

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI**

**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**2012**

**Klára Šacherová, Dis.**

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI**  
**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**

ÚSTAV PORODNÍ ASISTENCE

Klára Šacherová, Dis.

**Využití hormonální antikoncepce**  
**v terapeutických indikacích**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Martina NOVOTNÁ

Olomouc 2012

## **BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

### **Název práce:**

Využití hormonální antikoncepce v terapeutických indikacích

### **Název práce v AJ:**

The Benefits of oral contraceptions in the therapeutic indication

**Datum zadání:** 2012-01-18

**Datum odevzdání:** 2012-05-04

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

**Autor práce:** Klára Šacherová, Dis.

**Vedoucí práce:** MUDr. Martina Novotná

### **Abstrakt v ČJ:**

Předmětem bakalářské práce je možnost využití hormonální antikoncepce v terapeutických indikacích, především v léčbě gynekologických hormonálně dependentních onemocnění. Cílem práce bylo vytvořit přehledovou studii a stručně shrnout historii antikoncepce, zaměřit se na aktuální informace o kombinované hormonální antikoncepce (COC). Práce předkládá poznatky o takovýchto onemocněních, náplní práce je zjistit jejich prevalenci v ženské populaci, zhodnotit přínos terapie s využitím COC, doporučit výběr nejvhodnějšího konkrétního léčebného režimu či preparátu a poukázat na případná úskalí nebo komplikace léčby. Úkolem je také připojit doporučený postup k minimalizaci případných rizik léčby COC.

**Abstrakt v AJ:**

The subject of the thesis is the possibility of using hormonal contraceptives in the therapeutic indications, especially in the treatment of hormone-dependent gynaecological diseases. The aim was to create a review study, and briefly summarize the history of contraception, focusing on current information about the combined oral contraceptive (COC). The paper presents evidence of such diseases, contents of the work is to determine their prevalence in female population, evaluate the benefits of therapy with the use of COC, recommend the most appropriate choice of a particular treatment regime or formulation and point out potential pitfalls and complications of treatment. The aim is also to connect the recommended procedure to minimisation of the potential risks of treatment COC.

**Klíčová slova v ČJ:**

kombinovaná hormonální antikoncepce, historie antikoncepce, akné, dysmenorhea, ovariální cesty, menorrhagie, děložní myomy, endometrióza, premenstruační syndrom, rizika kombinované hormonální antikoncepce

**Klíčová slova v AJ:**

combined oral contraception, history of contraception, acne, dysmenorrhoea, ovarian cysts, menorrhagia, uterine fibroids, endometriosis, premenstrual syndrome, the risk of combined oral contraceptives

**Rozsah:** 38s. + 8s. přílohy

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 4. května 2012

-----

-----

podpis

Děkuji MUDr. Martině Novotné za odborné vedení bakalářské práce, cenné rady a poskytnuté materiály.

# OBSAH

ÚVOD .....	8
<b>1 HISTORIE ANTIKONCEPCE</b> .....	11
1.1 Historie antikoncepce obecně.....	11
1.2 Historie a vývoj kombinované hormonální antikoncepce (COC).....	12
1.3 Mechanismus účinku COC.....	13
1.4 Moderní trendy v COC (nové chemické složky, nové aplikační formy).....	14
<b>2 VÝZNAM ANTIKONCEPCE PRO SOUČASNOU ŽENU A MOŽNOSTI JEJÍHO TERAPEUTICKÉHO VYUŽITÍ</b> .....	16
2.1 Plánované rodičovství .....	16
2.2 Léčebné využití hormonální antikoncepce .....	16
<b>3 LÉČEBNÉ VYUŽITÍ KOMBINOVANÉ HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE (COC)</b> .....	17
<b>3.1 Akné</b> .....	17
3.1.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu .....	17
3.1.2 Mechanismus účinku COC .....	18
3.1.3 Využití COC v terapii -možnosti .....	18
<b>3.2 Dysmenorhoea</b> .....	19
3.2.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu .....	19
3.2.2 Mechanismus účinku COC .....	19
3.2.3 Využití COC v terapii .....	19
<b>3.3 Ovariální cysty</b> .....	20
3.3.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu .....	20
3.3.2 Mechanismus účinku COC .....	20
3.3.3 Využití COC v terapii .....	20
<b>3.4 Menorrhagie, sekundární anemie</b> .....	21
3.4.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu .....	21
3.4.2 Mechanismus účinku COC .....	21
3.4.3 Využití COC v terapii .....	22

<b>3.5 Myomy</b> .....	22
3.5.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu .....	23
3.5.2 Mechanismus účinku COC .....	23
3.5.3 Využití COC v terapii .....	23
<b>3.6 Endometrióza</b> .....	24
3.6.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu .....	24
3.6.2 Mechanismus účinku COC .....	24
3.6.3 Využití COC v terapii .....	25
<b>3.7 Premenstruační syndrom</b> .....	26
3.7.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu .....	26
3.7.2 Mechanismus účinku COC .....	26
3.7.3 Využití COC v terapii .....	27
<b>4 MOŽNÉ KOMPLIKACE LÉČBY A JEJICH ŘEŠENÍ</b> .....	28
4.1 Kardiovaskulární rizika kombinované hormonální antikoncepce .....	28
4.2 Nezávažné nežádoucí vedlejší účinky COC .....	29
4.3 Zásady bezpečné preskripce .....	29
<b>DISKUZE</b> .....	30
<b>ZÁVĚR</b> .....	31
<b>LITERATURA A PRAMENY</b> .....	33
<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b> .....	37
<b>SEZNAM PŘÍLOH</b> .....	38
<b>PŘÍLOHY</b> .....	39





# ÚVOD

Když se v roce 2010 připomínalo 50. výročí uvedení prvního přípravku kombinované hormonální antikoncepce na trh, byla tato událost hodnocena jako jedna z nejpřevratnějších v novodobých dějinách lidstva. Poprvé se totiž objevila možnost účinně a bezpečně se chránit před otěhotněním – tedy nejen vyhnout se nežádoucí graviditě, ale také naplánovat chtěné těhotenství a počet dětí. A tato možnost byla plně dána k dispozici ženě - tedy té, které se těhotenství, mateřství a péče o děti týká bezprostředně a nejvíce. Ve svém důsledku zavedení a masové rozšíření hormonální antikoncepce umožnilo žít ženám jiný život. Nejen studovat a věnovat se pracovní kariéře, ale zejména plánovat velikost své rodiny v závislosti na svém zdravotním stavu a ekonomické situaci rodiny. Dnes užívají hormonální antikoncepci milióny žen na celém světě. V České republice podle posledních údajů užívá nějakou formu hormonální antikoncepce 38 % žen ve fertilním věku. Dostupnost antikoncepce má klíčový význam i z celosvětového společenského hlediska. Napomáhá řešit tak zásadní globální problémy, jako je přelidněnost planety, ubývající potravinové a energetické zdroje a jiné (Baird 1965, 2000; Lee, 2003).

Neustálý vývoj a výzkum v oblasti hormonální antikoncepce byl zaměřen na zvýšení její bezpečnosti i na zdokonalení jednotlivých preparátů reflektujících individuální požadavky jednotlivých uživatelů. Studie podrobně zkoumající případné nežádoucí vedlejší účinky časem, prokázaly také řadu vedlejších účinků pozitivních. Některé z nich jsou tak významné, že se dokonce staly samostatnou indikací k využití kombinované hormonální antikoncepce (Cibula, 2002, s.201-237).

Hlavním cílem této bakalářské práce je stručně shrnout historii antikoncepce a zaměřit se podrobněji na aktuální informace o kombinované hormonální antikoncepci (COC). Tedy základní problém je stanoven v podobě otázky: „*Jaké jsou podrobnější aktuální informace o kombinované hormonální antikoncepci (COC) a možnosti jejího využití?*“ Cíle, které jsem si stanovila, určují oblasti zkoumaného problému této bakalářské práce.

Cíl č. 1

*Předložit poznatky a stručné informace o historii antikoncepce.*

Cíl č. 2

*Předložit poznatky o významu antikoncepce pro současnou ženu a možnosti jejího terapeutického využití.*

Cíl č. 3

*Předložit poznatky o léčebném využití kombinované hormonální antikoncepce (COC).*

Cíl č. 4

*Předložit poznatky o možných komplikacích léčby a jejich řešení.*

Práce je zaměřena především na možnosti využití kombinované hormonální antikoncepce v léčbě řady gynekologických hormonálně dependentních onemocnění. Náplní práce je vytvořit přehled takovýchto onemocnění, zjistit jejich prevalenci v ženské populaci, zhodnotit přínos terapie s využitím COC, doporučit výběr nejvhodnějšího konkrétního léčebného režimu či preparátu a poukázat na případná úskalí nebo komplikace léčby. Úkolem je také připojit doporučený postup k minimalizaci případných rizik léčby COC.

