonální antikoncepce užívá ve formě tablet („pilulek“, resp. u moderních přípravků obsahujících méně než 50 µg estrogenu v tabletě, „mikropilulek“, COC). Jejich konstrukce je však různá a můžeme je dělit podle různých kritérií.

## **2.2.1 Přípravky COC podle použitého estrogenu**

### **2.2.1.1 Etinylestradiol**

17 $\beta$ -etinylestradiol (EE) obsahují téměř všechny dnes používané a všechny u nás dostupné přípravky.

### **2.2.1.2 Mestranol**

Mestranol je 3-metylester etinylestradiolu a působí jako prohormon, který se teprve v jádrech metabolizuje na etinylestradiol. To může mít určité dopady funkce na jaterní buňky a tyto přípravky byly z trhu již před časem staženy. Mestranol obsahoval např. starší český přípravek Biogest.

### **2.2.1.3 Mikronizovaný estradiol**

Použití tohoto přirozeného estrogenu je zatím ve stadiu klinických studií.

## **2.2.2 Přípravky COC podle použitého progestinu**

Na rozdíl od obligátního etinylestradiolu jako estrogenní složky COC je spektrum používaných progestinů velmi pestré. Pro klinickou praxi je nejinstruktivnější rozdělení podle přítomnosti nebo nepřítomnosti androgenního či antiandrogenního přídatného účinku.

### **2.2.2.1 Progestiny s reziduální androgenní aktivitou**

Do této skupiny patří první použitý progestin norethisteron (NES) acetát (používá se dosud) a jeho prekurzor lynestrenol (LYN). NES patří to tzv. „první generace“ syntetických progestinů. V USA je pro něj používán název norethindron, což příležitostně máte čtenáře literatury amerického původu.

V současnosti je daleko nejoblíbenějším progestinem této skupiny norgestrel, přesněji jeho aktivní levotočivý izomer levonorgestrel (LNG). Představuje tzv. „druhou generaci“ syntetických progestinů.

### **2.2.2.2 Progestiny s minimální androgenní aktivitou**

Sem náleží progestiny tzv. „třetí generace“, tj. desogestrel, gestoden a norgestimát.

Desogestrel (DSG) je prohormon, který se rychle metabolizuje především na 3-ketodesogestrel čili etonogestrel; ten představuje vlastní účinnou molekulu.

Gestoden (GSD) je desogestrelu velmi podobný, na rozdíl od něj je sám účinnou látkou. Vyznačuje se mírnou antimineralokortikoidní aktivitou.

Norgestimát (NGM) sám je účinný jako progestin, ale rychle se metabolizuje na celé spektrum molekul, které rovněž mají biologický účinek. Hlavní z nich je 17-deacetylnorgestimát neboli norelgestromin, asi 10–20 % tvoří levonorgestrel.

### **2.2.2.3 Progestiny s antiandrogenní aktivitou**

Nejvýraznější antiandrogenní aktivitu má cyproteron acetát (CPA), následován dienogestem (DNG) a drospirenonem (DRSP). Poměr antiandrogenní aktivity uvedených progestinů je asi 100 : 40 : 40.

Zvláštností drospirenonu je přídatný antimineralkortikoidní účinek, což opravňuje jeho zařazení do zvláštní skupiny progestinů používaných v přípravcích kombinované hormonální antikoncepce.

### **2.2.3 Přípravky COC podle množství etinylestradiolu**

S klesající dávkou estrogenu klesá sice i dávka progestinu, ale neúměrně pomaleji (je to nutné, aby se zachoval antikoncepční účinek). Zatímco v minulosti (do 80. let) bylo běžné rozlišovat přípravky dominantně estrogenní, dominantně gestagenní a vyrovnané, dnes rezidua tohoto dělení mají smysl pouze u přípravků s nejvyšším dávkováním, které jsou na trhu. S touto výjimkou jsou všechny dnes používané přípravky vlastně „dominantně gestagenní“, a čím je dávka estrogenu nižší, tím jsou „dominantněji gestagenní“.

#### **2.2.3.1 Velmi vysoké dávkování, tj. >50 µg EE**

Tyto přípravky se dnes používají zcela výjimečně a na našem trhu nejsou dostupné. Je-li zapotřebí tak vysoká dávka estrogenu, je nutno podat dvě tablety s nižší dávkou.

#### **2.2.3.2 Vysoké dávkování, tj. 40–50 µg EE**

Dnes se používají jen ve zvláštních případech. Vhodné je rozlišení na přípravky estrogenně dominantní (doporučují se ženám hubeným, s malými prsy, s dlouhým menstruačním cyklem, s krátkou menstruací), gestagenně dominantní (doporučují se ženám tlustým, s velkými prsy, s krátkým menstruačním cyklem a dlouhou menstruací) a vyrovnané. Na trhu jsou pouze přípravky s progestiny s reziduální androgenní aktivitou.

#### **2.2.3.3 Nízké dávkování, tj. 30–37,5 µg EE**

V současně době nejpoužívanější, dostupné jsou s různými progestiny a v různé cyklicitě.

#### **2.2.3.4 Velmi nízké dávkování, tj. 20 µg EE**

Jejich obliba stoupá, na trhu jsou pouze jednofázové přípravky v kombinaci s progestiny „s minimální androgenní aktivitou“.

#### **2.2.3.5 Extrémně nízké dávkování, tj. 15 µg EE**

Tyto přípravky obsahují aktuálně nejnižší dávky etinylestradiolu (další snižování se dávky se nepředpokládá). Specifické výhody mohou přinést vybraným skupinám žen. Jsou monofázické a jako progestin obsahují bez výjimky gestoden.

## **2.2.4 Přípravky COC podle cyklicity**

Obvyklý „klasický“ způsob užívání COC je ve 28denních cyklech. Balení na jeden cyklus obsahuje 21–24 (nejčastěji 21) účinných tablet, zbývajících 4–7 dní se tablety neužívají (případně se užívá placebo).

Poměr estrogenu a progestinu v jednotlivých dnech nemusí být neměnný. Racionální základ pro konstrukci přípravků, ve kterých se tento poměr během cyklu mění, spočívá buď v „nápodobě“ hormonálního kolísání během nemedikovaného menstruačního cyklu nebo ve snaze o snížení výskytu tzv. krvácení z průniku.

### **2.2.4.1 Přípravky monofázické**

Množství estrogenu a progestinu je všech tabletách stejné. Tak vypadaly nejstarší přípravky a dnes je toto uspořádání opět nejoblíbenější, mj. proto, že umožňuje bezproblémové užívání COC v delších cyklech a posun pseudomenstruačního krvácení podle potřeby.

### **2.2.4.2 Přípravky bifázické**

Množství estrogenu se nemění, množství progestinu ve druhé polovině cyklu je vyšší než v první polovině.

### **2.2.4.3 Přípravky sekvenční**

V první polovině cyklu obsahují tablety pouze estrogen. Tyto přípravky byly z trhu staženy už začátkem 70. let pro vyšší výskyt karcinomu endometria, jak bude diskutováno dále.

### **2.2.4.4 Přípravky trifázické**

Ve srovnání s první třetinou cyklu je ve druhé třetině cyklu vyšší dávka estrogenu (výjimečně stejná) i progestinu, ve třetí třetině cyklu je dávka estrogenu opět nižší a dávka progestinu ještě vyšší (což nejpřesněji napodobuje hormonální změny v „přirozeném“ cyklu).

### **2.2.4.5 Přípravky estrofázické**

Ve třech fázích stoupá dávka estrogenu, zatímco dávka progestinu se nemění. Na našem trhu nejsou.

### **2.2.4.6 Přípravky kombifázické**

V první polovině cyklu je vyšší dávka estrogenu a nižší dávka progestinu než ve druhé polovině cyklu.

## **2.2.5 Dostupné perorální přípravky kombinované hormonální antikoncepce**

### **2.2.5.1 Přípravky**

- s vysokým dávkováním etinylestradiolu
- s progestiny s reziduální androgenní aktivitou

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

---

- monofázické

Gravistat 125 (EE 50 µg + levonorgestrel 125 µg)

Non-Ovlon (EE 50 µg + norethisteron acetát 1 mg)

Yermonil (EE 40 µg + lynestrenol 750 µg) (v roce 2002 byl z trhu stažen)

### 2.2.5.2 Přípravky

- s vysokým dávkováním etinylestradiolu
- s progestiny s reziduální androgenní aktivitou
- bifázické

Anteovin (1. fáze: EE 50 µg + levonorgestrel 50 µg, 2. fáze: EE 50 µg + levonorgestrel 125 µg)

### 2.2.5.3 Přípravky

- s nízkým dávkováním etinylestradiolu
- s progestiny s reziduální androgenní aktivitou
- monofázické

Microgynon (EE 30 µg + levonorgestrel 150 µg)

Minisiston (EE 30 µg + levonorgestrel 125 µg)

Stediril 30 (EE 30 µg + levonorgestrel 150 µg)

Restovar (EE 37,5 µg + lynestrenol 750 µg)

### 2.2.5.4 Přípravky

- s nízkým dávkováním etinylestradiolu
- s progestiny s reziduální androgenní aktivitou
- trifázické

Trinordiol 21 (1. fáze: EE 30 µg + levonorgestrel 50 µg, 2. fáze: EE 40 µg + levonorgestrel 75 µg, 3. fáze: EE 30 µg + levonorgestrel 125 µg)

Trinovum (1. fáze: EE 35 µg + norethisteron acetát 500 µg, 2. fáze: EE 40 µg + norethisteron acetát 750 µg, 3. fáze: EE 30 µg + norethisteron acetát 1000 µg)

Triquilar (1. fáze: EE 30 µg + levonorgestrel 50 µg, 2. fáze: EE 40 µg + levonorgestrel 75 µg, 3. fáze: EE 30 µg + levonorgestrel 125 µg)

Tri-Regol (1. fáze: EE 30 µg + levonorgestrel 50 µg, 2. fáze: EE 40 µg + levonorgestrel 75 µg, 3. fáze: EE 30 µg + levonorgestrel 125 µg) (Tri-Regol 21+7 má navíc 7 placebových tablet)

Trisiston (1. fáze: EE 30 µg + levonorgestrel 50 µg, 2. fáze: EE 40 µg + levonorgestrel 75 µg, 3. fáze: EE 30 µg + levonorgestrel 125 µg)

### 2.2.5.5 Přípravky

- s nízkým dávkováním etinylestradiolu

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

---

- s progestiny s minimální androgenní aktivitou
- monofázické

Cilest (EE 35 µg + norgestimát 250 µg)

Femoden (EE 30 µg + gestoden 75 µg)

Marvelon (EE 30 µg + desogestrel 150 µg)

Minulet (EE 30 µg + gestoden 75 µg)

Regulon (EE 30 µg + desogestrel 150 µg)

### 2.2.5.6 Přípravky

- s nízkým dávkováním etinylestradiolu
- s progestiny s minimální androgenní aktivitou
- trifázické

Pramino (1. fáze: EE 35 µg + norgestimát 180 µg, 2. fáze: EE 35 µg + norgestimát 215 µg,  
3. fáze: EE 35 µg + norgestimát 250 µg)

Tri-Minulet (1. fáze: EE 30 µg + gestoden 50 µg, 2. fáze: EE 40 µg + gestoden 70 µg,  
3. fáze: EE 30 µg + gestoden 100 µg)

### 2.2.5.7 Přípravky

- s nízkým dávkováním etinylestradiolu
- s progestiny s minimální androgenní aktivitou
- kombifázické

Gracial (1. fáze: EE 40 µg + desogestrel 25 µg, 2. fáze: EE 30 µg + desogestrel 125 µg)

### 2.2.5.8 Přípravky

- s nízkým dávkováním etinylestradiolu
- s progestiny s antiandrogenní aktivitou
- monofázické

Diane-35 (EE 35 µg + cyproteron acetát 2 mg)

Jeanine (EE 30 µg + dienogest 2 mg)

Yadine (EE 30 µg + drospirenon 3 mg) (uvedení na trh se připravuje, od předchozích se liší výraznou antimineralokortikoidní aktivitou)

### 2.2.5.9 Přípravky

- s velmi nízkým dávkováním etinylestradiolu
- s progestiny s minimální androgenní aktivitou
- monofázické

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

---

Harmonet (EE 20 µg + gestoden 75 µg)  
Logest (EE 20 µg + gestoden 75 µg)  
Mercilon (EE 20 µg + desogestrel 150 µg)  
Novynette (EE 20 µg + desogestrel 150 µg)

### 2.2.5.10 Přípravky

- s extrémně nízkým dávkováním etinylestradiolu
- s progestiny s minimální androgenní aktivitou
- monofázické

Minesse (EE 15 µg + gestoden 60 µg) (+ 4 tablety placebo)  
Mirelle (EE 15 µg + gestoden 60 µg) (+ 4 tablety placebo)

### 2.2.6 Parenterální přípravky kombinované hormonální antikoncepce

Společné mají to, že tč. u nás nejsou dostupné, ač o jejich zavedení se uvažuje.

