

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
ÚSTAV PORODNÍ ASISTENCE

Marcela Žáková

**Cévní mozková příhoda u žen ve fertilním věku
ve spojitosti s užíváním hormonální antikoncepce**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

OLOMOUC 2013

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Název práce:

Cévní mozková příhoda u žen ve fertilním věku ve spojitosti s užíváním hormonální antikoncepce

Název práce v AJ:

Stroke in fertile women in association with usage of hormonal contraception

Datum zadání: 2011-01-30

Datum odevzdání: 2013-05-02

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého
Fakulta zdravotnických věd
Ústav porodní asistence

Autor práce: Žáková Marcela

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ:

Bakalářská práce je zaměřena na problematiku cévní mozkové příhody u žen ve fertilním věku a na ovlivnění jejího výskytu užíváním hormonální antikoncepce. Hlavním cílem bylo podat ucelené informace o tomto onemocnění, které ve svém důsledku může být významně hendikepujícím a řadí se mezi třetí nejčastější příčiny úmrtí ve vyspělých zemích. Součástí přehledové práce je základní rozdělení hormonální antikoncepce, její vliv na jednotlivé tělní systémy, včetně systému hemokoagulačního, a kontraindikace užití hormonální antikoncepce. Dále se práce zabývá teoretickým úvodem do problematiky cévní mozkové příhody, včetně charakteristických příznaků, diagnostiky a léčby.

Abstrakt v AJ:

The thesis is focused on the issue of stroke in women of fertile age and on influence of the occurrence by using the hormonal contraception. The main aim was to provide comprehensive information about this disease, which may be significantly disabling and ranks among the third main cause of death in developed countries. Part of the thesis giving information about the basic division of hormonal contraception, its impact on the particular body systems, including coagulation system, and contraindications of hormonal contraceptives usage. The thesis deals with a theoretical introduction of the stroke, including characteristic symptoms, diagnosis and treatment as well.

Klíčová slova v ČJ:

hormonální antikoncepce, cévní mozková příhoda, iktus, ischémie, hemoragie, mozková žilní trombóza, fertilita, trombofilie

Klíčová slova v AJ:

hormonal contraception, stroke, ischemia, haemorrhage, cerebral venous thrombosis, fertility, thrombophilia

Rozsah:

56 str.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně, použila jsem jen uvedené informační zdroje a cituji všechny zdroje odborné literatury.

V Olomouci dne:

podpis

Poděkování:

Děkuji Doc. Martinu Procházkovi, Ph.D. za odborné vedení a podněty při zpracovávání této bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Štěpánce Bubeníkové za její vstřícný přístup, cenné rady a tolik potřebnou podporu.

OBSAH

ÚVOD	8
1 HISTORIE ANTIKONCEPCE	10
2 DĚLENÍ HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE	12
2.1 Kombinovaná hormonální antikoncepce	12
2.1.1 Mechanismus účinku	12
2.1.2 Přípravky kombinované orální antikoncepce (COC) podle použitého estrogeneru	12
2.1.3 Přípravky COC podle použitého progestinu	13
2.1.4 Přípravky COC podle množství ethinylestradiolu (EE)	13
2.1.5 Přípravky COC podle fáze	14
2.1.6 Parenterální kombinovaná kontraceptiva	15
2.2 Gestagenní antikoncepce	15
2.2.1 Mechanismus účinku	15
2.2.2 Používané způsoby gestagenní antikoncepce	16
3 KONTRAINDIKACE HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE	17
3.1 Absolutní kontraindikace COC	17
3.1.1 Trombofilní stavy	17
3.1.2 Neoplazie	17
3.1.3 Neurologické potíže	17
3.1.4 Kardiovaskulární systém	18
3.1.5 Hepatobiliární systém	18
3.1.6 Metabolická onemocnění	18
3.1.7 Období po porodu	18
3.2 Relativní kontraindikace COC	19
3.2.1 Trombofilní stavy	19
3.2.2 Neoplazie	19
3.2.3 Neurologické potíže	19
3.2.4 KVS	19
3.2.5 Hepatobiliární systém	19
3.2.6 Období po porodu	20
3.2.7 Lékové interakce	20
3.3 Kontraindikace čistě gestagenní antikoncepce	20
4 ÚČINKY HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE	21
4.1 Příznivé účinky	21
4.2 Nepříznivé účinky HAK	22
5 HEMOSTÁZA	26
6 ŘÍZENÍ HEMOKOAGULACE	27
7 FIBRINOLÝZA	28
8 TROMBÓZA	29
9 VLIV HAK NA HEMOKOAGULAČNÍ SYSTÉM	30
9.1 Vliv estrogenů	30
9.2 Vliv progestinů	30
9.3 Vliv na fibrinolytický systém	31
9.4 Vliv parenterální kontraceptiv na hemokoagulaci	31