Vstupní literatura, která sloužila pro vymezení popisovaného problému a souvisejících teoretických východisek, byla užita v podobě následujících titulů:

CIBULA, David, Milan R HENZL a Jaroslav ŽIVNÝ. *Základy gynekologické endokrinologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2002, 340 s. ISBN 80-247-0236-3.

ČEPICKÝ, P. Hormonální antikoncepce: Perimenopauza a postmenopauza. *Moderní gynekologie a porodnictví*. 2004, č. 13. ISSN 1211-1058.

UNZEITIG, V. Aktivita hormonů a jejich vliv na organismus. *Moderní gynekologie a porodnictví*. 2004, č. 13. ISSN 1211-1058.

ROB, Lukáš, Alois MARTAN a Karel CITTERBART. ET AL. *Gynekologie*. 2. vydání, doplněné a přepracované. Praha: Galén, 2008. ISBN 978-80-7262-501-7.

Vyhledávání odborných textů za pomoci klíčových slov bylo provedeno v období od prosince 2011 do dubna 2012. Užitá vyhledávací a klíčová slova byla v rámci vyhledávání tato:

kombinovaná hormonální antikoncepce, historie antikoncepce, akné, dysmenorhea, ovariální cysty, menorrhagie, děložní myomy, endometrióza, premenstruační syndrom, rizika kombinované hormonální antikoncepce

Rešeršní činnost byla provedena v časově neomezeném rozmezí na základě zadaných klíčových slov. Cílem rešeršních aktivit bylo nalézt dostatečné množství odborných textů, přehledových článků a dostupných abstraktů vědeckých prací k získání přehledu.

# 1 HISTORIE ANTIKONCEPCE

Z historických pramenů je zřejmé, že v okamžiku, kdy člověk pochopil spojitost mezi pohlavním aktem a rozmnožováním, se objevuje určitá snaha plodnost kontrolovat či regulovat.

## 1.1 Historie antikoncepce obecně

Vedou se dokonce diskuze o tom, zda již na pravěkých jeskynních malbách nelze identifikovat muže s prvním „primitivním prezervativem“ (příloha 1). Jednoznačný písemný doklad o antikoncepčních metodách však máme až z roku 1850 let př. n. l. (příloha 1). Na egyptském papyru jsou popsány antikoncepční metody, které bychom dnes zařadili mezi kombinovaně bariérové a chemické, využívající medu, krokodýlího trusu, sody a neznámého druhu pryže.

Problematika kontroly počětí byla považována za důležitou již před tisíci lety - což můžeme odvozovat ze starověkých údajů o exportu rostliny sylphium (mužák) ze severní Afriky do zbytku antického světa. Tato rostlina měla kromě jiných medicínských účinků také abortivní efekt. Byla považována za tak zásadní vývozní artikl, že se její vyobrazení dostalo dokonce na minci (příloha1). (www.wikipedia.org.) [cit. 2012-04-10].

Ve středověku se využívaly k ochraně před otěhotněním spíše donucovací prostředky, jako tzv. pásy cudnosti, či pravděpodobně ne příliš spolehlivé bariérové metody, jako různé ochrany ze zvířecích střev či močových měchýřů, vkládací houby či výplachy pochvy (příloha 1). Poměrně rozšířené asi bylo také používání rostlin s abortivními účinky (www.wikipedia.org) [cit. 2012-04-10].

Nicméně do průmyslové revoluce a začátku minulého století nebyla otázka regulace plodnosti nijak palčivá. V důsledku těžkých životních podmínek, špatné výživy, epidemií a válek, byl počet členů rodiny stále nízký a počet obyvatel na zeměkouli rovněž. S rozšířením základních hygienických pravidel a s vývojem medicíny však začal počet dětí v rodinách stoupat tak, že sociálně slabší vrstvy nebyly již schopny své potomky uživit. Společenský i individuální požadavek na vývoj spolehlivé a bezpečné antikoncepční metody začínal být enormní. Došlo k vývoji diafragmy a pryžového prezervativu. Ale až ve 40. letech 19. století se naplno rozjel výzkum v oblasti hormonální antikoncepce ([www.medicinenet.com](http://www.medicinenet.com)) [cit. 2012-04-10].

## **1.2 Historie a vývoj kombinované hormonální antikoncepce (COC)**

Za prvního, kdo bojoval za myšlenku hormonální antikoncepce, bývá označován Ludwig Haberlandt, který již ve 20. letech 20. století prováděl první, bohužel nepříliš úspěšné pokusy. Pozitivní zprávy o využití progesteronu v blokádě ovulace u zvířete publikovali v r. 1937 Makepeace, Weinstein a Freedman, ale výzkum vedoucí k cíli byl zahájen až po 14 letech v USA (Makepeace, Weinstein a Freedman, 1937).

Je příznačné, že o vývoj a rozšíření hormonální antikoncepce se zasloužily především dvě ženy. Jako štedrá mecenáška výzkumu Catharine McCormicková a jako neúnavná propagátorka Margaret Sangerová. Vědecký výzkum vedli lékaři Gregory Pincus a M.C. Chang a John Rock (příloha 1).

Prvotní snahou bylo využít k blokádě ovulace látky s gestagenním efektem s úmyslem chemicky napodobit těhotenství. Tato metoda byla sice účinná, ale ženy užívající tyto preparáty měly neúnosně vysoké procento nepravidelného krvácení. Tento nežádoucí účinek byl odstraněn přidáním estrogení složky do antikoncepčního preparátu. Tak vznikla první kombinovaná estrogen-gestagenní „pilulka“ (combined oral contraception – COC) a principiálně je složení nejčastěji užívaných antikoncepčních preparátů stejné dodnes (Pincus, 1953, 1958, 1959).

V USA byl tento preparát (obsahující kombinaci mestranol/norethynodrel) uveden na trh pod názvem Enovid a od roku 1960 FDA (Food and Drug Agency) pro něj schválila indikaci k antikoncepci. V Evropě byla v roce 1961 registrována pro antikoncepční využití tableta pod názvem Anovlar (ethinylestradiol/norethisterone acetát). V tehdejší Československu byla vyvinuta antikoncepční tableta s názvem Antigest (mestranolu, + methenmandinon acetát) a k dispozici byla od r. 1965.

Cibula udává, že se jednalo o průlomový pokrok v dějinách regulace fertility člověka s jednoznačnými pozitivními důsledky – možnost plánování rodičovství a pokles nechtěných těhotenství končících kriminálním činem (kriminální potrat nebo zabití novorozence). Bohužel velmi záhy se prokázalo, že užívání antikoncepce může mít i závažné negativní vedlejší účinky – především zvýšené riziko venózní tromboflebitidy a plicní embolie a v menší míře i riziko infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Popsány byly i mírnější nezávažné, ale obtěžující vedlejší účinky jako mastodynie, otoky, premenstruační syndrom, bolesti hlavy a další (Cibula 2002).

Lékaři společně s biochemiky odhalovali příčinnou souvislost jednotlivých komplikací s dávkou hormonu či jeho typem v daném preparátu a snažili se nacházet bezpečnější alternativy. Tím byl nastartován dosud nepřetržitý vývoj nových antikoncepčních preparátů, jehož cílem je vytvořit takový sortiment kontraceptiv, aby mohly být uspokojeny požadavky každé ženy a byla garantována vysoká bezpečnost a nízký počet nežádoucích vedlejších účinků.

### **1.3 Mechanismus účinku COC**

Čepický uvádí, že základním mechanismem účinku je na podkladě negativní zpětné vazby blokáda ovulace - dochází k přímé inhibici pulzní sekrece GnRH, k poklesu citlivosti hypofýzy na GnRH, a tím k poklesu sekrece FSH a blokáde peaku LH uprostřed cyklu – vzniká anovulační cyklus. Tyto změny jsou zprostředkovány působením estrogenní složky, gestagenní složka působí zejména na

viskozitu cervikálního hlenu, čímž znesnadňuje průnik spermií. Další účinky mají jen podpůrný charakter (alterace peristaltiky vejcovodů, interference v kapacitaci spermií a histologické změny endometria) (Čepický, 2004, s. 586).

## **1.4 Moderní trendy v COC (nové chemické složky, nové aplikační formy)**

V historii COC sledujeme několik významných trendů (Čepický, 2004, s.585; Fait 2009, s. 110-115).