#### a) Injekční antikoncepce

Z několika zkoušených kombinací (v 60. letech byl populární dihydroxyprogesteron acerogenid s estradiol valerátem, ale na konci 60. let byl náhle bez udání důvodů stažen z trhu) se dnes používá medroxyprogesteron acetát 25 mg + estradiol cypionát 5 mg (Lunelle). Injekce se aplikují intramuskulárně jednou za měsíc.

#### b) Náplastová antikoncepce

Na trh se chystá první náplastové antikoncepce. Obsahuje norelgestromin (17-diacetylnorgestimát) a etinylestradiol. Náplasti se vyměňují jednou týdně. Proti pilulkám je výhodou obejití jater a každodenních výkyvů v hladině steroidů, má být lepší i compliance. Přípravek (Evra) snad bude v dohledné době dostupný i v ČR.

#### c) Vaginální antikoncepce

Ve vývoji je několik vaginálních pesarů obsahujících estrogeny kombinaci. Klinické použití se očekává v perspektivě několika let.

## 3 Popis metody

### 3.1 COC

#### 3.1.1 Vyšetření před zahájením COC

Před zavedením kombinované antikoncepce má lékař provést především cílenou anamnézu, která pátrá po rizikových faktorech zvláště kardiovaskulárních onemocnění (včetně hluboké žilní trombózy a hypertenze), nádorů prsu a nemocí jater. Po té provede obvyklou preventivní onkologickou prohlídku (pokud nebyla provedena v nedávné době) a doporučuje se změřit krevní tlak. Další vyšetření nejsou nutná, s dvěma výjimkami. U žen s rizikem poruchy funkce jater se doporučuje uvážit tzv. „jaterní testy“ (rutinní vyšetřování jaterních testů před předpisem COC je



však neodůvodněné a zbytečné). U žen s vysokým rizikem hluboké žilní trombózy, které i po poučení žádají předpis COC, je na místě provést vyšetření na přítomnost geneticky podmíněných hyperkoagulačních stavů (leidenská mutace faktoru V, eventuálně protein S, protein C).

Diskuse o nutnosti onkologické prevence přesahuje cíl toho spisku. Změření TK se doporučuje proto, že u neléčené hypertenze je u uživatelk COC mírně zvýšen výskyt arteriálních cévních příhod a vyšetření je levné a nezatěžující.

Příležitostně se v literatuře (především v domácím písemnictví) setkáme s doporučením (někdy i velmi naléhavým), aby byla před předpisem COC prováděna další vyšetření, např. hmotnost, hladiny krevních lipidů, glykémie, červený krevní obraz, ultrazvukové vyšetření genitálu atd. Tato vyšetření jsou zcela zbytečná a pouze zvyšují výdaje zdravotních pojišťoven. Hmotnost nijak neovlivňuje předpis antikoncepce, není-li extrémní nadváha. Stanovení krevních lipidů či glykémie má charakter nespecifického screeningu; pokud bychom ho pokládali za vhodný, není důvod k jeho omezení na ženy užívající COC. Uvědomme si, že např. v USA jsou přípravky COC k dispozici bez lékařského předpisu.

### 3.1.2 Způsob užívání

Perorální přípravky kombinované hormonální antikoncepce se obvykle začínají užívat v prvních pěti dnech menstruačního cyklu. Začne-li se první den, je nástup účinku okamžitý. Začne-li se s užíváním později (někdy se doporučuje 5. den, jindy se doporučuje začít v neděli, čímž se dosáhne toho, že pseudomenstruační krvácení se objevuje mimo víkendové dny), pak je nástup účinku opožděný. Oficiální doporučení zde říká, že ještě 14 dní má žena antikoncepci zajistit jinak. Tento interval je stanoven velmi přísně, fakticky stačí 7 dní užívání.

Má-li žena amenorheu, je nejlépe začít s kombinovanou orální kontracepcí první den krvácení po pozitivním progesteronovém testu, v zásadě však lze začít kdykoli, když bylo před tím vyloučeno těhotenství. Užívání kombinované kontracepce v šestinedělí se nepokládá za vhodné, po potratu a po časném umělém přerušení těhotenství („miniinterrupci“) je brzké zahájení této antikoncepční metody (např. od 2. dne) možné a v případech, kdy není zaručena sexuální abstinence, i vhodné.

Tablety se užívají denně, ve stejnou dobu. Výrobci shodně uvádějí toleranci chyby 12 hodin. Běžně se COC užívají v cyklickém režimu, tj. žena využívá celé balení o 21–24 tabletách a po té 4–7 dní nebere žádné tablety nebo užívá placebo (i během této doby je antikoncepční účinek zachován). V pauze se objeví pseudomenstruační krvácení ze spádu, obvykle slabší intenzity než normální menstruace.

Monofázické přípravky lze užívat i v dlouhých cyklech, tedy déle než 21–24 dní bez přestávky, případně i zcela kontinuálně. Během užívání nenastane krvácení ze spádu a žena „nemenstruuje“ – může se však objevit slabé krvácení nebo špinění, tzv. krvácení z průniku. Pseudomenstruační krvácení se objeví až po té, co uživatelka vloží sedmidenní (event. u jiných přípravků 4–6 denní) pauzu. Takto lze „menstruaci“ posunovat podle potřeby. Nemohu si odpustit, abych neupozornil na samozřejmou věc: nemělo by se užívat méně než jedno celé balení bez přestávky – to by mohlo snížit antikoncepční účinek. (V zásadě lze bez pauzy užívat i dvě nebo více balení přípravků, které nejsou monofázické. Zde se však mění hladiny hormonů během cyklu a je vysoké riziko nepravidelného krvácení.)

### 3.1.3 Další sledování uživatelky COC

Doporučuje se onkologická prevence v obvyklých intervalech. Vhodná je dále kontrola krevního tlaku po uplynutí 3 měsíců a po té jednou za rok. U žen se zvýšeným rizikem poškození jater lze provést stanovení „jaterních testů“ po 3 měsících užívání – je-li výsledek normální, další opakování v jakýchkoli intervalech nemá smysl a je zbytečné.

### 3.1.4 Postup při chybě v užívání COC

Pro méně zkušeného je vhodné v případě chyby v užívání nahlédnout do příbalového letáku. Pro případ „zapomenutí“, tj. opoždění o více než 12 hodin, je zde obvykle doporučeno užívat přípravek dál, ale po dobu dalších 14 dnů zajistit ochranu před těhotenství ještě jinak, nejspíše některou bariérovou metodou.

Tato směrnice je přísná a její hlavní výhody spočívají v jednoduchosti a bezpečnosti. Protože v běžném životě se lze setkat s různými situacemi, ve kterých žena žádá radu nebo vyjadřuje obavy z možné gravidity, pokládám za vhodné uvést i názory současné lékařské vědy, které jdou za firemní doporučení.

- a) Jednodušší a v učebnicích antikoncepce většinou uváděná varianta: Došlo-li k chybě během prvních 7 tablet, má žena pokračovat v užívání, ale ještě 14 dní zajistit antikoncepci jinak, např. bariérovými metodami. Došlo-li k chybě během posledních 14 tablet, má žena ihned začít s novým balením a opět ještě 14 dní zajistit antikoncepci jinak. (I zde platí, že 14 dní zahrnuje i bezpečnostní koeficient, fakticky stačí 7 dní.)
- b) Komplikovanější varianta téhož: Stala-li se chyba v prvním týdnu, kdy je nejrizikovější, postupuje žena, jak uvedeno výše. Stala-li se chyba ve druhém týdnu, může v užívání pokračovat normálně. Stala-li se chyba ve třetím týdnu, je nejlepší začít hned bez přestávky s dalším balením.
- c) Popsané postupy jsou empirické. Vědecký výzkum ovariální aktivity při užívání kombinované hormonální antikoncepce je napodiv nerozsáhlý. Zdá se však, že při užívání pilulky lze rozlišit dvě fáze. V první se dosahuje suprese ovariální aktivity – u přípravků s vysokým dávkováním na to stačí 7 dní, jak dávka hormonů klesá, je zřejmě zapotřebí delší doba (přesná data chybějí). Jakmile je však suprese dosaženo, lze vynechat (zapomenout) až 7 tablet za sebou, než dojde k opětovnému „nastartování“ ovaria.

Stejným způsobem jako při zapomenutí postupuje žena v případě, kdy tabletu vyzvracela. Zvrací-li do 2 hodin po požití tablety, je nutno vzít tabletu náhradní nebo ji pokládat za zapomenutou.

## 3.2 Parenterální kombinovaná antikoncepce

Přípravky nejsou v ČR dosud na trhu. Doporučená vyšetření před předpisem se nebudou lišit od perorální formy. Injekční přípravky se aplikují jednou za měsíc, náplastě se aplikují jednou za týden.

## 4 Spolehlivost metody

Kombinovaná orální kontracepce představuje velmi spolehlivou antikoncepční metodu, při správném užívání dosahuje Pearlův index asi 0,1–0,2 – při tom rozdíly mezi jednotlivými přípravky jsou minimální a patrně se pohybují v rozmezí statistické chyby.

V běžné praxi je riziko selhání vyšší a to jednak následkem chyb v užívání, jednak následkem „objektivních chyb v užívání“, tj. podcenění nebo přehlédnutí situace, která spolehlivost pilulky snižuje.

Americká literatura uvádí praktickou spolehlivost COC poměrně velmi nízkou, s Pearlovým indexem až kolem 5 (!). Těžko odtud vysvětlovat příčiny, snad se na tom podílí to, že v USA je COC k dostání bez lékařského předpisu a tedy i bez náležitého poučení. Podle všech mých zkušeností jsou české ženy ve správném užívání pilulky většinou velmi pečlivé, mnohdy až úzkostné a obsedantní, a praktická spolehlivost COC se blíží teoretickému maximu (objektivní studie na tuzemské populaci však není k dispozici).

Nejdůležitější zdravotní stavy, které mohou vést k snížení spolehlivosti pilulky, jsou zvracení (jak bylo uvedeno výše), průjem a lékové interakce.

Průjem bývá známkou narušení mikrobiální střevní flóry, což může snížit spolehlivost COC poměrně interesantním mechanismem. Po vstřebání ve střevě se etinylestradiol dostává do jater, kde se konjuguje a tyto konjugáty se po té vylučují žlučí do střeva. Působením střevních bakterií se opět dekonjugují a uvolněný hormon se opět vstřebává. Právě popsany enterohepatální oběh může vážnout s důsledkem poklesu hladiny hormonů a nižší spolehlivosti.