10	TROMBOFILNÍ STAVY	32
10.1	Absolutně kontraindikované trombofilie.....	33
10.1.1	Deficit antitrombinu III	33
10.1.2	Deficit proteinu C	33
10.1.3	Homozygotní forma mutace faktoru V Leiden	33
10.2	Další vrozené trombofilní stavy	34
11	HAK A VENÓZNÍ TROMBOEMBOLISMUS	36
12	HAK A ARTERIÁLNÍ TROMBOEMBOLISMUS.....	37
13	CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA (CMP).....	38
13.1	Definice CMP	38
13.2	Anatomicko-fyziologické poznámky	39
13.3	Klasifikace CMP	39
13.4	Rizikové faktory (RF) cévní mozkové příhody.....	39
13.4.1	Neovlivnitelné RF	40
13.4.2	Ovlivnitelné RF	40
13.5	Ischemická CMP	41
13.5.1	Etiologie ischemie	41
13.5.2	Patofyziologie ischemických CMP	42
13.5.3	Klasifikace ischemických CMP	42
13.6	Mozková hemoragie	43
13.6.1	Charakteristika	43
13.6.2	Etiologie hemoragických CMP	43
13.7	Mozková žilní trombóza.....	44
13.8	Klinický obraz, diagnostika a terapie CMP	44
13.9	Důsledky cévní mozkové příhody.....	46
14	HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE A CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA	47
	ZÁVĚR.....	49
	SEZNAM ZKRATEK.....	52
	BIBLIOGRAFICKÉ ZDROJE	53

ÚVOD

Hormonální antikoncepce je dnes nejčastěji užívanou metodou k zabránění nechtěnému těhotenství. Fanta uvádí, že ji dnes užívá 40% českých žen ve fertilním věku (Fanta, 2008, [online] [cit. 2012-07-31]). Hormonální antikoncepce se osvědčila jako nejoblíbenější a zároveň nejspolehlivější metodou.

Od 60. let 20. stol., kdy byla hormonální antikoncepce uvedena na trh, prošla výrazným vývojem, který vedl k minimalizaci nežádoucích účinků, a stala se také léčivem, které je dnes užíváno pro mnoho svých i ne gynekologických příznivých účinků.

Přes veškerý vývoj, který vedl ke zdokonalení léčiva, však stále existuje určitá míra rizika, které může mít velice závažné, až život ohrožující komplikace. Dnešní uživatelky však o těchto komplikacích buď neví, nebo jim nepřikládají větší význam a bagatelizují je. Důvodem je tedy snad nedostatečná informovanost, k jejímuž zlepšení by mohla vést i tato bakalářská práce.