### **a. změna estrogenní složky**

Původní mestranol byl nejprve nahrazen ethinylestradiolem a v současné době je snaha nahradit tento „přirozeným“ estrogenem – estradiol valerátem a 17 beta estradiolem. Změny jsou motivovány snahou zlepšit kardiovaskulární bezpečnost antikoncepce (Unzeitig, 2005, s. 3-10).

### **b. změna gestagenní složky**

Původní progestiny měly reziduální androgenní aktivitu (norethisteron, lynesterol, levonorgestrel). Ve snaze ovlivnit příznivě akné byly vyvinuty gestageny s antiandrogenní aktivitou (cyproteron acetát, chlormadinon acetát, dienogest).. K dispozici jsou i gestageny s minimální androgenní aktivitou (desogestrel, gestoden, norgestimát). Pro speciální indikaci prevence retence tekutiny a pro léčbu premenstruačního syndromu byl vyvinut drospirenon s antimineralokortikoidním efektem (Unzeitig, 2005, s.3-10).

### **c. změna cyklicity užívání**

Zcela původní způsob užívání počítal s tříměsíčními cykly užívání antikoncepce s následnou pauzou. Dnes je nejčastějším způsobem užívání cyklus třítydenní s týdenní pauzou bez hormonů (Unzeitig, 2005, s.3-10).



#### **d. změna hormonálních dávek**

Původní dávky estrogenních komponentů se pohybovaly mezi 100-150 µg účinné látky. Ve snaze snížit výskyt nežádoucích kardiovaskulárních komplikací, které byly jednoznačně ve vazbě na dávku hormonu, docházelo postupně k redukci dávek jak estrogeneru, tak gestagenu. Dnes se nedoporučují preparáty obsahující více než 50 µg ethinylestradiolu (EE) a za ideální se považují dávky nižší než 35 µg. Nejčastěji jsou užívané preparáty s dávkou 20-30 µg, ale k dispozici jsou i 15 µg (Unzeitig, 2005, s.3-10).

#### **e. změna aplikačních forem**

Ve snaze zvýšit spolehlivost užívání antikoncepce se hledaly nové aplikační formy COC , které nevyžadují každodenní zainteresovanost uživatelky – byla vyvinuta náplast s týdenní aplikací a posléze vaginální antikoncepční kroužek s aplikací jedenkrát za 3 týdny (Fait, 2009, s.111).

#### **f. antikoncepce orientovaná na uživatelku**

Široká škála antikoncepčních preparátů by měla reflektovat individuální osobní a zdravotní požadavky každé uživatelky (Fait, 2011).

## **2 VÝZNAM ANTIKONCEPCE PRO SOUČASNOU ŽENU A MOŽNOSTI JEJÍHO TERAPEUTICKÉHO VYUŽITÍ**

Každý člověk by měl mít právo rozhodovat svobodně o počtu svých dětí i o tom, kdy se narodí.

### **2.1 Plánované rodičovství**

Optimální je primární prevence nechtěného těhotenství – tedy užívání vhodného typu antikoncepce.

V České republice je přístup k nejrůznějším metodám antikoncepce poměrně jednoduchý díky tomu, že gynekolog je lékařem primární péče a žena ho může navštívit přímo bez dalšího doporučení. Na trhu je také široká škála antikoncepčních prostředků. Přípravky kombinované hormonální antikoncepce patří k nejčastěji používaným (Zpráva o stavu populace a rozvoje České republiky, 2007).

### **2.2 Léčebné využití hormonální antikoncepce**

Dle Cibuly od počátku vývoje COC bylo zřejmé, že jejich užívání přináší kromě antikoncepčního efektu i četné neantikoncepční benefity. Některé z nich jsou tak významné, že se staly samostatnou indikací k terapeutickému nasazení těchto hormonálních preparátů i tam, kde není antikoncepce momentálně požadována (Cibula, 2002, s. 214-218)

## **3 LÉČEBNÉ VYUŽITÍ KOMBINOVANÉ HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE (COC)**

### **3.1 AKNÉ**

Akné je kožní onemocnění charakterizované zvýšenou produkcí mazových žlázek, a folikulární hyperkeratózou.

#### **3.1.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu**

Na podkladě výše uvedené produkce mazových žlázek a folikulární hyperkeratózy vzniká komedon, který praská a dochází k lokální zánětlivé reakci. Nastávají ideální podmínky pro nasednutí superinfekce *propionibacterium acnes*-baktérie přítomné na kožním povrchu.

Obecně tedy lze akné označit jako chronickou zánětlivou poruchu pilosebaceózní jednotky.

Jak Selerová udává, vznik akné je spojen buď s nadměrnou citlivostí na androgeny nebo s patologicky zvýšenými hladinami androgenů (Selerová, 2006, s. 50).

Nejčastější příčinou hyperandrogenémie je syndrom polycystických ovaríí (PCOS) -nejčastější gynekologické endokrinologické onemocnění postihující 5-8 % žen (Cibula, 2002, s. 173-5).

Akné se však vyskytuje i u jiných skupin žen. Dle Heathera nějakou formu akné uvádí až 100 % adolescentních dívek. U dospělých žen se akné vyskytuje v 5-12 %. (Heather, 2010, s. 69).

Výskyt akné nelze podceňovat. Jeho psychologický dopad na postižené je výrazný - ve studiích je srovnáván s nemocemi jako je arthritida, bolesti zad, diabetes, astma a epilepsie (Mallon, 1999).

### **3.1.2 Mechanismus účinku COC**

Je známo, že estrogény snižují produkci kožního mazu. Mohou působit přímou opozicí androgenů na mazové žlázy nebo celkově prostřednictvím negativní zpětné vazby na úrovni hypofýzy/hypothalamus. Snížení sekrece luteinizačního (LH ) a folikulo stimulujícího (FSH) hormonu vede ke snížené sekreci androgenů ováriem. Dále se může uplatnit vliv estrogenu na sex hormone binding globulin (SHBG). Zvýšení jeho hladiny při podávání estrogenů vede k poklesu volné, tedy biologicky dostupné, frakce androgenů.

Jak Heather uvádí, estrogení účinek může být dále modifikován gestagenem přítomným v COC. Neutrální efekt vykazují gestageny s reziduální androgení aktivitou (norgestimát, gestoden, desogestrel). Potencovat účinek mohou gestageny s antiandrogení aktivitou (cyproteron acetát, chlormadinon acetát, dienogest, drospirenon) (Heather, 2010, s.70-1).

### **3.1.3 Využití COC v terapii -možnosti**

Systematický přehled prací v Cochranově databázi z r. 2009 prokázal, že COC ve srovnání s placebem snižuje výskyt kožních lézí, snižuje závažnost akné a zlepšuje sebehodnocení pacientkami. Zlepšení u COC se pohybovalo mezi 40-60 % ve srovnání se 30 % u placeba. Jednoznačná převaha určitého typu preparátu z hlediska efektu na akné nebyla prokázána, ale zdá se, že výraznější je efekt cyproteron acetátu a chlormadinon acetátu (Arowojolu et al., 2009).

Prováděné klinické studie prokázaly účinnost COC v léčbě akné. Tato metoda je preferována zejména tam, kde je zároveň požadován antikoncepční efekt.

## **3.2 DYSMENORRHOEA**

Bolestivé menstruační krvácení.

### **3.2.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu**

Podle Kučery jako dysmenorrhoeu označujeme bolestivé menstruační krvácení, které může vést až k pracovní neschopnosti nebo nutnosti hospitalizace. Rozlišujeme primární a sekundární dysmenorrhoeu. Primární dysmenorrhoea se objevuje do 2 let od menarché bez zjevné příčiny, sekundární dysmenorrhoea se může objevit kdykoliv během života a může být příznakem jiného onemocnění, (nejčastěji endometriózy (Kučera, 2008, s. 42-49).

Primární dysmenorrhoea se vyskytuje u 50-90 % mladých žen a u 5-10 % z nich může být příčinou opakované pracovní neschopnosti (Cibula 2002, s. 217, Fait, 2009, s. 117).

### **3.2.2 Mechanismus účinku COC**

Při menstruaci se zvýšeně uvolňují prostaglandiny a to vede ke zvýšení kontraktility myometria, které je vnímáno bolestivě. (Lundstrom a Green, 1978).

Několik studií prokázalo, že užívání COC vede k poklesu syntézy prostaglandinů, a tím k redukci kontraktility děložní svaloviny (Hauksson et al. 1989). Zlepšení dysmenorrhoey po nasazení COC lze očekávat u 70-80% postižených žen (Milson et al., 1990).