O lékových interakcích pojednám zvlášť, zde jen stručná informace, že spolehlivost pilulky snižují jednak farmaka, která zvyšují aktivitu jaterních enzymů, jednak farmaka, která narušují střevní flóru.

Spolehlivost parenterálních forem kombinované hormonální antikoncepce je spíše ještě vyšší, protože téměř vylučují chybu ženy.

## 5 Příznivé vedlejší zdravotní účinky

COC má velké množství příznivých zdravotních účinků a dokonce terapeutických indikací. Jejich spektrum sahá od banalit kosmetického charakteru (proto nemusí být pro ženu méně významné, např. možnost libovolného posunu pseudomenstruačního krvácení) až po pokles rizika závažných a život přímo ohrožujících stavů (karcinom endometria, karcinom ovaria, karcinom tračnicku). Tyto příznivé vedlejší účinky vždy musíme mít na mysli, když hodnotíme rizika pilulky. Dnes všeobecně přijatý názor říká, že za normálních okolností příznivé zdraví a život ochraňující vlivy pilulky daleko převyšují její zdravotní rizika.

### 5.1 Maligní nádory

Dnešní COC nezvyšuje riziko žádného maligního nádoru, je však nepochybně prokázáno, že výrazně snižuje výskyt karcinomu ve třech lokalizacích: endometrium, ovarium, tračník.

### 5.1.1 Karcinom endometria

Mechanismus ochranného vlivu pilulky na karcinom endometria spočívá zřejmě v progestinové dominanci, která potlačuje mitotickou aktivitu buněk děložní sliznice. U uživatelék COC riziko klesá asi o 50 %, v závislosti na době, po kterou byly pilulky užívány (více než 70 % po 12 a více letech). Ochrana přetrvává u bývalých uživatelék dlouhodobě, po dobu nejméně 20 let (patrně celoživotně), během času lze zaznamenat jen velmi pomalý pokles. Ochranný vliv se týká jak čistého adenokarcinomu, tak adenokarcinomu s dlaždicovou složkou. Ženám se zvýšeným rizikem karcinomu endometria se podle některých pramenů doporučuje užívání COC, dokonce i když nepožadují antikoncepci. Určitý problém však s sebou nese to, že rizikové faktory karcinomu endometria se do jisté míry překrývají s rizikovými faktory hluboké žilní trombózy (obezita).

COC snižuje i výskyt hyperplázie endometria a atypické hyperplázie endometria, která je „pravou“ prekancerózou.

V současné době je incidence ca endometria v ČR asi 30 : 100 tisíc žen za rok, tj. asi 1600 nových případů ročně. COC by tedy byla schopna zabránit vzniku asi 800 případů ca endometria a asi 180 úmrtím na tuto nemoc ročně.

Ochranný vliv je prokázán pro přípravky s 30 a více  $\mu\text{g}$  estrogenu v tabletě, není však důvodů předpokládat, proč by u přípravků s nižším dávkováním měl být nižší (důvod, proč to není dosud exaktně ověřeno, souvisí pouze s kratší dobou, po kterou jsou tyto přípravky na trhu).

### 5.1.2 Karcinom ovaria

COC mají silný protektivní efekt, i když jeho mechanismus není exaktně potvrzen. Předpokládá se, že jde o důsledek blokády ovulace (celkový počet ovulací za život je nejdůležitější rizikový faktor ca ovaria, když nepočítám přítomnost mutací BRCA1 a BRCA2). Už 3–6 měsíční užívání riziko výrazně snižuje, po 10 letech užívání je pokles výskytu ca ovaria o 80 %. Sumárně se pokles rizika ca ovaria u uživatelék udává na 40 % a i zde přetrvává dlouhodobě, nejméně 15 let, patrně celoživotně.

Vzhledem k vysoké mortalitě ca ovaria je u žen s vysokým rizikem, tj. především u žen s rodinnou anamnézou ca ovaria nebo BRCA-pozitivních, užívání COC výslovně indikováno a jeho nedoporučení by mohlo být hodnoceno jako postup non lege artis. (BRCA-pozitivní ženy mají rovněž zvýšené riziko ca prsu – to není užíváním COC ovlivněno.)

Incidence ca ovaria v ČR je tč. asi 23 : 100 tisíc za rok. Hormonální kontracepce by tedy byla schopna zabránit ročně asi 500 případů a asi 350 úmrtím na tuto nemoc ročně.

Podobně jako u karcinomu endometria je ochranný účinek vědecky prokázán pro přípravky s dávkou 30  $\mu\text{g}$  EE nebo víc a podobně i zde není žádný důvod k předpokladu, že by to při nižší dávce estrogenu mělo být jinak.

### 5.1.3 Kolorektální karcinom

Studii je méně než v předcházejících dvou případech, ale asi tři čtvrtiny z nich prokazují pokles rizika kolorektálního karcinomu u žen užívajících COC. Úvahy o mechanismu tohoto jevu zahrnují vliv estrogenu na syntézu a vylučování žluči a snížení koncentrace žlučových kyselin ve střevě a přímý inhibiční efekt estrogenu na proliferaci epitelíí cestou estrogenních receptorů – což bylo prokázáno i in vitro. Pokles rizika činí i zde cca 40 %.

COC snižuje i výskyt adenomatózního polypu a prekanceróz.

## **5.2 Benigní a nepravé nádory**

### **5.2.1 Fibroadenom prsu a mastopatie**

Relativní riziko fibroadenom prsu u uživatelky COC je asi 0,3–0,4, relativní riziko mastopatie asi 0,6–0,7. Není však jasné, přetrvává-li tento efekt i u moderních přípravků s nízkou dávkou estrogenů. Patrně ano, vždyť protektivní efekt je zprostředkován progestiny.

Ani fibroadenom prsu, ani fibrocystická mastopatie, nejsou žádnou kontraindikací COC.

### **5.2.2 Děložní myom**

Pokles rizika vzniku děložního myomu u uživatelky COC je velmi výrazný, relativní riziko je jen 0,3. Bohužel, po skončení antikoncepce ochrana klesá – i tak pro bývalé uživatelky, které užívaly COC déle než 7 let, zůstává relativní riziko jen 0,5.

Děložní myom není kontraindikací COC.

### **5.2.3 Funkční ovariální cysty**

Efekt COC je nepochybný, především na riziko vzniku korpusluteálních cyst, v menší míře na riziko vzniku folikulárních cyst. Bohužel, účinek souvisí s dávkou estrogenů a s klesajícím množstvím estrogenů v moderních přípravcích klesá i tato ochrana. Další důležitý faktor je fáze přípravy, účinek je výrazný pouze u monofázických preparátů. Pro srovnání: redukce výskytu funkčních cyst u monofázických přípravků s vysokou a velmi vysokou dávkou estrogenu je asi o 75 %, u monofázických přípravků s nízkou dávkou estrogenu o méně než 50 %, u třífázových přípravků s nízkou dávkou estrogenu o méně než 10 %.

Ženy s opakovaným výskytem funkčních ovariálních cyst by měly užívat COC, a sice monofázické přípravky raději s vyšší dávkou estrogenu (to je v dnešních poměrech 30–50 µg EE v tabletě). V terapii již vzniklé cysty však COC nehrají roli a její další trvání či zánik nikterak neovlivňují.

### **5.2.4 Endometrióza**

Přípravky COC se stále příležitostně používají jako terapie endometriózy, ač dvojité slepé projekty jejich účinek neprokázaly (což ostatně platí pro jakoukoli farmakoterapii). Mají však nepochybný vliv na snížení bolesti při endometrióze, zvláště jde-li o algomenorheu. Zde se dají používat v dlouhých cyklech (případně kontinuálně) a lze je pokládat za lék první volby. Vhodné jsou gestagenně dominantní monofázické přípravky. Význam COC v prevenci endometriózy není znám.

### **5.2.5 Fokální nodulární hyperplázie jater**

Udává se, že tato vzácná nemoc jater je uživatelky COC častější. Relativní riziko stoupá s délkou užívání COC – přesahuje-li 3 roky, dosahuje hodnoty 4,5.

## 5.3 Androgenní projevy

COC zde působí několikerým mechanismem.

- a) Estrogenní složka zvyšuje produkci SHBG (sex hormone binding globulin) v játrech a tak snižuje hladinu volných androgenů v krvi.
- b) COC suprimuje syntézu androgenů. Tento vliv nepřekvapí u ovariálních androgenů (testosteron, androstendion), byl však pozorován i u dehydroepiandrosteron sulfátu, produkovaného pouze nadledvinami. COC tedy působí nejen cestou zpětné vazby a poklesu hladiny gonadotropinů, ale zřejmě i přímo na steroidogenezu.
- c) Progestin COC odpovídá za snížení aktivity 5 $\alpha$ -reduktázy, enzymu, který konvertuje testosteron na periferně účinný dihydrotestosteron.
- d) Některé přípravky obsahují progestiny, které současně působí jako přímé receptorové antagonisty androgenů.

### 5.3.1 Syndrom polycystických ovarií (syndrom Stein-Leventhalův, hyperandrogenní syndrom)

Nejčastější endokrinopatie člověka postihuje asi 5 % žen. Jejím důsledkem je oligomenorhea až amenorhea, sterilita, obezita, hirsutismus. Důležitou konsekvencí syndromu polycystických ovarií je tzv. metabolický syndrom X (Reavenův syndrom). Je představován hyperinzulinemií, non inzulín dependentním diabetem, hypertenzí, hyperlipoproteinemií, hirsutismem. Podkladem je vrozená postreceptorová inzulínová rezistence – patrně následek poruchy autofosforylace inzulínového receptoru, která se kompenzuje hypersekrecí inzulínu.

COC je základní terapií syndromu polycystických ovarií – její nedoporučení ženám s plně vyjádřeným syndromem by bylo možno hodnotit jako postup non lege artis. Určitý problém přestavují teoretické obavy z negativního vlivu na metabolismus inzulínu. Z posledních studií, které sledovaly vliv COC s progestiny s minimální reziduální androgenní aktivitou, se zdá, že v této třídě přípravků není žádný vliv na metabolismus inzulínu vyjádřen.

Pro ženy trpící syndromem polycystických ovarií jsou vhodné jednofázové přípravky s tzv. „nízkou“ dávkou EE a s progestiny a minimální androgenní nebo s antiandrogenní aktivitou. Kontinuální užívání se pokládá za výhodnější než obvyklý cyklický režim.

### 5.3.2 Kožní projevy hyperandrogenismu, akné, hirsutismus, androgenní alopecie

COC tu má jasný pozitivní terapeutický účinek, prokázaný i ve dvojíých slepých studiích. Zlepšení se však pozoruje až po více měsících. Volíme přípravky s progestinem s antiandrogenní nebo s minimální androgenní aktivitou a s „nízkou“ (30–35  $\mu$ g EE) dávkou estrogenu. Přednostně lze využít Diane-35, přípravek, který má výslovně uvedenu dermatologickou indikaci a může ho předepsat i kožní lékař. Pozitivní vliv na akné se však předpokládá i u přípravků obsahujících 20  $\mu$ g EE, ač prokázáno to dosud nebylo.

## 5.4 Gynekologický zánět

### 5.4.1 Pánevní zánětlivá nemoc (PID)

Pokles výskytu pánevní zánětlivé nemoci je u žen užívajících COC snížen (americké prameny uvádějí, že počet hospitalizací pro tuto diagnózu je u uživatelék COC o 60 % nižší ve srovnání s ženami bez této antikoncepce). Za ochranný účinek odpovídá progestin pilulky, který mění strukturu cervikálního hlenu podobně jako gestagenní antikoncepce. Protektivní efekt COC nesouvisí, zdá se, s dávkou estrogeneru.