Cévní mozková příhoda, na kterou se zaměřuje tato práce, je devastující onemocnění, které postihuje miliony lidí na světě každý rok. Rantanen et al. ve své publikaci poukazuje na fakt, že toto onemocnění má u žen vyšší mortalitu a navíc ani rekonvalescence žen po cévní mozkové příhodě není tak dobrá, jako u mužské populace. Roli hraje fakt, že se ženy dožívají vyššího věku, s vyšší prevalencí se u nich vyskytuje síňová arytmie, která je rizikovým faktorem embolizace a dále jsou ženy zatíženy přítomností specifických rizikových faktorů, mezi které patří právě hormonální antikoncepce. Dalšími rizikovými faktory jsou těhotenství, snížení hladiny estrogenu po menopauze a hormonální substituční terapie (Rantanen et al., 2012, [online] [cit. 2012-07-31]).

Cíl 1.

Sjednocení informací o hormonální antikoncepci a cévní mozkové příhodě.

Cíl 2.

Jaké jsou hlavní rizikové faktory pro výskyt cévní mozkové příhody.

Cíl 3.

Jakou mírou ovlivňuje užívání hormonální antikoncepce výskyt CMP u žen ve fertilním věku.

Vyhledávací strategie:

Využila jsem několik vyhledávacích strategií. První metoda se zaměřila na články, které byly vyhledány pomocí klíčových slov v on-line databázích PubMed, Google, wikiskripta, neumm.cz, medicabaze.cz a solen.cz. Následně jsem pracovala s 19 takto nalezenými články. Dále jsem využila rešerší Národního centra ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, kde mi bylo poskytnuto 12 článků v anglickém jazyce ve fulltextu. Po zpracování rešerší, vyhledaných pomocí klíčových slov, jsem využila 7 článků. Některé články jsem nemohla využít z důvodu chybějících informací k mému tématu.

Jako vstupní bibliografické zdroje jsem použila tyto knižní tituly:

- 1) LINCOVÁ, D. a H. FARGHALI. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Galén, 2005, 601 s. ISBN 80-7262-168-8
- 2) TROJAN, S. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada, 2003, 771 s. ISBN 8024705125
- 3) NEČAS, E. *Obecná patologická fyziologie*. druhé. Praha UK: Karolinum, 2004, 379 s. ISBN 80-246-0051-X
- 4) ROZTOČIL, A. *Moderní gynekologie*. první. Praha: Grada, 2011, 528 s. ISBN 978-80-247-2832-2
- 5) POVÝŠIL, C. a I. ŠTEINER. *Speciální patologie*. druhé. Praha: Galén, 2007, 430 s. ISBN 978-80-7262-494-2
- 6) KLENER, P. et al. *Vnitřní lékařství*. třetí. Praha: Galén-Karolinum, 2006. ISBN 80-246-1252-6
- 7) VOJÁČEK, J. a M. MALÝ. *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0501-X
- 8) SEIDEL, Z. a J. OBENBERGER. *Neurologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0623-7

Zdroje informací:

databáze/vyhledávače – PubMed, Google.cz, Linkos, Zdravotnické noviny, Kardiologická revue, www.wikiskripta.cz, www.gyne.cz, www.levret.cz, www.solen.cz, www.neumm.cz.

Všechny články publikovány v letech 2000-2012.

1 HISTORIE ANTIKONCEPCE

Canová definuje antikoncepci neboli kontracepci, jako souhrnný termín, označující reverzibilní metody ochrany před početím (Canová, 2006, [online] [cit. 2012-08-02]).

Existují různé formy dělení antikoncepce. Gorenoi et al. metody k zabránění nechtěnému těhotenství ve své studii dělí na ty, kdy nedochází k užívání hormonů. Mezi tyto patří jednak takové, které nevyužívají žádných dalších prostředků a přípravků (sexuální abstinence nebo přerušovaná soulož), dále chemická kontracepce (spermicidy), mechanická kontraceptiva (kondomy, spirály, vaginální kroužek), chirurgická kontracepce (ligace tuby, vazektomie) a v poslední řadě kombinace těchto technik. Mezi metody, které využívají hormonů patří kombinovaná estrogen-progesteronová kontraceptiva, čistě progesteronová kontraceptiva a tzv. emergency pill, neboli morning after pill, známá též jako „tabletky po“. Dále uvádí, že právě hormonální kontraceptiva, mimo tzv. nouzovou tabletku, jsou nejspolehlivější reverzibilní metodou k zabránění nechtěnému těhotenství (Gorenoi et al., 2007, s. 4). Dnešní nejčastěji užívanou antikoncepcí je právě hormonální antikoncepce. Ta představuje farmakologickou regulaci fertility, která využívá chemicky upravené ženské pohlavní hormony k účinné prevenci početí (Canová, 2006, [online] [cit. 2012-08-02]).