### **3.2.3 Využití COC v terapii**

U žen trpících bolestivým menstruačním krvácením je nutno nejprve vyloučit organickou příčinu potíží (endometrióza, myom, pánevní zánět, atd) a teprve poté je možné využít přípravky COC k léčbě. Výběr preparátu není omezen, efekt byl prokázán i u nízkodávkovaných preparátů (Winkler et al., 2004).

Vessey z Velké Británie referuje v souvislosti s dysmenorrhoeou jen 26 hospitalizací na 100 000 žen za rok u uživatelů antikoncepce, ve srovnání s 50 hospitalizacemi u neuvivatelů. Využití COC v terapii dysmenorrhoeu je vysoce efektivní postup. (Vessey et al., 1996).

### **3.3 OVARIÁLNÍ CYSTY**

Ovariální cysty jsou běžným onemocněním žen ve fertilním věku.

#### **3.3.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu**

Dle MacKenna jejich přesnou prevalenci nelze určit, protože většina z nich je funkční a v průběhu několika měsíců mohou spontánně zmizet aniž by vyvolaly jakékoliv potíže. Menší počet žen má natolik výrazné symptomy, že je nutné operační řešení (MacKenna, 2000, s. 2567).

#### **3.3.2 Mechanismus účinku COC**

Vzhledem k tomu, že COC blokuje ovulaci, lze teoreticky předpokládat, že výskyt funkčních folikulárních a korpusluteálních cyst bude snížen. Pro COC s vyšší dávkou EE nad 35 $\mu$ g byla tato skutečnost prokázána. Preparáty s nižší dávkou EE nemusí být spolehlivě účinné (ESHRE Capri Workshop. Group 2001).

#### **3.3.3 Využití COC v terapii**

Většina funkčních ovariálních cyst nevyžaduje léčebný zásah a spontánně regreduje v průběhu několika cyklů. Ostatní si naopak vyžadují operační řešení a histologickou verifikaci. Pro terapii těchto aktuálně přítomných cyst není nutné

COC využívat. Vhodné je zvážit nasazení COC v prevenci vzniku nových cyst, zejména po operačním řešení (MacKenna, 2000, s. 2567).

### **3.4 MENORRHAGIE, SEKUNDÁRNÍ ANEMIE**

Za menorrhagii (silné menstruační krvácení) označuje Cibula krvácení se ztrátou větší než 80 ml krve během jednoho cyklu (Cibula, 2002, s. 122).

#### **3.4.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu**

Hallberg uvádí, že postižených je 10 % žen a s věkem riziko postižení i nutnosti operačního řešení problému (kyretáž, hysterectomie) stoupá (Hallberg, 1966).

Důsledkem menorrhagie je značný dyskomfort ženy při menstruaci, sekundární sideropenická anemie, vyčerpanost, snížená výkonnost, dušnost a v konečném důsledku může dojít k poklesu celkové odolnosti organismu k infekcím (Kordač et al.1988, s.179).

Podkladem metrorrhagie mohou být hormonální či organické změny nebo poruchy krevní srážlivosti.

#### **3.4.2 Mechanismus účinku COC**

Po nasazení COC dochází ke snížení endometria, čímž je redukována krevní ztráta. Potencovat tento efekt lze užíváním COC v tzv. dlouhých cyklech (delší než „běžných“ 21-28 dnů) – tím dochází k redukci počtu menstruací během roku.

Davis srovnával účinek placebo a COC . Ve skupině s placebem byl zaznamenán pokles krvácení u 45% žen, zatímco ve skupině s účinnou látkou v 87 % žen (Davis, 2000).

### 3.4.3 Využití COC v terapii

Po nasazení COC může být krevní ztráta redukována průměrně o 50%. U preparátů s vysokou hormonální dávkou (50 $\mu$ g ethinylestradiolu) byl pokles intenzity krvácení vyšší (až 69%) než u preparátů s nižší dávkou (44%) (The ESHRE Capri Workshop Group, 2005, s. 515). Pokud byly v dávkování COC navíc využity dlouhé cykly, došlo k dalšímu poklesu krvácení z 53 dnů u konvenčního dávkování na 35 dnů u dávkování prodlouženého (Anderson a Hait, 2003).

Tento režim je podle Sulaka dobře akceptován i přesto, že se častěji vyskytuje nepravidelné krvácení z průniku. Po dobu 1,6 roku v něm pokračovalo 67 % žen zejména proto, že hodnotily jako přídatný pozitivní efekt menší výskyt premenstruačního syndromu (45 %), dysmenorrhoe (36 %) a menstruačních bolestí hlavy (39 %) (Sulak et al, 2004).

Po vyloučení organické příčiny potíží lze považovat nasazení COC za vysoce efektivní terapeutický postup.

## 3.5 MYOMY

Jako děložní myomy jsou definované benigní (nezhoubné) nádory vyrůstající z děložní stěny, která je tvořena hladkou svalovinou. Jedná se svalové uzly tuhé konzistence, dosahující velikosti 1 cm a více. Nález, který je menší než 1 cm, není klinicky významný a je obtížně prokazatelný. Myomy nalézáme buď osamocené, nebo vícečetné a postihují cca 30-40 % žen v reprodukčním období (www.myomy.cz) [cit. 2012-04-10].



### **3.5.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu**

Děložní leiomyom je mezenchymový nádor. Patří k nejčastějším benigním nádorům ženského pohlavního ústrojí. V diagnostice se dnes na vedoucím místě uplatňuje ultrasonografie.

Holub udává, že výskyt děložních myomů stoupá s věkem v průběhu reprodukčního období. V období menopauzy výskyt klesá. Ve tkáni prokazujeme estrogenní i progesteronové receptory, což dokazuje, že se jedná o hormonálně závislý nádor.

Mezi rizikové faktory pro vznik myomů řadíme věk, nástup menarche před 10. rokem života, pozitivní rodinnou anamnézu, etnický původ (u afroamerických žen je téměř trojnásobný výskyt nálezu myomu než u bělošek), vyšší hmotnost a některé další méně významné faktory (Holub, 2009, str.13) .

Ačkoliv jsou myomy benigní, vede jejich přítomnost často k významným potížím (silné menstruační krvácení, bolesti, dysmenorrhoea, problémy s vyprazdňováním) a v důsledku toho je nutné řešení. Zlatým standardem je stále řešení operační, při kterém však často dojde k hysterectomii, a tím jsou zmařeny reprodukční plány postižené ženy (Rob, Martan, Citterbart et al., 2008, str.199).

Proto se stále hledají alternativní metody k radikálnímu operačnímu řešení (Sabry, 2012).

### **3.5.2 Mechanismus účinku COC**

Vzhledem k přítomnosti steroidních receptorů v myomech by se dal účinek COC predikovat. Nicméně efekt na jejich velikost nebo jednoznačný průkaz poklesu incidence není (The ESHRE Capri Workshp Group , 2005, s. 520).

### **3.5.3 Využití COC v terapii**

S dobrým efektem se dá COC využít u sekundárních příznaků myxomatózy, jako je dysmenorrhoea a metrorrhagia ( viz. kapitola 3.2 a 3.4)

## **3.6 ENDOMETRIÓZA**

Kučera uvádí: „Endometrióza je onemocnění obvykle definované jako přítomnost endometriálních žláz a stromatu mimo jejich obvyklou lokalizaci v děložní dutině. Vyskytuje se typicky na peritoneu, ovariu nebo v rektovaginálním septu.“ (Kučera, 2008, s.16).

### **3.6.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu**

Vzniká pravděpodobně patologickou implantací částec endometria, které se dostávají do dutiny břišní regurgitovanou menstruační krví (Kučera 2008, s.23-5).

Jde o závažné onemocnění postihující 6-10 % běžné populace žen. Může se manifestovat v nejrůznějším věku různými příznaky. Mezi nejčastější patří pelvalgie, dyspareunie, dysmenorrhoea a neplodnost. Potíže jsou nejčastěji chronické, často celoživotní a mohou významným způsobem snižovat kvalitu života postižené ženy. Základním požadavkem na léčbu je úleva od potíží (dyspareunie, pelvalgie), prevence recidivy onemocnění a zachování plodnosti (Buletti, 2010).

### **3.6.2 Mechanismus účinku COC**

Gestagenní složka COC se může podílet na prevenci implantace a růstu regurgitovaných částec endometria inhibicí exprese metaloproteináz a inhibicí angiogeneze. Vykazuje také antiinflamatorní efekt a může redukovat imunitní odpověď organismu (The ESHRE Capri Workshp Group , 2005, s. 516).