Pokles výskytu PID je tím pozoruhodnější, že u asymptomatických žen užívajících COC se častěji nalézá *Chlamydia trachomatis* (nejčastější původce PID) v hrdle děložním, patrně v souvislosti s vyšším počtem sexuálních partnerů těchto žen. Promiskuitním ženám se přesto doporučuje kombinovat COC se současným používáním kondomu.

### 5.4.2 Syndrom toxického šoku

Ve starší literatuře lze nalézt zprávy o nižším výskytu syndromu toxického šoku. Tato vzácná závažná nemoc, způsobená zvláštním kmenem *Staphylococcus aureus* produkujícím exfoliatin, však souvisela s používáním superabsorpčních menstruačních tamponů, které dnes už nejsou na trhu.

## 5.5 Ostatní pozitivní gynekologické účinky COC

COC blokuje vlastní menstruační cyklus a vytváří cyklus umělý. To se týká i situací, kdy primární cyklus byl patologický, ať už jakkoli. Je však třeba si uvědomit, že COC není v tomto případě „terapie“ ve vlastním slova smyslu, jde spíše o substituci. Základní porucha přetrvává a po ukončení antikoncepce se znovu objeví (leďa by se mezitím změnila okolnost, které ji způsobily, např. došlo k změně hmotnosti ženy).

### 5.5.1 Poruchy menstruačního cyklu ve smyslu plus

COC elegantně řeší problematiku polymenorey, hypermenorey, dysfunkčního krvácení, a to i u perimenopauzálních žen. V perimenopauze nezřídka dochází k úplnému „rozbití“ menstruačního cyklu a aplikace COC (zde obvykle s velmi nízkým nebo s extrémně nízkým dávkováním) pomůže překlenout dobu, než nastane takový pokles hladiny endogenních estrogenů, že je možno podat hormonální substituci postmenopauzy.

### 5.5.2 Poruchy menstruačního cyklu ve smyslu minus

Podobně lze podat COC u žen s oligomenorheou či amenorheou, ať má jakoukoli příčinu. Oligomenorhea či amenorhea je vždy buď hypoestrinní (častěji) nebo normo- až hyperestrinní. V prvním případě je žena z dlouhodobé perspektivy ohrožena především rozvojem osteoporózy, ve druhém případě je ohrožena dysfunkčním krvácením a z celoživotního pohledu karcinomem endometria. Pilulka tato rizika výrazně snižuje, nehledě k tomu, že mnoho žen si pravidelné krvácení přeje. Kontraindikací není ani funkční hyperprolaktinémie, obavy z možného růstu případného mikroprolaktinomu se nepotvrdily. Je však nutno počítat s dalším mírným vzestupem sérové hladiny prolaktinu. (Ve skutečnosti je u ženy s funkční hyperprolaktinemií aplikace COC – nejlépe s velmi nízkým nebo s extrémně nízkým dávkováním – vhodnější než podání agonistů

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

---

dopaminových D2 receptorů. Tento postup je zatížen podstatně vyšším množstvím vedlejších účinků, je dražší a navíc je nutno zajišťovat antikoncepci jinak.)

### **5.5.3 Dysmenorhea a algomenorhea**

Primární dysmenorhea je způsobena nadměrnou tvorbou prostaglandinů sekrečním endometriem. COC jsou nejefektivnější terapií, dosahují úspěchu asi v 90 % případů. To je lepší než při léčbě inhibitory syntézy prostaglandinů a i vedlejších účinků je zde méně. Nestačí-li aplikace COC obvyklým způsobem, lze je podávat kontinuálně.

Algomenorhea (též sekundární dysmenorhea) je bolest při menstruaci způsobená nějakým somatickým onemocněním. I zde lze zkusit přípravky COC, často s kontinuálním způsobem užívání.

### **5.5.4 Příznaky spojené s ovulací**

U některých žen je ovulace provázena krvácením nebo bolestí v podbřišku. Jedinou terapií je blokáda ovulace, nejnázem opět za použití COC.

### **5.5.5 Příznaky spojené s menstruací**

COC se pokládá za možnou terapii premenstruačního syndromu, ačkoli dvojité slepé studie tento účinek nepotvrdily. Přesto ji lze zkusit jako metodu první volby, vzhledem k tomu, že premenstruační syndrom vyniká vysokou reakcí na placebo. COC lze též podávat kontinuálně, což premenstruační syndrom obvykle odstraní.

Kontinuální užívání COC lze využít také v terapii různých nemocí, které exacerbují v souvislosti s menstruací nebo s předmenstruačním obdobím, jako je např. menstruační migréna, menstruační psychózy, menstruační zhoršení astmatu či porfyrie apod.

### **5.5.6 Pelipatie**

Pánevní bolest bez organické patologie je nevzácná stížnost žen, která je terapeuticky jen velmi obtížně ovlivnitelná. COC má příznivý vliv na jednu z jejích forem, kongestivní pelipatii. V každém případě u žen s nevysvětlitelnými bolestmi v podbřišku lze COC zkusit – pozitivní efekt je asi ve 20–30 % případů.

### **5.5.7. Mimoděložní těhotenství**

Ve výčtu pozitivních zdravotních účinků COC nelze opominout výraznou ochranu před mimoděložním těhotenstvím, což souvisí s velmi vysokou antikoncepční spolehlivostí.

### **5.5.8 Perimenopauza**

Klimakterické ženy, které ještě menstruuji, mají dvojitý problém. Jednak se u nich už objevují příznaky poklesu hladiny estrogenů, tj. klimakterický vegetativní syndrom (návaly horka a noční poty) a poruchy menstruačního cyklu, často ve smyslu dysfunkčního krvácení (fáze hyperestrinní anovulační amenorhey následovaná metrorhagií z nepravidelného odlučování proliferativního endometria), jednak může ještě docházet k ovulacím a antikoncepce se pokládá ještě za nutnou.



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

---

Pomocí přípravků COC s velmi nízkým a s extrémně nízkým dávkováním lze vyřešit jak hormonální nerovnováhu perimenopauzy, tak potřebu antikoncepce.

## **5.6 Zbývající negynekologické příznivé účinky**

### **5.6.1 Sideropenická anemie**

Pseudomenstruační krvácení ze spádu při užívání COC je slabší než normální menstruace. Důsledkem je vzestup zásob železa a pokles rizika sideropenické anemie u uživatelky COC.

### **5.6.2 Osteoporóza**

COC obsahuje estrogény a příznivý vliv na kostní denzitu lze očekávat. Všeobecně se také uznává, že užívání snižuje riziko rozvoje osteoporózy a to i z dlouhodobé perspektivy. Bývalé uživatelky COC mají po dosažení menopauzy relativní riziko snížené minerální denzity jen 0,35. Situace je však dosti komplexní. Důležité je především užívání COC u ženy ve vyšším věku (po 40. roce života) – zde byla popsána redukce rizika fraktury krčku femuru o 25 %. U žen mladších mají COC význam především v těch skupinách dívek, které jsou primárně hypoestrinní (např. dívky hubené a sportovkyně).

### **5.6.3 Koagulopatie a terapie antikoagulancii**

COC je vysloveně vhodná antikoncepce u žen se zvýšenou krvácivostí, např. u morbus von Willebrand, kde snižuje krevní ztrátu během menstruace. Kromě toho jsou tyto ženy ohroženy vznikem korpusluteální hemoragické cysty, která může prasknout s následným rychlým rozvojem život ohrožujícího hemoperitonea – této komplikaci užívání COC pochopitelně brání.

Kombinovaná kontraceptiva jsou (pro někoho snad poněkud paradoxně) indikována také u žen chronicky léčených antikoagulancii (např. žen s umělými chlopněmi apod.). Důvod i zde spočívá v prevenci hemoperitonea následkem ruptury ovariální korpusluteální cysty.

### **5.6.4 Ostatní příznivé negynekologické účinky**

V literatuře lze nalézt zprávy o řadě dalších příznivých neantikoncepčních účincích, které však prozatím nejsou dostatečně potvrzeny.

Na prvním místě je to revmatoidní artritida, kde je k dispozici již dlouhá řada studií se zcela rozpornými výsledky; ochranný efekt snad existuje, ale patrně jen pro současné uživatelky, nepřetrvává po skončení antikoncepce.

Příznivý vliv moderních přípravků s progestiny s minimální androgenní aktivitou na poměr HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu vedl ke spekulacím možnosti poklesu komplikací aterosklerózy. Infarkt myokardu u uživatelky COC však souvisí většinou s trombózou. Nicméně dlouhodobý vliv na aterosklerózu u těchto žen studován dosud nebyl (zatím ani nemohl být).

Uvádí se ještě určitá ochrana před peptickým vředem a před nemocemi thyreoidey. Při užívání COC se také obvykle zlepšuje alergie.

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

---

Na závěr uvedme kuriózní publikaci, která popsala nižší výskyt sportovních úrazů u hráček kopané, které užívají COC. Mechanismus spočívá v vymizení premenstruačního vzestupu úrazovosti.

## 6 Zdravotní rizika a komplikace

### 6.1 Zdravotní rizika

#### 6.1.1 Poruchy menstruačního cyklu

Při užívání COC se objevuje krvácení dvojího druhu.

- a) *Krvácení ze spádu*, pseudomenstruační krvácení, nastává během týdenní pauzy v užívání tablet. Bývá slabší než obvyklá menstruace, nikoli výjimečně může být tak slabé, že ho žena nepozoruje. Tato „hypomenorhea“ nemá žádné zdravotní následky, malá skupina žen ji však vnímá negativně. Přeje-li si žena „léčbu“, pomůže změna přípravku za jiný s vyšší dávkou estrogeneru.
- b) *Krvácení z průniku* je krvácení, obvykle jen slabé či pouhé „špinění“, které se objevuje během užívání tablet a je způsobeno „prosakováním“ z nízkého endometria při setrvalé nízké hladině estrogeneru následkem jeho „relativního nedostatku“. Častější je u kuřáček a v prvním cyklu (či cyklech) užívání COC. I zde pomůže zvýšení dávky estrogeneru v přípravku.

Zvláště při užívání přípravků s extrémně nízkým dávkováním se mohou objevit současně amenorhea a krvácení z průniku, čímž nepoučená žena bývá zcela zmatena.

#### 6.1.2 Molimina

Všelijaké somatické a psychické nezávažné problémy bývají popisovány uživatelkami COC i odbornou literaturou. Jejich „farmakologická“ souvislost s hormony pilulky je často problematická a jejich etiologii lze hledat spíše v psychosomatické oblasti, v oživení nevědomých konfliktů a obav spojených s reprodukcí, sexem a antikoncepcí. Ojedinelá studie s antikoncepčním placebem popisuje stejnou frekvenci těchto stížností jako při užívání účinného preparátu.

Nauzea a zvracení jsou někdy přičítány estrogenerům. Dnes je to vzácná záležitost. Radí se užívat tablety po jídle nebo před spaním.

Bolesti a napětí prsů mohou souviset s estrogenery, u moderních přípravků jsou však neobvyklé. Objeví-li se přece, je na místě snížit množství estrogeneru (tím se současně dosáhne větší gestagenní dominance, což doporučovala starší literatura). (Některé mladé dívky chovají naději, že COC způsobí zvětšení prsů. Bohužel, tato naděje zůstává oslyšena.)

Nárůst hmotnosti je častá obava a stížnost vyslovovaná mladými dívkami (u starších žen se kupodivu stížnost na nárůst hmotnosti neobjevuje). Již řada studií prokázala, že průměrný nárůst hmotnosti u uživatelek a neuživatelek COC je stejný a stejný je také počet žen, které neočekávaně rychle ztloustly. Ve výše zmíněné studii s antikoncepčním placebem byl nárůst hmotnosti dokonce vyšší v placebové skupině než ve skupině užívající účinný preparát. Průměrný nárůst hmotnosti při užívání COC je asi 0,5–1 kg za rok, což odpovídá průměrnému nárůstu hmotnosti v populaci. Vzestup hmotnosti u mladých dívek zřejmě souvisí s nedokončeným tělesným vývojem, nikoli

## Úvod do antikoncepce pro lékaře gynekology. Čepický, P., 2002

---

s užíváním kombinované antikoncepce. Pro úplnost dodejme, že občas se objeví naopak i stížnost na pokles hmotnosti, stejně neoprávněná.