Čepický ve své práci uvádí, že prehistorie kombinované antikoncepční pilulky sahá až do konce 19. století, kdy se objevily první publikace, které dokládaly, že existence žlutého tělíska u zvířat blokuje ovulaci. Na začátku 20. století vznikly práce, jejichž autoři potlačovali ovulaci pomocí extraktů žlutého tělíska (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-08-07]). Ovšem k získání dávky pro jednu uživatelku by bylo zapotřebí 80 tisíc ovárií (www.wikiskripta.eu, [online] [cit. 2012-07-09]). V publikaci z roku 1937 autoři blokují ovulaci u samice králíka podáním progesteronu. Tato studie tehdy zapadla bez jakékoli odezvy, ovšem dnes je pokládána za základní práci ve vývoji steroidní antikoncepce (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-08-07]). V roce 1942 americký chemik Russel Marker izoloval progesteron z kořenů mexické rostliny yamy (www.wikiskripta.eu, [online] [cit. 2012-07-09]). Vlastní chemická syntéza steroidních hormonů se uskutečnila v roce 1951. Tehdy Pincus a Chang ve Worcester Foundation for Experimental Biology zahájili program vývoje antikoncepční pilulky. První klinické zkoušky byly zahájeny v roce 1956 v Portoriku a tehdejší hormonální pilulky přišly v USA na trh v roce 1957, nejdřív jen jako lék menstruačních poruch, od roku 1959 pak jako antikoncepční pilulka (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-08-07]). V roce 1960 se objevuje na trhu první antikoncepční tableta Enavid 10, která ovšem obsahuje vysoký obsah hormonů (www.wikiskripta.eu, [online] [cit. 2012-07-09]).

V průběhu vývoje antikoncepční pilulky docházelo k mnoha zásadním krokům: nahrazení mestranolu ethinylestradiolem, zkoušení různé fáze, byly vyvinuty další steroidy a jejich deriváty, podařilo se rozšířit spektrum použití od gynekologického, endokrinologického, dermatologického, k indikacím v prevenci orgánových změn zejména v období perimenopauzálním a postmenopauzálním. Za hlavní cíl si vědci dali upravit negativní vliv estrogenního deficitu na sekreční funkci cévního endotelu (zvýšení vazodilatačních a snížení vazokonstrikčních faktorů), na lipidové spektrum, agregaci destiček i cévní tonus. Na přelomu 20. a 21. století je objeven účinek hormonů na molekulární úrovni, který dává vznik i preventivní hormonální léčbě a umožňuje vývoj nových preparátů (<http://www.neumm.cz/>, [online] [cit. 2012-07-09]).

2 DĚLENÍ HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

2.1 Kombinovaná hormonální antikoncepce

Estrogestagenní kombinace se nejčastěji užívá v cyklickém režimu (což pak vede k pravidelnému pseudomenstruačnímu krvácení). Naprostá většina přípravků je v perorální formě, nicméně existují i přípravky injekční, transdermální a vaginální (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