Meresman ve studii z roku 2002 prokazuje regulaci apoptózy endometria prostřednictvím působení steroidních hormonů na expresi několika regulačních genů (Meresman, et al., 2002). Třicetidenní expozice COC vedla in vitro ke zvýšení buněčné apoptózy a snížení proliferace.

Navození anovulace, decidualizace endometria, amenorrhoe a rovnovážného estrogen-gestagenní prostředí může rovněž přispět ke zvýšení terapeutického efektu COC (The ESHRE Capri Workshp Group , 2005, s. 516).

### 3.6.3 Využití COC v terapii

Léčebné přístupy jsou, dle Kučery, v zásadě dva – operační a medikamentózní. Přes veškerou snahu je procento recidiv velmi vysoké a při léčbě se často musí uplatňovat kombinovaný - operační i medikamentózní přístup. Medikamentózní terapie je cytosupresivní a chirurgická léčba je cytoredukční (Kučera, 2008, s.18).

Po vysazení medikamentózní terapie jsou relapsy onemocnění časně (30-70 % do 2 let) (Kučera, 2008, s.18). Terapie musí být často dlouhodobá a musí být nejen dobře tolerovaná, ale také cenově dostupná (Vercellini et al., 2003).

Ve srovnání s jinými typy léčby je COC dobře tolerovaná, má minimální vedlejší negativní metabolické účinky, je levná, a proto optimální pro dlouhodobé užívání (Moore et al., 2003).

Kučera uvádí, že tam, kde není snášeno cyklické podávání COC, je možné využít prodloužené dávkovací systémy nebo kontinuální podávání. V léčbě se s výhodou využívají preparáty s obsahem ethinylestradiolu 20 $\mu$ g a méně. Za optimální je považován gestagen dominantní preparát.

V poslední době je z gestagenů favorizován dienogest pro jeho antiestrogenní efekt a silný atrofizační účinek na endometrium. Není vhodné využití sekvenčních preparátů (Kučera, 2008, s. 87-89).

Vzhledem k výše uvedeným vlastnostem je terapie COC u endometriózy považována Royal College of Obstetricians and Gynaecologists za metodu volby a za jedinou bezpečnou a ekonomickou alternativu operační léčby (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2000).

## **3.7 PREMENSTRUAČNÍ SYNDROM**

Jak Novotná uvádí, premenstruační syndrom (PMS) je nejčastěji definován jako výskyt různých somatických a psychických potíží v luteální fázi cyklu, které mají negativní dopad na kvalitu života postižené ženy, interferují s jejími běžnými aktivitami nebo negativně ovlivňují její interpersonální vztahy a vymizí s nástupem menstruace (Novotná, 2006 s. 46).

### **3.7.1 Stanovení diagnózy a četnost výskytu**

Určité potíže ve vazbě na menstruační cyklus popisuje 80-90% žen ve fertilním věku, 20-30% z nich má potíže tak výrazné, že vyhledá lékařskou pomoc.

Mezi nejčastější příznaky patří napětí a bolest prsů (70 %), zvýšená plynatost a pocit otoků (60 %). Méně často se objevují bolesti hlavy a další nejrozmanitější somatické potíže. Běžně se také vyskytují potíže psychické, jako rozladěnost, podrážděnost a úzkost. Výrazné psychické potíže, jako deprese, zmatení, pocit vyžděnění apod. se objevují jen u 3-5 % pacientek a mohou si vyžadovat psychiatrickou léčbu (The ESHRE Capri Workshp Group , 2005, s. 517).

### **3.7.2 Mechanismus účinku COC**

PMS se vyskytuje zejména ve vazbě na ovulační cykly. S věkem se tíže potíží může zhoršovat. V těhotenství, při kojení, u sekundární amenorrhoe, jiné etiologie a po menopauze PMS vymizí. Bez znalosti přesného mechanismu účinku se proto v léčbě PMS využívá COC, která vede k anovulaci, po desítky let. Pravdou však je, že u některých žen se PMS objeví až/nebo i po nasazení COC (Moos, 1968).

### **3.7.3 Využití COC v terapii**

Starší studie věnující se porovnání jednotlivých preparátů v léčbě PMS nevykazovaly mezi nimi žádné výrazné rozdíly. Dobrý terapeutický efekt lze očekávat až u 60 % pacientek (The ESHRE Capri Workshp Group , 2005, s. 517).

V poslední době je zvýšená pozornost věnována přípravkům obsahujícím gestagen drospirenon s antimineralkortikoidním efektem a přípravkům se zkrácenou dobou pauzy v užívání (formule 24+4). Ve studii ve srovnání s placebem vykazovaly přípravky s drospirenonem statisticky významně nižší výskyt příznaků v luteální fázi (Freeman et al., 2001).

Svojanovská doporučuje COC s drospirenonem jako metodu 1. volby a u pacientek s jiným typem antikoncepce doporučuje změnu na tento preparát (Svojanovská, 2010).

## 4 MOŽNÉ KOMPLIKACE LÉČBY A JEJICH ŘEŠENÍ

### 4.1 Kardiovaskulární rizika kombinované hormonální antikoncepce

Nejzávažnější komplikací užívání COC je trombembolická nemoc (TEN). Relativní riziko (RR) vzniku TEN je 3-4. Uživatelky COC tedy mají 3-4 zvýšené riziko TEN ve srovnání s neuživatelkami. Pouze 1-2 % trombembolických příhod však končí fatálně.

U zdravých uživatelek nejsme schopni detekovat aktuální riziko TEN. Cibula uvádí, že jsou však známy rizikové situace pro zdravé nerizikové uživatelky (imobilizace, operace, dehydratace, cestování- viz příloha 5). Stejně jsou identifikovatelné rizikové uživatelky, které mají COC kontraindikovánu nebo by ji měly dostat jen s největší rozvahou. Seznam absolutních a relativní kontraindikaci COC uvádí příloha 6 (Cibula, 2002, s. 220-4)

Několik studií prokázalo také mírně zvýšené riziko infarktu myokardu s RR 2-3,21. Vzhledem k malému počtu infarktů u mladých žen je riziko uživatelk COC do 35 let prakticky nezvýšeno.

Dle Cibuly je mírně zvýšené také riziko ischemické cévní mozkové příhody s RR 0,89-2,99.

Výrazně se toto riziko zvyšuje u žen s arteriální hypertenzí (RR 7,2) a kuřáček (RR 10,7) (Cibula, 2002, s. 220-4).

## 4.2 Nezávažné nežádoucí vedlejší účinky COC

Užívání COC může být spojeno také s výskytem méně závažných nežádoucích účinků, které neohrožují život ani zdraví uživatelky, ale mohou být obtěžující a limitující pro pokračování v léčbě. Dle Cibuly se nejčastěji se vyskytují nevolnosti, nepravidelné krvácení, napětí v prsou, změny nálad, deprese, snížení libida, přírůstek hmotnosti nebo bolesti hlavy (Cibula , 2002, s. 218)

## 4.3 Zásady bezpečné preskripce

Všichni autoři zabývající se danou problematikou se shodují, že základem předcházení komplikacím je velmi důsledná identifikace rizikových uživatelek na základě pečlivé rodinné a osobní anamnézy, dodržování kontraindikací pro užívání COC a správné užívání COC (vysazení před operací, při imobilizaci, dodržování správné hydratace a pohybové aktivity během cest).

K nejvýznamnější rizikovým faktorům pro rozvoj kardiovaskulárních komplikací při užívání COC patří kouření, obezita, vysoký krevní tlak a věk nad 35 let. Proto musí být součástí vyšetření před nasazením COC měření krevního tlaku (a jeho následné kontroly jedenkrát ročně), stanovení hmotnosti pacientky a dotaz na kuřáctví. Přítomnost 2 rizikových faktorů vytváří kontraindikaci nasazení COC.

Kontraindikací je také anamnéza estrogen dependentních nádorů, trombózy či embolie, diagnóza trombofilie , akutní jaterní onemocnění a neléčená hypertenze.

Existuje ještě řada tzv. relativních kontraindikací (zvyšují rizika v závislosti na konkrétní uživatelce a posuzují se individuálně) ( viz. Příloha 6 a 7).

## DISKUZE

Při zpracovávání této přehledové práce jsem zjistila, že vývoj a výzkum v oblasti kombinované hormonální antikoncepce, který byl akcelerován v roce 1960 uvedením prvního přípravku pro antikoncepční užití na trh, pokračuje nepřetržitě dále.

V posledních desetiletích je orientován zejména na bezpečnost a spokojenost uživatelky tak, aby byl pro ni zajištěn maximální uživatelský komfort.