Negativní kožní změny souvisí rovněž s estrogény. Mohou se objevit kožní hyperpigmentace (obdoba těhotenských chloasmat), především na obličeji. Někdy přetrvávají i po ukončení antikoncepce. Jinou vzácnou kožní komplikací je fotosenzitivita, která může být dále potencována užíváním antibiotik tetracyklinové řady. Kdysi popisovaný vznik pavoučkových névů souvisel pouze s přípravky s velmi vysokou dávkou estrogenů.

Přípravky obsahující progestiny s reziduální androgenní aktivitou mohou ve vzácných případech zhoršit nebo snad i vyvolat akné či seborheu. Zhoršit se vzácně mohou některá další kožní onemocnění – teleangiektázie, rosacea, ekzém, neurodermatitis, erythema nodosum, erythema multiforme. Do oblasti kuriozit patří alopecie.

Deprese a emoční labilita se přičítaly v minulosti estrogenům a jejich vlivu na „funkční deficit pyridoxinu“, po zjištění, že estrogény působí naopak jako antidepresiva, se přičítá spíše progestinům. Tak či onak, je podivné, že pro hormonální substituci klimakteria, což je rovněž estrogeny kombinace, se automaticky předpokládá naopak účinek antidepresivní. V minulosti se u žen, které si stěžovaly na depresi, doporučovalo současné podávání vitamínu B<sub>6</sub>. Dobrou zkušenost mohou potvrdit, domnívám se však, že jde jen o placebový efekt.

Sexuální prožitek se u žen užívajících COC častěji zlepšuje než zhoršuje (obvykle se nemění). Podíl psychosomatických faktorů při případném zhoršení je pravděpodobný a byly i definovány skupiny žen z tohoto pohledu rizikové – jejich popis však přesahuje cíle tohoto spisku. U přípravků s velmi nízkým a extrémně nízkým dávkováním by snad bylo možno výjimečně připustit negativní vliv na lubrikaci.

V tuzemské literatuře se kdysi objevily publikace spojující užívání COC a otosklerózu. Jde jen o náhodnou souvislost.

Jako kuriozitu v tomto odstavci uvedu ještě špatnou snášenlivost očních čoček. Pátral jsem po původu tohoto „vedlejšího účinku“ popisovaného ve firemních letácích. Domnívám se, že jeho geneze je následující: U těhotných je zvýšený nitrooční tlak; těhotné by tedy snad mohly hůře snášet skleněné oční čočky; ergo: i ženy s (vysokodávkovanou, jiná tehdy nebyla) antikoncepcí mohou špatně snášet skleněné oční čočky; tj. všechny ženy užívající jakoukoli (tj. i moderní) antikoncepci mohou špatně snášet jakékoli (tj. i moderní) oční čočky.

Mnoho popisovaných „komplikací“ a „vedlejších účinků“ antikoncepce má podobnou genezi jako špatná snášenlivost očních čoček, a je podobně nekriticky po desetiletí přepisováno z publikace do publikace a z letáku do letáku.

### 6.1.3 Gynekologické infekce

Jak již rozebráno výše, užívání COC chrání ženu před rozvojem pánevní zánětlivé nemoci. U uživatelék je však častější – ve srovnání s ženami, které používají jiné antikoncepční metody – cervicitis způsobená *Chlamydia trachomatis* a papillomavirová infekce čípku. Patrně rozhodující podíl na tomto riziku má vyšší počet sexuálních partnerů těchto žen a malá obvyklost současného používání bariérových metod.

Určitou roli ve výskytu těchto infekcí však může mít i větší cervikální ektopie, popisovaná u uživatelék COC. Tou se vysvětluje i údajně vyšší riziko přenosu HIV (oběma směry).

COC bývá někdy spojována s chronickou nebo recidivující mykotickou vulvovaginitidou. Současné práce tento vztah vyvracejí, při nejmenším pro moderní přípravky s nízkým obsahem estrogenu a progestinovou dominancí.

#### **6.1.4 Metabolické a endokrinní změny**

Všeobecně snad lze shrnout, že klinický význam vlivu COC na metabolismus a endokrinní systém je minimální.

##### **6.1.4.1 Metabolismus glycidů a diabetes mellitus**

Metabolismus glycidů ovlivňují jak estrogény, tak progestiny, bohužel oba stejným negativním směrem. Klinicky významný vliv současným přípravků COC je však nepatrný. Uživatelky nemají zvýšené riziko ani pozitivního glukózotolerančního testu, ani manifestního diabetu. Přípravky s progestiny s reziduální androgenní aktivitou snad mohou mírně zhoršit periferní inzulínovou senzitivitu, vliv přípravků s progestiny s minimální androgenní aktivitou je v tomto ohledu minimální až žádný.

COC není kontraindikována u diabetiček s nekomplikovaným průběhem onemocnění (tím méně u žen s pouhou anamnézou těhotenského diabetu), dokonce spíše naopak (u diabetiček je naprosto nezbytné vyloučit neplánovanou graviditu vzhledem k nutnosti precizní kompenzace diabetu před otěhotněním – jinak je zvýšené riziko vzniku vrozených vývojových vad, především syndromu kaudální regrese). Doporučuje se však monitorování glykemie, event. glykosylovaného hemoglobinu. Spotřeba inzulínu může být mírně zvýšená. Rozvoj negativních cévních změn vlivem COC se u diabetiček neprokázal. To platí jak pro specifické komplikace diabetu, tak pro nespecifické komplikace aterosklerózy.

COC je kontraindikována pouze u diabetiček s cévními komplikacemi diabetu (zde je ovšem kontraindikována i gravidita, v úvahu přichází sterilizace, event. gestagení implantáty nebo nitroděložní tělíčko s levonorgestremem).

##### **6.1.4.2 Metabolismus lipidů a hypercholesterolemie**

Obě složky COC působí na produkci HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu opačně. Zatímco estrogény zvyšují hladinu HDL-cholesterolu a snižují koncentraci LDL-cholesterolu (zvyšují aktivitu LDL-receptoru a urychlují tak odbourávání LDL, zvyšují množství apoproteinu A-I a tak zvyšují hladinu HDL; estrogény zvyšují také hladinu VLDL), progestiny působí opačně (důsledek stimulace jaterní lipázy). Přípravky, které obsahují progestiny s „nízkou“ androgenní aktivitou (tzv. „první“ a „druhá“ generace) mají malý negativní vliv na poměr HDL : LDL, ale méně než jiné progestiny zvyšují koncentraci triglyceridů. Přípravky s progestiny „třetí“ generace (tj. s minimální androgenní aktivitou) zvyšují koncentraci HDL-cholesterolu při nepatrném (či žádném) ovlivnění koncentrace LDL-cholesterolu. Na druhé straně tyto přípravky víc zvyšují koncentraci triglyceridů. Ovšem – jakýkoli vliv těchto změn na výskyt cévních komplikací nebyl dosud prokázán, ani v pozitivním, ani v negativním smyslu.

Při předpisu COC ženám s poruchami metabolismu lipidů se lze bez obav řídit doporučením, které říká, že COC lze předepsat tam, kde jako terapie stačí dieta. COC mohou užívat i mladé ženy s familiární hypercholesterolemií s vysokým LDL-C bez dalších rizikových faktorů.

### 6.1.4.3 Štítná žláza

Nemoci thyreoidy se při užívání COC nezhoršují (COC má možná dokonce určitý ochranný účinek) a COC není nikterak kontraindikována. Je však užitečné vědět, že u uživatelky COC je zvýšená hladina TBG (o 30–100 %), takže celková hladina hormonů thyreoidy v krvi stoupá.

### 6.1.4.4 Nadledviny

U uživatelky COC je zvýšená také sérová hladina CBG, což i zde má dopad na interpretaci laboratorních výsledků.

### 6.1.4.5 Prolaktin a hyperprolaktinémie

Kombinovaná kontraceptiva mírně zvyšují hladinu prolaktinu; to nemá žádné klinické důsledky, leda snad diferenciálně diagnostické při hraničních hodnotách prolaktinu. U hypoestrinních hyperprolaktinických žen, které si nepřejí těhotenství, představují COC vhodnou alternativu, i když s dalším mírným vzestupem hladiny prolaktinu je třeba počítat. COC lze podávat i současně s agonisty D2 receptorů.

## 6.1.5 Hepatobiliární systém

Játra obsahují estrogenní receptory a hormony pilulky se při obvyklém perorálním podání dostávají do organismu cestou portálního oběhu. V literatuře lze najít přehřel nejruznějších jaterních komplikací při užívání COC, vesměs ovšem výjimečných.

V běžné praxi je vliv COC na játra a jaterní onemocnění až bizarně přeceňován, což je patrně historický relikv z prvopočátků kombinované kontracepce, kdy šlo o předběžnou opatrnost a používané dávky steroidů byly z dnešního pohledu extrémní (roli hrálo i používání mestranolu, který zatěžuje jaterní metabolismus). Stále přetrvávající zvyk opakovaného vyšetřování „jaterních testů“ nemá žádné vědecké odůvodnění a žádný klinický přínos.

### 6.1.5.1 Cholelithiáza

COC zvyšují saturaci žluči cholesterolem, což je následek snížení aktivity  $7\alpha$ -hydroxylázy. Žlučník je větší a jeho vyprazdňování je (vlivem progestinů) neúplné. Připouští se, že COC může urychlit manifestaci cholesterolové cholelithiázy (nikoli však její vznik). Na jiné typy žlučových kamenů COC nemá vliv žádný. Zda však tyto poznatky platí i pro přípravky s velmi nízkým dávkováním estrogenů, není známo.

U symptomatické cholelithiázy většina autorit doporučuje spíše gestagenní nebo nitroděložní kontracepci než COC, i když vědecké argumenty jsou velmi slabé.

Specifickou problematiku přináší vztah COC a cholelithiázy u žen trpících cystickou fibrózou. Cystická fibróza není pokládána za kontraindikaci COC, riziko cholelithiázy však zde zvýšeno je a uživatelky se v tomto ohledu mají „monitorovat“.

### 6.1.5.2 Cholestatická hepatopatie

V souvislosti s užíváním COC byly pozorovány stavy ekvivalentní těhotenské cholestatické hepatopatii, včetně pruritu a zcela výjimečně i žloutenky. Klinicky významné změny se

u současných přípravků s nízkou dávkou estrogenů vyskytují zcela výjimečně. Objevili-li se přece, jsou po skončení antikoncepce plně reverzibilní.

Anamnéza cholestatické hepatopatie v těhotenství se pokládá za relativní kontraindikaci COC. Je to jeden z mála případů, kdy je zdůvodněno vyšetření funkce jater po třech měsících užívání pilulky (je-li výsledek normální, další opakování je už zbytečné).

### **6.1.5.3 COC a nemoci jater**

Všeobecné doporučení říká, že COC je kontraindikována u akutních nemocí jater a u chronických nemocí jater s poruchou funkce jater, s výslovnou výjimkou benigní hyperbilirubinemie (m. Gilbert).

Za absolutní kontraindikaci COC se pokládá morbus Wilson, protože někteří věří, že COC způsobuje vzestup plazmatické hladiny ceruloplazminu a tak zvyšuje intestinální resorpci mědi; objektivně to však zatím prokázáno nebylo. Absolutní kontraindikací je také syndrom Budd-Chiari a alkoholové poškození jater.