2.1.1 Mechanismus účinku

Základním účinkem kombinované hormonální antikoncepce je blokáda ovulace. Steroidy pilulky cestou negativní zpětné vazby ovlivňují hypotalamo-hypofyzární centra. Důsledkem je anovulační cyklus. Mechanismus účinku je trojí, ovšem rozhodující je změna struktury cervikálního hlenu vlivem progestinu. (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]). Křepelka uvádí, že estrogenní složka sama o sobě působí anovulaci supresí sekrece folikulostimulačního hormonu (FSH), dále udržuje integritu endometria a brání jeho nepravidelnému odlučování. Progestiny pak působí supresí preovulačního peaku gonadotropinů (FSH a luteinizačního hormonu). Kromě toho výrazně ovlivňují kvalitu cervikálního hlenu zvýšením jeho viskozity, který se v této podobě stává nepropustnou bariérou pro spermie. Progestiny ovlivňují též endometrium, které je atrofické, a neumožní tak nidaci plodového vejce. Významné jsou i změny motility vejcovodů (Křepelka, 2007, [online] [cit. 2012-08-26]). Ty Čepický řadí spíše k podpůrným až spekulativním účinkům hormonální antikoncepce (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

2.1.2 Přípravky kombinované orální antikoncepce (COC) podle použitého estrogenu

Etinylestradiol - (EE) tento typ estrogenu dnes vyžívají všechny u nás dostupné přípravky (LINCOVÁ, 2005, s. 401 [cit. 2012-07-09]). Autor jiného článku Procházka dodává, že nověji je užíván estradiol valerát (Procházka et al., 2010, s. 369. [online] [cit. 2012-08-26]).

Mestranol - působí jako prohormon, který je demetylován v játrech a enterocytech na EE (Lincová, Farghali, 2005, s. 395, 2005). To může mít dopad na funkci hepatocytu, proto tyto přípravky byly z trhu již před časem staženy (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

Mikronizovaný estradiol – použití tohoto přirozeného estrogenu je zatím ve stadiu klinických studií (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

2.1.3 Přípravky COC podle použitého progestinu

Na rozdíl od estrogenní složky COC, je spektrum používaných progestinů velmi pestré.

Patří se progestiny s reziduální nebo minimální androgenní aktivitou, progestiny s antiandrogenní aktivitou, progestiny s antiandrogenní a antimineralkortikoidní aktivitou. Antimineralkortikoidní účinek cestou aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron blokuje určité zadržování vody, které způsobují estrogény (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

2.1.4 Přípravky COC podle množství ethinylestradiolu (EE)

S klesající dávkou estrogenu klesá sice i dávka progestinu, ale neúměrně pomaleji (je to nutné, aby se zachoval antikoncepční účinek) (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

Velmi vysoké dávkování, tj. > 50 µg EE

Tyto přípravky se dnes používají zcela výjimečně a na našem trhu nejsou dostupné. Užití vysoké dávky estrogenu může být vyžadováno například u žen užívajících chronicky léky indukující aktivitu jaterních enzymů. V tom případě je nutné podat dvě tablety s nižší dávkou (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

Vysoké dávkování, tj. 40 - 50 µg EE

Dnes se používají jen ve zvláštních případech (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

Nízké dávkování, tj. 30 - 35 µg EE

V současně době nejpoužívanější (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]). Redukce obsahu EE vedla ke snížení počtu úmrtí na kardiovaskulární příhody o 60 %. Přípravky s více než 35 µg EE by měly být předepisovány pouze v indikovaných

případech, např. ženám s opakovaným výskytem nepravidelného krvácení (Fanta, 2008, [online] [cit. 2012-07-09]).

Velmi nízké dávkování, tj. 15 - 20 µg EE

Další snižování dávky se nepředpokládá, přípravek by se pak blížil gestagenní minipilulce (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

Nověji se objevily přípravky, které se označují jako „extrémněnízkodávkované“ či „ultranízkodávkované“. Zde se obsah estrogeneru zastavil na 15 µg EE. U tohoto druhu antikoncepce se tabletky užívají odlišně, a to 24 dní. Tím se také zkrátila pauza v užívání („pills-free interval“) na čtyřdenní. V tomto intervalu ženy užívají tabletky placebo, aby se minimalizovaly možné chyby v užívání. Kratší pauza způsobuje delší ovariální supresi a nižší fluktuační plasmatických hladin hormonů a zajišťuje tak vysokou spolehlivost a uspokojivou kontrolu cyklu. Jejich spolehlivost je srovnatelná s přípravky s vyšším obsahem estrogenerů a gestagenů. Nevýhodou je častější výskyt nepravidelného krvácení z průniku a špinění (až u 20 % v prvních cyklech) (Fanta, 2008, [online] [cit. 2012-07-09]).