Snaha zvýšit bezpečnost COC je patrná především v trendech ke snižování dávek hormonů v preparátech a ve změnách složení (přirozený estrogen a různé nové typy gestagenů).

Výsledky výzkumu jsou hodnoceny v řadě studií a na základě jejich výsledků jsou měněny doporučené postupy.

Nejmodernější trendy v oblasti hormonální antikoncepce neznámají jen využívání preparátů s novým složením a využití nových aplikačních forem, ale především přístup zaměřený na bezpečnost antikoncepce a spokojenost uživatelky.

Z této přehledové práce vyplývá jednoznačný benefit z možnosti využívat COC v terapii řady gynekologických onemocnění a stavů.

Z prostudované literatury jednoznačně vyplývá, že při zachování doporučených postupů stran preskripce COC se jedná o jedinečnou terapeutickou možnost při léčbě řady gynekologických onemocnění.



## ZÁVĚR

Předkládaná bakalářská práce pojednává o možnostech využití hormonální antikoncepce v terapeutických indikacích. Cílem bylo shromáždit a prostudovat co možná nejvíce literárních zdrojů a na jejich základě vytvořit přehledovou studii. Na počátku jsem si stanovila problém, který byl formulován otázkou: „*Jaké jsou podrobnější aktuální informace o kombinované hormonální antikoncepci (COC) a možnosti jejího využití?*“ K zodpovězení na výše uvedenou otázku bylo nutno stanovit cíle, které po zpracování vedou k odpovědi. Cíle byly stanoveny celkem 4 a jsou součástí bakalářské práce.

První cíl je zaměřen na poznatky o historii hormonální antikoncepce. Z toho vyplývá, že již v dobách pravěku byl zaznamenán určitý pokus člověka o určitý způsob kontroly plodnosti. S vývojem lidstva se i způsoby regulace plodnosti vyvíjely, až dospěly k výzkumným činnostem v oblasti hormonální antikoncepce. Ty mají za následek dnešní mnohospektré využití hormonální antikoncepce.

V druhém cíli jsou předloženy poznatky o významu antikoncepce pro současnou ženu a možnosti jejího terapeutického využití. V této oblasti jsou uvedeny nejen benefity v možnostech plánování těhotenství a regulace počtu potomků, ale jak autoři uvádí, i v neantikoncepčním efektu. To vede k možnosti terapeutického využití těchto preparátů.

Třetí cíl dokládá poznatky o léčebném využití kombinované hormonální antikoncepce. Rešerší dostupné literatury se mi podařilo zjistit, že velká část nejčastějších gynekologických onemocnění je hormonálně závislá a tudíž do určité míry hormonálně ovlivnitelná. Jedná se především o projev hyperandrogenémie – akné, silné menstruační krvácení, dysmenorrhoeu, benigní nádory dělohy – myomy i ovariální cysty, endometriózu a premenstruační syndrom. Jde o onemocnění, ač život většinou neohrožující, ale přesto svými projevy značně zhoršující kvalitu života. Navíc dřívější způsoby terapie těchto stavů (nebo absence léčby) byly ekonomicky náročnější než v současnosti doporučovaná terapie s využitím COC.

Ve čtvrtém cíli předkládám poznatky o možných komplikacích léčby a jejím řešení. Z literatury je však známo, že užívání COC může mít také závažné i méně závažné nežádoucí vedlejší účinky. Závažné vedlejší nežádoucí účinky mohou ohrožovat zdraví a v krajním případě i život léčené ženy. Jedná se především trombembolickou nemoc, infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu. K dnešnímu dni byly identifikovány jak rizikové ženy, které by neměly COC v žádné indikaci užívat, nebo by je měly brát jen s velkou obezřetností ( tzv. absolutní a relativní kontraindikace), tak rizikové situace, které mohou znamenat riziko i u zdravých žen. Znalost těchto rizikových faktorů je nezbytnou podmínkou bezpečné terapie COC v jakékoliv indikaci a jejich přehled je součástí práce (viz přílohy 5-7). Pro minimalizaci těchto rizik je nutné také dodržovat zásady poradenství před a po nasazení COC. I této problematice je věnována samostatná kapitola.

## LITERATURA A PRAMENY

1. Česká republika. Zpráva o stavu populace a rozvoje České republiky. In: *www.mpsv.cz*. 2007. Dostupné z: [www.mpsv.cz/cs/1214](http://www.mpsv.cz/cs/1214)
2. ANDERSON, F.D a Howard HAIT. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception*. 2003, roč. 68, č. 2, s. 89-96. ISSN 00107824. DOI:/10.1016/S0010-7824(03)00141-0. Dostupné z: [www.humupd.oxfordjournals.org](http://www.humupd.oxfordjournals.org)
3. AROWOJOLU, Ayodele O, Maria F GALLO, Lauren M LOPEZ, David A GRIMES a Sarah E GARNER. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004, č. 9. DOI: 10.1002/14651858. Dostupné z: [www.humupd.oxfordjournals.org](http://www.humupd.oxfordjournals.org)
4. BAIRD, David T. Overview of advances in contraception. *British Medical Bulletin*. 2000, č. 56, s.704-716. Dostupné z: [www.humupd.oxfordjournal.org](http://www.humupd.oxfordjournal.org)
5. BAIRD, Dugald. A fifth freedom. *British medical journal*. 1965, č. 1, s. 1141-1148.
6. BULLETTI, C., ME COCCIA a S. BATTISTONI ET. AL. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010, č. 27, s. 441-7.
7. CIBULA, David, Milan R HENZL a Jaroslav ŽIVNÝ. *Základy gynekologické endokrinologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2002, 340 s. ISBN 80-247-0236-3.
8. ČEPICKÝ, P. Hormonální antikoncepce: Perimenopauza a postmenopauza. *Moderní gynekologie a porodnictví*. 2004, č. 13. ISSN 1211-1058.
9. DAVIS, A, A GODWIN, J LIPPMAN, W OLSON a M KAFRISSEN. Triphasic norgestimate/ethinylestradiol oral contraceptive for the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstetrics and Gynecology*. 2000, roč. 95, č. 6, 96,913-920. DOI: /10.1016/S0029-7844(00)00779-1. Dostupné z: [www.humupb.oxfordjournal.org](http://www.humupb.oxfordjournal.org)
10. ESHRE, Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Human Reproduction* [online]. 2001, č. 7 [cit. 25.04.2012]. Dostupné z: [www.ncbi.nih.gov/pubmed/11425842](http://www.ncbi.nih.gov/pubmed/11425842)
11. FAIT, T. [Predictors of combined hormone contraception choice between Czech and Slovak women]. *Česká gynekologie: Časopis České gynekologické a porodnické společnosti*. 2011, roč. 76, č. 3, s.190-3.
12. FAIT, Tomáš. *Antikoncepce: průvodce ošetřujícího lékaře*. Praha: Maxdorf, 2008, 103 s. Farmakoterapie pro praxi, sv. 34. ISBN 978-807-3451-721.

13. FAIT, Tomáš, Vladimír DVORŽÁK a Aleš SKŘIVÁNEK. *Almanach ambulantní gynekologie*. Praha:Maxdorf, 2009, 284 s. ISBN 978-807-3451-912.
  
14. FREEMAN, Ellen W., Robin KROLL, Andrea RAPKIN, Teri PEARLSTEIN, Candace BROWN, KellyPARSEY, Paul ZHANG, Harji PATEL, Marie FOEGH. Evaluation of a Unique Oral Contraceptive in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*. 2001, roč. 6, č. 10, 561-569. DOI: 10.1089/15246090152543148. Dostupné z: [www.humupd.oxfordjournal.org](http://www.humupd.oxfordjournal.org)
  
15. GRIMES, DA, LB JONES, LM LOPEZ a KF SCHULZ. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2011, č. 9 [cit. 25.04.2012]. Dostupné z: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901701](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901701)
  
16. HALLBERG, Leif, Ann-Marie HÖGDAHL, Lennart NILSSON a Göran RYBO. Menstrual Blood Loss? A Population Study: Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1966, roč. 45, č. 3, s. 25-56. DOI: 10.3109/00016346609158455. Dostupné z: [www.humupd.oxfordjournal.org](http://www.humupd.oxfordjournal.org)
  
17. HAUSSON, A., P. EKSTRÖM, E. JUCHNICKA, T. LAUDANSKI, M. ÅKERLUND a Docent MATS ÅKERLUND. The Influence of a Combined Oral Contraceptive on Uterine Activity and Reactivity to Agonists in Primary Dysmenorrhea. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1989, roč. 68, č.1, s. 31-34. DOI: 10.3109/00016348909087685. Dostupné z: [www.humupd.oxfordjournal.org](http://www.humupd.oxfordjournal.org)
  
18. HEATHER, L Salvaggio. Examining the use of oral contraceptives in the management of acne. *International Journal of Women's Health* [online]. 2010, č. 2, s. 69-76 [cit. 20.04.2012]. Dostupné z: [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com)
  
19. KUČERA, Eduard. *Endometrióza: průvodce ošetřujícího lékaře*. Praha: Maxdorf, c2008, 172 s. Farmakoterapie pro praxi. ISBN 978-80-7345-144-8.
  