Primární biliární cirhóza je poněkud kontroverzní záležitost, protože existují studie, kde se výsledky jaterních testů dokonce zlepšily po podání etinylestradiolu (což se přičítá jeho imunomodulačnímu vlivu). Stěží tedy ji pokládat za absolutní kontraindikaci. V běžné praxi nicméně dáme asi přednost spíše parenterálním gestagenním nebo nitroděložním metodám.

Rovněž při akutní hepatitidě sotva někdo předepíše COC. Užívá-li se však COC během infekční hepatitidy náhodně, její průběh, zdá se, není ovlivněn. Po vyléčení lze užívat COC bez obav. Složitější je situace při chronické hepatitidě. Patrně je vhodné dát přednost jiným metodám, ačkoli mnozí připouštějí předpis COC při přísné kontrole funkce jater.

### **6.1.6 Neurologická onemocnění**

#### **6.1.6.1 Migréna**

Důležitá je vaskulární migréna (nonvaskulární formy bolestí hlavy nemají s COC žádný vztah). Informace o vztahu migrény a COC jsou nesourodé – někteří udávají, že záchvatů je víc, jiní, že záchvatů není více, ale jsou těžší; asi u třetiny žen se migréna zlepšuje. Téměř všem studiím, které se vztahem migrény a COC zabývají, je společná naprostá metodologická insuficience – ojedinělá kvalitní prospektivní studie žádnou souvislost neprokázala. Vaskulární migréna, především je-li provázena neurologickými projevy, se pokládá za kontraindikaci COC, ovšem spíše z nedostatku vědecky ověřených dat než pro prokázané riziko. Ze stejného důvodu se COC nedoporučují ženám s anamnézou ischemie CNS, byť jen přechodné.

Když už se COC ženě trpící migrénou předepíše, má se dát přednost monofázickým přípravkům, protože kolísání hormonálních hladin může mít (u některých žen) k migrénám vztah.

Jiná je situace u menstruační migrény, kterou lze s úspěchem léčit kontinuálním užíváním COC. Stejný postup můžeme použít, objevují-li se bolesti hlavy v týdnu, kdy se tablety vynechávají.

### 6.1.6.2 Epilepsie

Teoreticky lze vliv COC na epilepsii předpokládat, nicméně účinek obou složek pilulky je protikladný. Např. na EEG estrogény aktivitu zvyšují, progestiny snižují (progestiny se skutečně doporučují u epileptiček s refrakterní epilepsií a také u mladých dívek trpících tzv. katameniálními záchvaty se popisuje vysloveně příznivý vliv COC).

Starší publikace někdy udávají zhoršení epilepsie, existuje však dvojitá slepá studie s placebem, která nic takového neprokázala, a epilepsie není kontraindikací COC. Některá antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, parametadion, carbamazepin, oxcarbamazepin, topiramát, nikoli však valproát, vigabatrin, lamotrigin, diazepam) zvyšují jaterní metabolismus steroidů (cestou ovlivnění cytochromu P450) a fenytoin a fenobarbital navíc zvyšují hladinu SHBG. U žen užívajících tyto přípravky je často zapotřebí podat COC s vyšší dávkou estrogenů (někdy i více než 50 µg).

### 6.1.7 Kardiovaskulární problémy

#### 6.1.7.1 Hypertenze

Při užívání COC dochází k malému a zcela reverzibilnímu vzestupu TK (v průměru o 3/2 torr). Příčinou je aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron a klinický význam není žádný. Zaznamatelný vzestup TK se může objevit u žen, které mají v anamnéze hypertenzi a neuvádějí žádnou léčbu.

Hypertenze kontrolovaná léčbou (lhostejno zda monoterapií nebo kombinací více preparátů) není žádnou kontraindikací, COC lze užívat bez obav, ovšem za častější kontroly tlaku. Anamnéza preeklampsie je pro předpis COC bezvýznamná.

V terapii hypertenze indukované COC se údajně nehodí guanetidin, který prý bývá neúčinný.

Změření krevního tlaku před předpisem COC a další kontroly předpisujícím lékařem (doporučuje se za 3 měsíce a po té jednou za rok) jsou však žádoucí. Důvodem je to, že kombinace COC a hypertenze, zvláště pak jde-li u kuřačku, zvyšuje riziko arteriálních příhod.

Neléčená nebo léčbou nekorigovatelná hypertenze se pokládá za absolutní kontraindikaci COC. Totéž platí pro primární plicní hypertenzi.

#### 6.1.7.2 Ischemická choroba srdeční

Vzestup rizika infarktu myokardu při užívání COC byl hitem literatury o antikoncepci v 80. letech. Riziko souvisí s trombózou (nikoli s aterosklerózou) a trvá pouze po dobu užívání COC. Důležité podpůrné faktory jsou: vyšší věk, kouření, hypertenze, dlouhodobé užívání COC. Tehdejší studie se ovšem týkaly přípravků s velmi vysokým a vysokým dávkováním estrogenů a s progestiny s reziduální androgenní aktivitou. Moderní přípravky s nízkým a velmi nízkým dávkováním estrogenů a progestiny bez androgenní aktivity mají riziko minimální, jestli vůbec jaké (některé studie uvádějí relativní riziko nižší než 1), při nejmenším u normotenzních nekuřaček mladších 40 let.

Obavy z vyššího výskytu infarktu myokardu vedly v 80. letech k doporučení, aby se u žen starších (tj. u kuřaček nad 30–35 let, u nekuřaček nad 35–40 let) další užívání COC „uvázilo“, což většina gynekologů interpretovala jako nevhodnost dalšího předpisu. Dnes se toto doporučení

transformovalo v tom smyslu, že ženám přesahujícím uvedené věkové hranice se má předepsat přípravek s nejvýše tzv. nízkým dávkováním etinylestradiolu a s progestinem bez reziduální androgenní aktivity.

Prodělaný infarkt myokardu se tradičně pokládá za kontraindikaci COC, ovšem vědecké důvody pro to jsou velmi slabé. Při anamnéze anginy pectoris u ženy bez dalších rizikových faktorů však moderní přípravky podat lze.

### **6.1.7.3 Cévní příhody mozkové**

Rovněž kolem mozkových příhod se vedly rozsáhlé diskuse především v 80. letech. Starší práce sice udávaly vzestup rizika, pro dnešní přípravky se to však neuznává. I zde někteří autoři nacházejí relativní riziko dokonce menší než 1. Z jiných studií se zdá, že je snad mírně zvýšeno riziko tromboembolií, ale na druhé straně sníženo riziko krvácení.

Riziko subarachnoideálního krvácení zřejmě zvýšeno není, navzdory tomu, že se ve starší literatuře dají najít tvrzení opačná.

### **6.1.7.4 Prolaps mitrální chlopně**

Závažný prolaps mitrální chlopně se pokládá za relativní kontraindikaci COC. Kombinovaná antikoncepce se nedoporučuje u kuřáček a u žen s mitrální regurgitací.

## **6.1.8 Tromboembolická nemoc (TEN)**

Byly-li v 80. létem hlavním tématem literatury o COC arteriální příhody, je hitem přelomu tisíciletí hluboká žilní trombóza a tromboembolie.

### **6.1.8.1 Historie**

Jako v antikoncepci často, ani tady se nemůžeme obejít bez stručného nástinu historie problému, máme-li porozumět současné situaci. První práce o vztahu COC a hluboké žilní trombózy jsou už z 60. let (úplně první dokonce už z roku 1961 a časopis Lancet ji prý tehdy odmítl). Oficiálním názorem lékařské vědy té doby bylo, že „neexistuje v literatuře platný důkaz o tom, že by tyto látky přispívaly k větší srážlivosti krve“; dokonce vyšly publikace, které shledávaly nižší výskyt hluboké žilní trombózy u žen užívajících přípravky COC té doby. V 70. letech došlo k posunu, zvýšené riziko bylo akceptováno s tím, že klesá v souvislosti s klesající dávkou estrogenů. V rozmezí 150–50 µg estrogeneru v tabletě je pokles lineární, jaksi automaticky se tedy předpokládalo, že s dalším poklesem množství estrogenů bude klesat dál i riziko, až k hodnotám klinicky zanedbatelným. I když se nikdy nepodařilo další pokles rizika v korelaci s dávkou u přípravků s méně než 50 µg estrogeneru v tabletě jednoznačně prokázat, v první polovině 90. let byla celá otázka v podstatě odložena a riziko TEN u žen užívajících moderní COC bagatelizováno.

Nový impuls dostal problém TEN v polovině 90. let, kdy byly zveřejněny práce dokládající vyšší riziko přípravků s gestodinem a desogestremem ve srovnání s levonorgestremem (k tomu se později připojil ještě norgestimát, jehož riziko má být s levonorgestremem obdobné). Celá práce byla uveřejněna velice nešťastným způsobem, když se dostala do hromadných sdělovacích prostředků dřív než do odborné literatury. Nastal poprask, v kterém je stále obtížnější se orientovat. Sám problém je značně metodologicky obtížný a naráží na velké potíže s kontrolou tzv. intervenujících



proměnných (jeden příklad za mnohé: je pravděpodobné, že ženy, které jsou primárně rizikovější, dostávají od lékařů častěji modernější přípravky). V diskusi často emotivně značně vypjaté lze těžko rozlišit, co je snaha o vědeckou argumentaci, co je vědecká spekulace a co manipulace motivovaná zájmy dotčených farmaceutických firem.

V nastalém rozruchu si málokdo uvědomil, že se vlastně nic nestalo. Přípravky s desogestremem a gestodinem totiž neměly vyšší riziko než se předpokládalo, ale přípravky s levonorgestremem a norgestimátem měly riziko proti předpokladům nižší.

Jak už jsem uvedl na jiném místě, výbor České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP se tímto problémem zabýval a „neshledává důvod ke změně preskripčního chování při předepisování hormonální antikoncepce“.

### 6.1.8.2 COC a hemokoagulace

Uvážíme-li atmosféru kolem vztahu COC a TEN, je podivuhodné, jak málo studií seriózně sledovalo koagulační změny u uživatelk COC. Jejich výsledky navíc nejsou příliš sourodé. Nejčastěji se udává vzestup hladiny fibrinogenu a vitamin-K dependentních faktorů II, VII a X, někdy i vzestup faktorů VIII, XI a XII. Hladina antitrombinu je snižena (u moderních nízkodávkovaných přípravků by spíše bylo možno mluvit o hladině podprůměrné než snižené), hladina proteinu C je vyšší, hladina proteinu S nižší.

Ještě méně informací je o fibrinolýze. Uvádí se vzestup aktivity tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) a snížení aktivity aktivátoru inhibitoru plazminogenu (PAI-1) – jejich poměr se zdá být posunut ve smyslu fibrinolýzy, hodnoty však zůstávají ve fyziologickém rozmezí.

### 6.1.8.3 Epidemiologie

Udávaná čísla se v různých pramenech trochu liší. Nicméně přijmeme-li hodnotu 1 : 10 tisíc žen za rok jako riziko u neuživatelk, je to u uživatelk současných přípravků asi 2–3 : 10 tisíc žen za rok a v těhotenství asi 6 : 10 tisíc žen za rok. (V 70. letech bylo udáno riziko tehdejších vysokodávkovaných přípravků na 5–6 : 10 tisíc žen za rok, což se blíží riziku gravidity.) Fatálně končí u uživatelk COC asi 1–2 % embolií. Bylo vypočítáno, že incidence úmrtí na TEN v souvislosti s užíváním COC je 2 : 1 milion žen za rok.

Během doby se ukázalo, že velmi významný faktor v genezi hluboké žilní trombózy u žen užívajících COC jsou vrozené hyperkoagulační stavy, na prvním místě leidenská mutace faktoru V – riziko TEN u nositelek této mutace, které užívají COC, je zhruba 30 : 10 tisíc za rok. Význam, byť menší, mají i deficit faktoru C, deficit faktoru S, mutace protrombinu a homocysteinemie. Deficit antitrombinu má význam malý.

Po tomto zjištění logicky následovaly úvahy o vyšetřování hemokoagulačních faktorů, případně pouze leidenské mutace, u všech žen před předpisem COC. Tyto návrhy byly odmítnuty, uvážit toto vyšetření je možné u žen s přítomností více rizikových faktorů TEN, které přesto žádají předpis COC. Náhodně zjištěná leidenská mutace faktoru V se pokládá pouze za relativní kontraindikaci COC, pokud nejsou přítomny další rizikové faktory.

#### **6.1.8.4 Lupus erytematodes disseminatus**

Pro předpis COC představuje relativní kontraindikaci, pro známý vztah této nemoci k estrogenům – nicméně není prokázáno, že by při užívání COC docházelo častěji k aktivaci choroby. Riziko TEN je však zvýšeno, především u žen s přítomností antifosfolipidových protilátek.

Problémem lupusu je však silná kontraindikace těhotenství, jehož negativní vliv je prokázán daleko jasněji než vliv COC, nehledě k nejisté prognóze pro plod. U žen, které odmítají jiné metody antikoncepce, zvláště s lehkými formami tohoto onemocnění, mohou klady COC převážit nad zápory.

#### **6.1.8.5 Povrchové varixy**

Povrchové varixy nejsou žádnou kontraindikací COC. Rozsáhlé varixy lze pokládat za rizikový faktor pro TEN, a jsou-li přítomny i další faktory, dohromady tvoří relativní kontraindikaci COC.

Specificky česká pověra, totiž že COC zhoršují nebo dokonce vyvolávají varixy dolních končetin, nemá vůbec žádný vědecký podklad.

#### **6.1.8.6 COC a operace**

Operace je významný rizikový faktor pro rozvoj TEN a naskytá se tedy otázka, jak přistupovat k ženám, které užívají COC, což je další rizikový faktor. Dnešní doporučení praví následující:

Plánovaná operace, u které se očekává, že bude trvat déle než 30 minut, nebo operace na dolních končetinách, jsou důvodem k přerušení aplikace COC. COC je nutno vysadit 6 týdnů před operací (minimální požadavek je 4 týdny). Ženu je však nutno zajistit jinou antikoncepcí (doporučují se gestagenní metody), protože případná gravidita je podstatně rizikovější než užívání COC. Pokud je operace neplánovaná či akutní a výše uvedené doporučení není možno dodržet, je vysazování COC zbytečné, je lépe v ní pokračovat a ženu zajistit preventivní miniheparinizací.

#### **6.1.8.7 COC a antikoagulační léčba**

Jak už jsem uvedl, COC není při antikoagulační léčbě kontraindikována, ba naopak (vzhledem k riziku ruptury hemoragické cysty žlutého tělíska).

### **6.1.9 Nádory**

Kapitolu by bylo možno shrnout do jediné věty: COC nezvyšuje riziko žádného nádoru. Během doby se nicméně objevily zprávy o vyšším výskytu některých onkologických onemocnění a jejich vliv místy přetrvává dodnes.

#### **6.1.9.1 Karcinom endometria**

Výše jsem napsal, že COC mají naopak výrazný ochranný efekt. Důvod, proč jsem tento nádor zařadil i sem, spočívá v tom, že v historické sekvenční přípravky (používané v 60. letech, např. náš Antigest B), které v první polovině cyklu obsahovaly pouze estrogen, skutečně riziko ca endometria mírně zvyšovaly – což byl také důvod, proč byly z výroby staženy.

### **6.1.9.2 Karcinom prsu**

V 80. letech bouřlivě diskutovaná otázka – stála v pozadí staršího a dnes už opuštěného doporučení, že ženy nemají užívat COC déle než 10–15 let před prvním těhotenstvím. V laické veřejnosti je toto tvrzení stále rozšířeno. Dnešní pohled snad můžeme shrnout tak, že rizikovým faktorem je především pozdní první těhotenství (nebo bezdětnost), nikoli COC.

Pokud se týká BRCA-pozitivních žen, je užívání COC jednoznačně indikováno vzhledem k ochrannému vlivu na ca ovaria. Ohledně výskytu ca prsu zatím oficiální názor hlásá, že není zvýšen, i když někteří malý vzestup připouštějí.

U žen s anamnézou prodělaného ca prsu se COC pokládá za kontraindikovanou, i když po pravdě řečeno, argumenty pro toto doporučení jsou jen spekulativní.

### **6.1.9.3 Karcinom čípku**

Je poměrně zajímavou skutečností, že u uživatelky COC je sice zvýšen výskyt intraepiteliálních neoplázií (dysplázií), ne však invazivního karcinomu. To se běžně vysvětluje tím, že intraepiteliální léze souvisí s vyšším počtem sexuálních partnerů, a počet invazivních nádorů není zvýšen proto, že uživatelky COC jsou pod větší kontrolou. Roli ve vyšším výskytu dysplázií však může hrát i větší ektopie, která dává lepší příležitost k akvizování infekce onkogenními papillomaviry.

### **6.1.9.4 Melanoblastom**

V 90. letech se objevily retrospektivní studie o vyšším výskytu melanoblastomu u žen užívajících COC. Problém však není v COC, ale v intervenující proměnné – ženy užívající COC se víc opalují než neuživatelky.

### **6.1.5.3 Hepatocelulární adenom a adenokarcinom**

V minulosti občas v kazuistikách popisovaná komplikace COC se týkala téměř výhradně přípravků obsahujících mestranol, které již nejsou na trhu. Současná studie WHO neprokázala žádný vztah mezi užíváním COC a hepatocelulárním karcinomem.

### **6.1.5.4 Prolaktinom**

Jak už jsem uvedl, COC neovlivňuje ani výskyt, ani růst prolaktinomu a přítomnost prolaktinomu nebo hyperprolaktinemie není kontraindikací této antikoncepční metody.

## **6.2 Lékové interakce**

### **6.2.1 Vliv farmak na COC**

Nejčastějším negativním důsledkem interakce léků a COC je krvácení z průniku, těhotenství je podstatně méně častá událost. Mechanismus se zdá být stejný (pokles hladin hormonů pilulky), ovšem nepodařilo se prokázat, že objeví-li se krvácení z průniku, znamená to zvýšené riziko selhání.

Mechanismus, kterým farmaka snižují hladinu hormonů, je trojí. Jednak je to aktivace jaterních enzymů a následně zvýšený metabolický obrat steroidů, jednak je to vliv na střevní flóru (steroidy podléhají enterohepatálnímu oběhu, v játrech se konjugují, žlučí se vylučují do střeva a zde působením střevních bakterií opět dekonjugují – při narušení střevní flóry vážne proces dekonjugace), konečně může být zvýšena hladina SHBG.

První typ interakce, tj. aktivace jaterních enzymů, se týká především některých antiepileptik (barbituráty, fenytoin, parametadion, carbamazepin), dále (a patrně v menší míře) analgetik (fenylbutazon), antimykotik (griseofulvin), diuretik (spironolakton), sedativ (chloralhydrát, dichloralfenazon), referováno bylo i o tricyklických antidepresivech, vitaminu C, efedrinu. V novější literatuře o této lékové interakci – s výjimkou antiepileptik – zpráv stále ubývá, takže můžeme usuzovat, že negativní účinek těchto léků je minimální, jestli vůbec jaký. (Jedinou výjimkou v současné publikační aktivitě je pupalka dvouletá, která na základě ojedinělých kazuistik vzbudila v české populaci určité obavy, stěží zdůvodněné.)

Druhý typ interakce se týká antimikrobiálních farmak, v zásadě všech, nejčastěji se uvádí penicilinová řada, tetracyklinová řada a sulfonamidy.

Pouze jediný lék má současně výrazný vliv na jaterní enzymy a na střevní flóru. Je to rifampicin, při jehož užívání je COC kontraindikována.

Vzestup SHBG se snad podílí na vlivu fenytoinu a fenobarbitalu na hladinu antikoncepčních steroidů.

V praxi je riziko snížení antikoncepční spolehlivosti COC vlivem jiných léků nepochybně přeceňováno. Množství žen užívajících tyto preparáty ostře kontrastuje s ojedinělými publikacemi na toto téma, jejichž autoři už téměř 20 let opisují stále stejné informace.

### **6.2.2 Vliv COC na jiná farmaka**

Některé progestiny mohou zpomalit odbourávání farmak cestou inhibice enzymatických systémů obsahujících cytochrom P450 – to se týká především gestodenu, desogestrelu (resp. jeho účinného metabolitu etonogestrelu), v menší míře i norgestimátu.

Jindy je „interakce“ způsobená tím, že hormony pilulky ovlivňují metabolismus opačným směrem, než je účinek léku, nebo stejným směrem, jako je případný negativní projev farmaka. Do této druhé skupiny patří např. zvýšená potřeba inzulínu při léčbě diabetu, menší účinnost agonistů dopaminu při hyperprolaktinémii či vyšší výskyt galaktorhey při léčbě fenothiaziny.

Ve starší literatuře najdeme také zmínku o sníženém účinku tricyklických antidepresiv u žen užívajících COC.

### **6.3 Nitroděložní těhotenství**

COC nemá žádný vliv na vyvíjející se plod a její užívání v těhotenství není důvodem k interrupci. To se týká i přípravků obsahujících antiandrogeny, včetně cyproteron acetátu, i přípravků obsahujících progestiny s reziduální androgenní aktivitou.

Ve starší literatuře lze nalézt zprávy o vyšším výskytu vrozených vad plodů exponovaných in utero COC. Píše se o defektech končetin, malformacích močového traktu a dokonce zvláštním

specifickém syndromu mnohočetných vad (syndrom VACTERL). Následný výzkum však jakýkoli negativní vliv COC na plod vyvrátil.

## 6.4 Kontraindikace

Uvádí se, že v běžné praxi jsou kontraindikace spíše přeceňovány než podceňovány. Kontraindikace je nutno zvažovat ve vztahu s kontraindikacemi a riziky gravidity a ve vztahu k příznivým zdravotním účinkům COC.

### 6.4.1 Absolutní kontraindikace

- Hormonálně dependentní nádory, i v anamnéze. Tím se myslí karcinom prsu, atypická hyperplázie prsu, karcinom endometria, endometrioidní karcinom ovaria. Kontraindikace má důvody jednak historické, jednak jako předběžná opatrnost. Faktický vliv COC na progresi těchto nádorů je problematický. Za kontraindikaci se pokládá i nedagnostikovaná rezistence v prsu a nevysvětlitelné krvácení z dělohy, tyto stavy je zapotřebí nejdříve diagnostikovat.
- Osobní anamnéza hluboké žilní trombozy nebo tromboembolie; prokázané hyperkoagulační stavy s mnohočetným výskytem trombóz v rodině.
- Akutní nemoci jater; chronické nemoci jater spojené s poruchou funkce jater. Výslovně se uvádí, že kontraindikace se netýká morbus Gilbert.
- Neléčená nebo léčbou nekorigovatelná hypertenze.
- Primární plicní hypertenze.

### 6.4.2 Relativní kontraindikace

- Plánovaná operace většího rozsahu (tj. s předpokládanou délkou víc než 30 minut) a operace na dolních končetinách. Podrobnosti jsem diskutoval výše.
- Přítomnost více faktorů zvyšujících riziko hluboké žilní trombozy (tj. obezita s BMI > 30, výskyt TEN u rodičů nebo sourozenců, rozsáhlé varixy, paraplegie, polycytémie, hypertenze v těhotenství, prokázané hyperkoagulační stavy).
- Závažné dyslipidemie (tj. ty, kde k terapii nepostačuje dieta).
- Onemocnění jater, která nejsou absolutní kontraindikací. Sem patří i anamnéza těhotenské cholestatické hepatopatie. Opět se výslovně uvádí, že kontraindikace se netýká morbus Gilbert.
- Diabetes mellitus s cévními změnami. (Ovšem jinak zdravá diabetička, zvláště je-li mladší 35 let, může užívat COC bez obav, jak je uvedeno výše.)
- Vaskulární migréna, zvláště je-li spojena s neurologickými příznaky. Avšak migréna se může při užívání COC i zlepšit a menstruační migréna je výslovnou indikací COC. Je třeba si také uvědomit, že nonvaskulární bolesti hlavy, které jsou častější, žádnou kontraindikací COC pochopitelně nejsou.