20. LANES, SF, B BIRMANN, AM WALKER a S SINGER. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 1992, č. 3, s. 956-61 [cit. 25.04.2012]. Dostupné z: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1550172](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1550172)
  
21. LEE, Ronald. The Demographic Transition: Three Centuries of Fundamental Change. *Journal of Economic Perspectives*. 2003, roč. 17, č. 4, s. 167-190. DOI: 10.1257/089533003772034943. Dostupné z: [www.humupd.oxfordjournals.org](http://www.humupd.oxfordjournals.org)

22. LUNDSTRÖM, V. a K. GRÉEN. Endogenous levels of prostaglandin F2alpha and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1978, roč. 6, č. 130, s. 640-6. Dostupné z: [www.humupd.oxfordjournals.org](http://www.humupd.oxfordjournals.org)
23. MACKENNA, Antonio. Clinical management of functional ovarian cyst: a prospective and randomized study. *Human Reproduction.* 2000, roč. 15, č. 12, s. 2567-69.
24. MACKENNA, Antonio. Birth Control Timeline. *BirtControl History* [online]. 2003, č. 1, 2004 [cit.24.04.2012]. Dostupné z: [www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=52188](http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=52188)
25. MALLON, NEWTON, KLASSEN, STEWART-BROWN, RYAN a FINLAY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *British Journal of Dermatology.* 1999, roč. 140, č. 4, s. 672-676. ISSN 0007-0963. DOI:10.1046/j.1365-2133.1999.02768.x. Dostupné z: [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com)
26. MERESMAN, G. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertility and Sterility.* 2002, roč. 77, č. 6, s.1141-1147. DOI: /10.1016/S0015-0282(02)03099-6.
27. MILSOM, Ian, Gunilla SUNDELL a Björn ANDERSCH. The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. *Contraception.* 1990, roč. 42, č. 5, s.497-506. DOI: 10.1016/0010-7824(90)90078-A.
28. MOOS, Rudolf H. Psychological Aspects of Oral Contraceptives. *Arch Gen Psychiatry.* 1968, roč. 19, č. 1, s. 87-94.
29. NOVOTNÁ, Martina a Ivan HUVAR. Premenstruační syndrom. *Causa subita: časopis pro lékaře v praxi.* 2006, roč. 9, č. 2, s. 46-49.
30. PINCUS, G RODRIGUEZ I., J ROCK, CR GARCIA, E RICEWRAY, M PANIAGUA a I RODRIGUEZ. Fertility control with oral medication. *Am J Obstet Gynecol.* 1958, roč. 75, č. 6, s. 1333-46.
31. PINCUS, G, CR GARCIA, J ROCK, M PANIAGUA, A PENDLETON, F LARAQUE, R NICOLAS, R BORNÓ a V PEAN. Effectiveness of an oral contraceptive; effects of a progestin-estrogen combination upon fertility, menstrual phenomena, and health. *Science.* 1959, č. 130, s. 81-3.
32. PINCUS, Gregory a MC. CHANG. The effects of progesterone and related compounds on ovulation and early development in the rabbit. *Acta Physiol Lat Am.* 1953, roč. 3, 2-3, s. 177-83.

33. ROB, Lukáš, Alois MARTAN a Karel CITTERBART. ET AL. Gynekologie. 2.vydání, doplněné a přepracované. Praha: Galén, 2008. ISBN 978-80-7262-501-7.
34. SABRY, M. a A. AL-HENDY. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol int.*[online]. 16.02.2012, č. 2, s. 1 [cit. 16.04.2012]. Dostupné z: [www.ncbi.nlm.nih/pubmed/22518167](http://www.ncbi.nlm.nih/pubmed/22518167)
35. SELEROVÁ, Marie a Miroslav KOBSA. Akné. *Causa subita: časopis pro lékaře v praxi*. 2006, roč. 9, č.2, s. 50-51.
36. SVOJANOVSKÁ, Kateřina. [The efficiency of oral contraception containing drospirenone in treating symptoms of premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder in gynecology practice]. *Česká gynekologie* [online]. 2010, roč. 75, č. 5, s. 474-80 [cit. 25.04.2012]. Dostupné z:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
37. THE ESHRE, CAPRI Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Human Reproduction Update* [online]. 2005-08-02, roč. 11, č. 5, s. 513-525 [cit.24.04.2012]. ISSN 1355-4786. DOI: 10.1093/humupd/dmi019. Dostupné z:<http://humupd.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/humupd/dmi019>
38. UNZEITIG, V. Aktivita hormonů a jejich vliv na organismus. *Moderní gynekologie a porodnictví*.2004, č. 13. ISSN 1211-1058.
39. VERCELLINI, P. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertility and Sterility*. 2003, roč. 80, č.3, s. 560-563. DOI: 10.1016/S0015-0282(03)00794-5.
40. VESSEY M, PAINTER R AND MANT J (1996) Oral contraception and other factors in relation to hospital referral for menstrual problems without known underlying cause. Findings in a large cohort study. *Br j Fam Plann* 22, 166-169.
41. WINKLER, U.H., H. FERGUSON a J.A.P.A. MULDER. Cycle control quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol. *Contraception*. 2004, roč. 69, č. 6, s. 469-476. DOI: 10.1016/j.contraception.2003.12.017
42. MÁRA, Michal. Co jsou děložní myomy. *Děložní myomy, indikace, léčba, gynekologická endoskopie* [online]. 2010 [cit. 10.04.2012]. Dostupné z: <http://cs.www.myomy.cz/>

## **SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK**

**COC** - kombinovaná hormonální antikoncepce

**FSH** - folikulostimulační hormon

**LH** - luteinizační hormon

**PCOS** - polycystic Ovarian Syndrome – syndrom polycystických ovarií

**PMS** - premenstruační syndrom

**RR** - relativní riziko

**TEN** - tromboembolická nemoc

**FDA** - food and drug administrativ

**GnRh** - gonadotropin – releasing hormon

**EE** - ethinylestradiol

**SHBG** - sex hormone binding globulin – sexuální hormony vázající globulin

# **SEZNAM PŘÍLOH**

**Příloha 1** Historie antikoncepce

**Příloha 2** Akné před a po léčbě

**Příloha 3** Uterus myomatosus

**Příloha 4** Endometrióza

**Příloha 5** Rizikové situace pro zdravé a nerizikové uživatelky COC

**Příloha 6** Absolutní kontraindikace COC

**Příloha 7** Relativní kontraindikace COC



## PŘÍLOHA 1 HISTORIE ANTIKONCEPCE

Pravěká jeskynní malba s „prvním prezervativem“



Egyptský papyru 1 850 l.př.n.l. s popisem antikoncepčních metod



Starověká mince s vyobrazením rostliny Mužák s antikoncepčními účinky –  
starověký „vývozní“ artikl



Středověké antikoncepční metody



Osoby podílející se na výzkumu a propagaci hormonální antikoncepce  
V pořadí Margaret Sangerová, Catherina McCormick, Gregory Pincus, M.C. Chang,  
John Rock