- Závažný prolaps mitrální chlopně. Otázku jsem diskutoval výše.
- Kouření více než 15 cigaret u ženy starší 35 let. Důvodem je mírný vzestup rizika infarktu myokardu. Když už, tak volíme přípravky s velmi nízkým dávkováním etinylestradiolu a s progestiny tzv. „třetí generace“.
- Za relativní kontraindikaci se dále uznává šestinedělí a prvních šest měsíců po porodu, pokud žena kojí. V šestinedělí jsou důvodem obavy z rizika hluboké žilní trombózy. U kojících žen jde spíše o předběžnou opatrnost, vliv na kojence nebyl prokázán a negativní vliv estrogenů na tvorbu mléka je u přípravků s velmi nízkým dávkováním zanedbatelný.

## 7 Výhody, nevýhody, ideální uživatelka

Kombinovaná hormonální antikoncepce je dnes zdaleka nejoblíbenější moderní antikoncepční metodou. Mezi její výhody patří spolehlivost, příznivé další zdravotní účinky a pravidelný pseudomenstruační cyklus, případně možnost posunovat pseudomenstruační krvácení podle potřeby.

Hlavní nevýhody kombinované hormonální antikoncepce spočívají v nutnosti každodenního pravidelného brání tablet. Ze zdravotních rizik zůstává důležitou prakticky jen hluboká žilní trombóza. Mezi nevýhody metody můžeme zařadit i to, že ve srovnání s ostatními antikoncepčními postupy má nejméně zdravotních kontraindikací.

Kombinovaná hormonální antikoncepce vyhovuje většině žen. Ideální uživatelka je jakákoli zdravá žena, jedinou výjimkou mohou být starší kuřačky. Tato metoda je obvykle „nabídkou první volby“ a v některých skupinách (mladé nullipary) dosahuje její podíl na moderní antikoncepci téměř 100 %.

## Vybraná literatura

1. anonym: ACOG educational bulletin: Oral contraceptives for adolescents: benefits and safety. *Int. J. Gynec. Obstet.*, 70, 2000, s.401–408.
2. anonym: The ESHRE Capri Workshop Group: Hormonal contraception: what is new? *Hum. Reprod. Update*, 8, 2002, s.359–371.
3. Bettendorf, G.: The trouble about the "third generation" pill. *Hormone Metab. Res.*, 28, 1996, s.242–244.
4. Bloemenkamp, K.W.M., et al.. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*, 346, 1995, s.1593–1596.
5. Buehring, G.C.: Oral contraceptives and breast cancer: what has 20 years of research shown? *Biomed. Pharmacol.*, 42, 1988, s.525–530.
6. Burkman, R.T.: Modern trends in contraception. *Obstet. Gynec. Clin. N. Amer.*, 17, 1990, s. 759–774.
7. Burkman, R.T., et al.: Current perspective on oral contraceptive use. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 185:S4–S12,2001.

8. Carnall, D., et al.: Third generation oral contraceptives – the controversy. *Brit. Med. J.*, 311, 1996, s.1589–1590.
9. Carr, B.R., Ory, H.: Estrogen and progestin components of oral contraceptives: Relationship to vascular disease. *Contraception*, 55, 1997, s.267–272.
10. Cibula, D.: Příznivé a nepříznivé účinky hormonální kontracepce na kůži. *Prakt. Gynek.*, 1998, č.2, s.24–28.
11. Cibula, D.: Farmakologie progestinů používaných v preparátech perorální hormonální antikoncepce. *Čs. Gynek.*, 65, 2000, s.20–27.
12. Cibula, D.: Kombinovaná hormonální kontracepce. *Mod. Gynek. Porod.*, 10, 2001, s.136–151.
13. Cibula, D.: Hormonální kontracepce. In: Cibula, D., et al. (eds.): *Základy gynekologické endokrinologie*. Praha, Grada 2002, s.201–238.
14. Connolly, T.J., Zuckerman, A.L.: Contraception and the patient with liver disease. *Sem. Perinatol.* 22, 1998, s.178–182.
15. Čepický, P., Koleilatová, A.: Psychosomatické komplikace antikoncepce. *Čs. Gynek.*, 49, 1984, s.647–649.
16. Čepický, P.: Klinické aspekty kombinované perorální kontracepce. *Mod. Gynek. Porod.*, 6, 1996–1997, s.383–399.
17. Čepický, P., et al.: Doporučení k předpisu kombinované perorální kontracepce (COC). *Čes. Gynek.*, 65, 2000, s.279–282.
18. Čepický, P., et al.: Kombinovaná perorální kontracepce s extrémně nízkou dávkou estrogenu (15 µg v jedné tabletě). *Čes. Gynek.*, 66, 2001, s.297–299.
19. Čepický, P., et al.: Doporučení k předpisu kombinované perorální kontracepce (COC). *Mod. Gynek. Porod.*, 10, 2001, s.204–208.
20. Davis, A.J.: Má se předepisovat perorální kontracepce dospívajícím dívkám trpícím chronickým onemocněním? *Gynekologie po promoci*, 1, 2001, č.5, s.43–46.
21. Dittrich, R., et al.: Transdermal contraception: Evaluation of three transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol doses in randomized, multicenter, dose-response study. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 186, 2002, s.15–20.
22. Dulíček, P.: Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc – patofyziologické poznatky a praktická doporučení. *Čes. Gynek.*, 66, 2001, s.363–368.
23. Greep, R.O.: The biological history of the Pill. In: Parnham, M.J., Bruinvels, J. (eds.): *Discoveries in Pharmacology, Vol. 2: Haemodynamics, Hormones and Inflammation*. Amsterdam, Elsevier 1984, s.321–337.
24. Gupta, S.: Weight gain on the combined pill – is it real? *Hum. Reprod. Update*, 6, 2000, s. 427–431.
25. Helmerhorst, F.M., et al.: Oral contraceptives and thrombotic disease: Risk of venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.*, 78, 1997, s.327–333.

26. Henzl, M.R.: Biosyntéza, metabolismus a mechanismus účinku ženských reprodukčních hormonů, antihormonů a eikosanoidů. In: Cibula, D., et al. (eds.): *Základy gynekologické endokrinologie*. Praha, Grada 2002, s.19–47.
27. Herbst, A.L., Berek, J.S.: Impact of contraception of gynecologic cancers. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 167, 1993, s. 180–195.
28. Heusden, A.M., Fauser, B.C.J.M.: Residual ovarian activity during oral steroid contraception. *Hum. Reprod. Update*, 8, 2002, s.345–358.
29. Jensen, J.T., Speroff, L.: Health benefits of oral contraceptives. *Obstet. Gynec. Clin. N. Amer.*, 27, 2000, s.705–721.
30. Jones, K.P., Wild, R.A.: Contraception for patients with psychiatric or medical disorders. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 170, 1994, s.1575–1580.
31. Kaunitz, A.M.: Injectable contraception. New and existing options. *Obstet. Gynec. Clin. N. Amer.*, 27, 2000, s.741–779.
32. Kaunitz, A.M.: Oral contraceptive use in perimenopause. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 185, 2001, s.32–37.
33. Killick, S.R. (ed.): Non-contraceptive benefits of COCs. *Gynaec. Forum*, 6, 2001, č.2, s.3–32.
34. Korver, T., et al.: The combined oral contraceptive pill: what advice should we give when tablets are missed? *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, 102, 1995, s.601–607.
35. Kubba, A., et al.: Contraception. *Lancet*, 356, 2000, s.1913–1919.
36. Lähteenmäki, P.: Postabortal contraception. *Ann. Med.*, 25, 1993, s.185–189.
37. Lidegaard, O.: Oral contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological review. *Europ. J. Contracept. Reprod. Health Care*, 1, 1996, s.13–20.
38. Lidegaard, O., Milson, I.: Oral contraceptives and thrombotic diseases: Impact of new epidemiological studies. *Contraception*, 53, 1996, s.135–139.
39. Loriaux, D.L., Wild, R.A.: Contraceptive choices for women with endocrine complications. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 168, 1993, s.2027–2032.
40. Malone, K.E., et al.: Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol. Rev.*, 15, 1993, s.80–97.
41. Mattson, R.H., et al.: Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *J. Amer. Med. Ass.*, 256, 1986, s.238–240.
42. Mestman, R.H., Rebar, R.W.: Contraceptive methods for women with neurologic disorders. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 168, 1993, s.2012–2020.
43. Mishell, D.R.: Noncontraceptive health benefits of oral steroidal contraceptives. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 142, 1982, s.809–816.
44. Mishell, D.R.: Contraception. *N. Engl. J. Med.*, 320, 1989, s.777–787.
45. Olsson, H.: Oral contraceptives and breast cancer. *Acta Oncol.*, 28, 1989, s.849–863.



46. Paseka, J., et al.: Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc. II. Patofyziologický podklad. Čes. Gynek., 63, 1998, s.330–334.
47. Pasquale, S.A.: Oral contraceptives: Significance of their effects in man and relationship to findings in animal models. Toxicol. Pathol., 17, 1989, s.396–400.
48. Presl, J.: Hormonální kontracepce. In: Presl, J. et al.: Kontracepce. Praha, Galén 1993, s.35–84.
49. Radberg, G., et al.: The influence of pregnancy and contraceptive steroids on the biliary tract and its reference to cholesterol gallstone formation. Scand. J. Gastroenterol., 25, 1989, s.97–102.
50. Rekers, H., et al.: Oral contraceptive use and venous thromboembolism: a consideration of the impact of bias and confounding factors on epidemiological studies. Europ. J. Contracept. Reprod. Health Care, 1, 1996, s.21–30.
51. Rivera, R., et al.: The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. Amer. J. Obstet. Gynec., 181, 1999, s.1263–1267.
52. Shaw, R.W.: Adverse long-term effects of oral contraceptives: a review. Brit. J. Obstet. Gynaec., 94, 1987, s.724–730.
53. Shearin, R.B., Boehlke, J.R.: Hormonal contraception. Pediat. Clin. N. Amer., 36, 1989, s. 697–715.
54. Sheriff, K.: Benefits and risks of oral contraceptives. Amer. J. Obstet. Gynec., 180, 1999, suppl., s.S343–S348.
55. Szoka, P.R., Edgren, R.A.: Drug interactions with oral contraceptives: compilation and analysis of an adverse experience report database. Fertil. Steril., 49, 1988, suppl., s.31–38s.
56. Šimon, J.: Hormonální antikoncepce a substituce u žen a riziko trombózy a ischemické choroby srdeční. Mod. Gynek. Porod., 11, 2002, s.335–339.
57. Štěrbá, R.: Vývoj nových gestogenů a možnosti jejich využití v praxi. Farmakoterapeut. Zprávy Spofa, suppl. 1, 1969.
58. Unzeitig, V.: Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc – nová epidemiologická data. Čes. Gynek., 66, 2001, s.222–230.
59. Zeman, S., et al.: Multidisciplinární současný pohled na problematiku jater a hormonální antikoncepce (2002). <http://www.levret.cz>.
60. Živný, J., Cibula, D.: Terapeutické využití hormonální kontracepce. Mod. Gynek. Porod., 6, 199–1997, s.400–409.