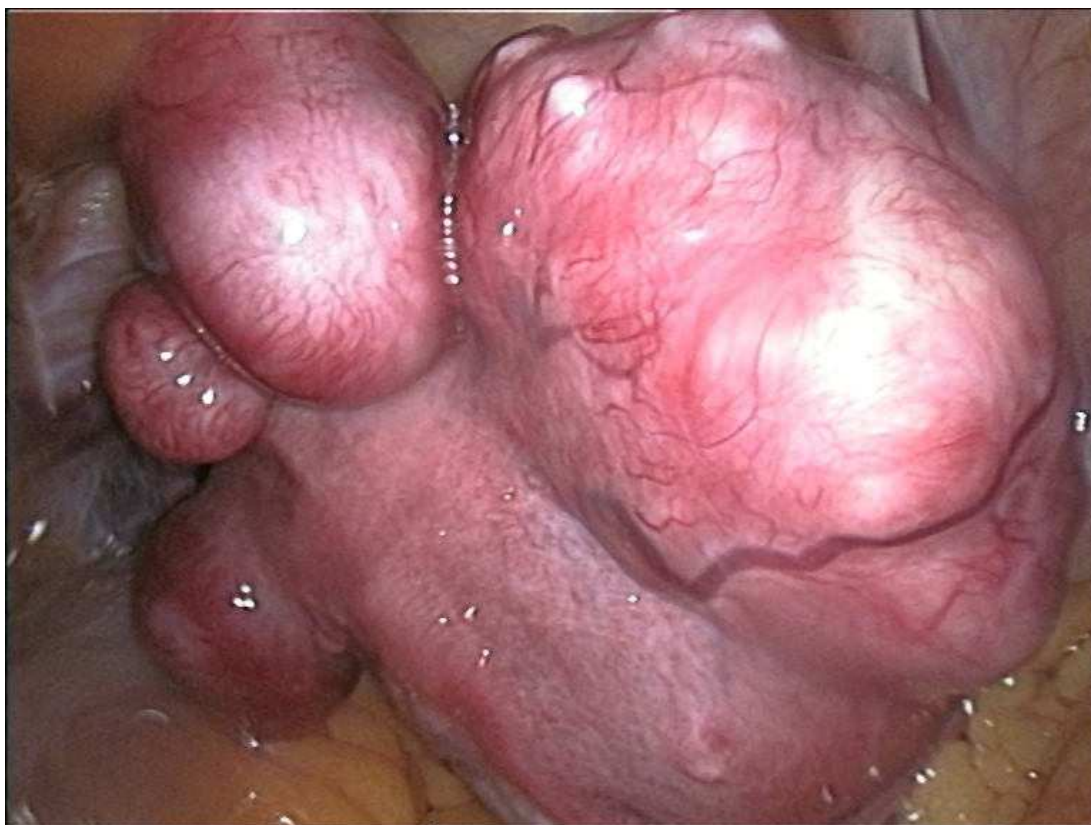
## PŘÍLOHA 2 AKNÉ PŘED A PO LÉČBĚ



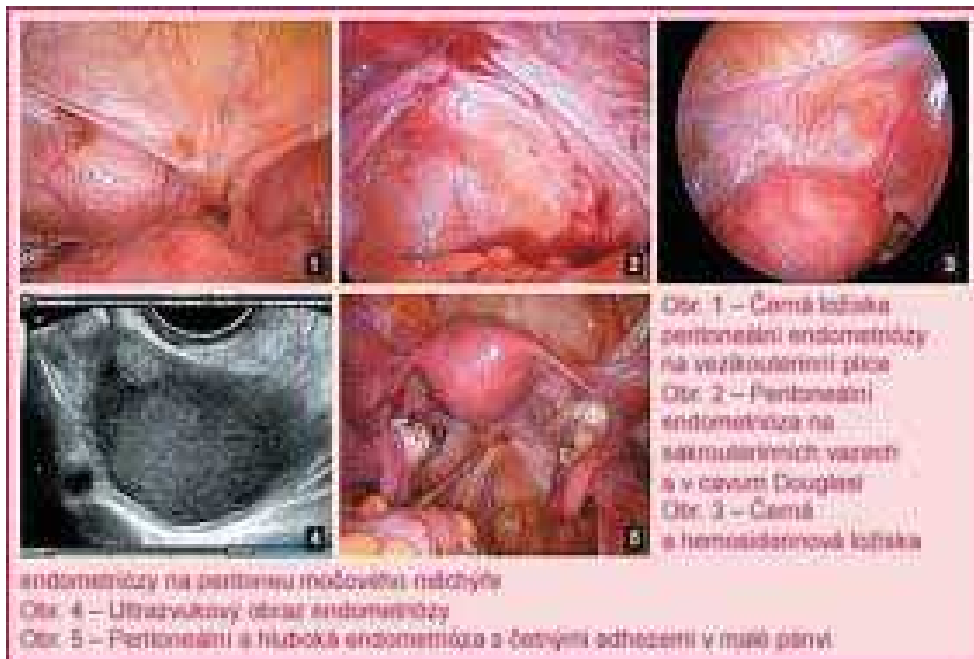
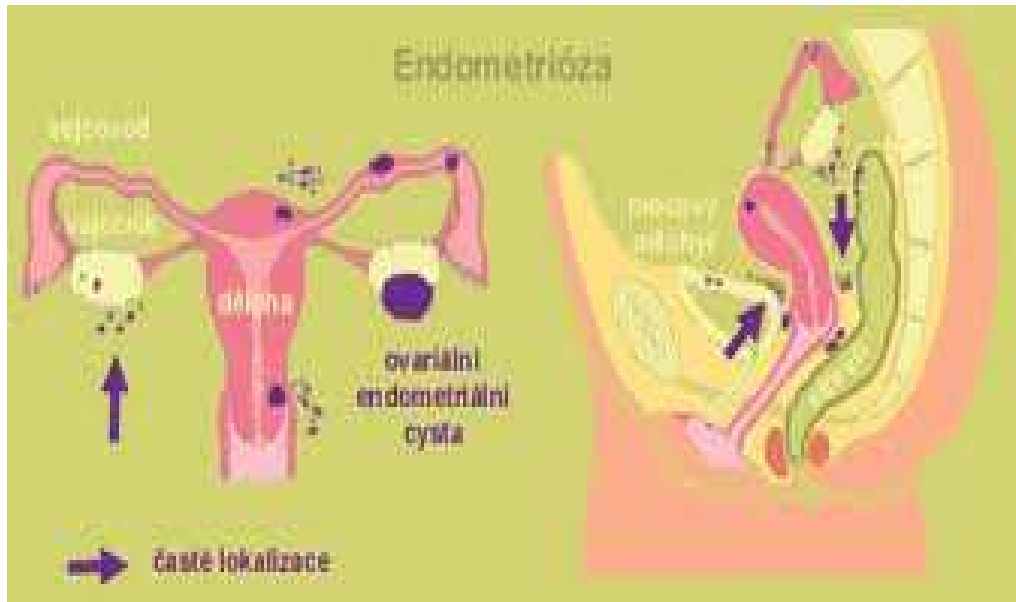
Příklady antikoncepce s antiandrogenním účinkem



## PŘÍLOHA 3 UTERUS MYOMATOSUS



## PŘÍLOHA 4 ENDOMETRIÓZA



## PŘÍLOHA 5

<b>RIZIKOVÉ SITUACE PRO ZDRAVÉ A NERIZIKOVÉ UŽIVATELKY COC</b>
Větší operační výkony (zejména od bránice kaudálně)
Úrazy s dlouhodobou imobilizací
Dlouhé cesty a dehydratace

## **PŘÍLOHA 6 ABSOLUTNÍ KONTRAINDIKACE COC**

### **Absolutní kontraindikace**

- **kojení < 6 týdnů po porodu**
- **kouření – věk > 35 let > 15 cigaret/den**
- **systola > 160 nebo diastola > 100**
- **hypertenze s cévními změnami**
- **aktuální nebo anamnestická ICHS**
- **anamnestická centrální mozková příhoda**
- **srdeční chlopenní vady komplikované**
- **migrény s aurou**
- **migrény bez aury > 35 let**
- **anamnéza TEN**
- **aktuální TEN**
- **velká operace s prolongovanou imobilizací**
- **známé trombofilní mutace – mutace genu pro faktor V – Leidenská, deficit proteinu S, C, AT III, mutace genu pro protrombin)**
- **aktuální karcinom prsu**
- **diabetes mellitus s nefropatií, retinopatií, neuropatií**
- **virová hepatitis aktivní**
- **adenom jater benigní**
- **maligní hepatom**

## **PŘÍLOHA 7 RELATIVNÍ KONTRAINDIKACE COC**

### **Relativní kontraindikace:**

- **kojení > 6 týdnů < 6 měsíců po porodu**
- **šestinedělí nekojící ženy < 21 dní**
- **kouření – věk > 35 let < 15 cigaret/den**
- **rizikové faktory pro intraarteriální trombózu – věk, krouření, diabetes mellitus, hypertenze)**
- **adekvátně léčená a kontrolovaná hypertenze, kde TK může být sledován**
- **migréna bez aury > 35 let**
- **anamnestický karcinom prsu remise > 5 let**
- **Diabetes mellitus s nefropatií, retinopatií, neuropatií – zahájení**
- **cirhosa kompenzovaná**
- **cholestatická hepatoza po COC**
- **cholelithiasa symptomatická aktuální**
- **cholelithiasa symptomatická léčená farmakoterapií**
- **Léky – Rifampicin, antikonvulziva (fenytoin, karbamazepin, barbituráty, oxcarbazepin)**