2.1.5 Přípravky COC podle fáze

Obvyklý neboli také „klasický“ způsob užívání COC je „cyklický“, to znamená užívání tablet 21 dní a následně 7 denní pauza. Poměr estrogeneru a progestinu v jednotlivých dnech nemusí být neměnný. Tyto přípravky, ve kterých se poměr hormonů během cyklu mění, „napodobují“ hormonální změny během nemedikovaného menstruačního cyklu (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

Přípravky monofázické

Množství estrogeneru a progestinu je ve všech tabletách stejné. Tak vypadaly nejstarší přípravky (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]). Procházka ve svém článku uvádí, že jsou tyto preparáty s oblibou užívány dodnes (Procházka et al., 2010, s. 369. [online] [cit. 2012-08-26]).

Přípravky bifázické

Množství estrogeneru se nemění, množství progestinu ve druhé polovině cyklu je vyšší než v první polovině (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

Přípravky trifázické

Obsah estrogeneru je konstantní, nebo se ve druhé třetině tablet zvyšuje, obsah progestinu se ve druhé a třetí třetině cyklu postupně zvyšuje (Lincová, Farghali, 2005, s. 402, 2005).

2.1.6 Parenterální kombinovaná kontraceptiva

Transdermální kombinovaná hormonální antikoncepce

Náplasti se vyměňují jednou týdně, čtvrtý týden se vynechává. Na českém trhu je přípravek Erva (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

Vaginální hormonální kombinovaná antikoncepce

Vaginální tělísko NuvaRing se zavádí vždy na dobu tří týdnů, čtvrtý týden se vynechává (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

2.2 Gestagenní antikoncepce

2.2.1 Mechanismus účinku

Metoda spočívá v kontinuální, tj. acyklické, aplikaci progestinu. Tato kontracepce má několikery antikoncepční účinek. Základním mechanismem je vliv na mukopolysacharidy v hleny hrdla děložního. Hlen se stává vazkým a je zcela neprostopný pro spermie. Druhý podstatný účinek je blokáda ovulace. Další účinky progestinu mají jen podpurný a doplňující (a víceméně spekulativní) význam: změny peristaltiky tuby a struktury endometria (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

2.2.2 Používané způsoby gestagenní antikoncepce

Gestagenní antikoncepce se používá ve formě tablet (tzv. minipilulky), ve formě depotních injekcí a jako podkožní implantáty.

V širším smyslu lze do této skupiny zařadit i nitroděložní tělíska obsahující progestiny. Gestagenní vaginální pesary se zatím neprosadily (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

Minipilulky

Jde o starší progestin s nízkou reziduální androgenní aktivitou. Minipilulky se užívají bez přerušení. Velmi důležitá je pravidelnost užívání, kdy maximální tolerovaná chyba se uvádí pouze v trvání 3 hodin. Po jejich vysazení je nástup plodnosti bezprostřední (Čepický, 2004, [online][cit.2012-07-09]).

Parenterální kontraceptiva

Možnosti aplikace jsou injekčně i.m. s délkou protekce 2 až 3 měsíce, intrauterinně v nosném nitroděložním tělísku, nebo podkožně ve formě tyčinek (Lincová, Farghali, et al., 2005, str. 404). Intrauterinní tělísko s progestinem je na hranici mezi intrauterinní a hormonální antikoncepcí. Jeho kontracepční účinek spočívá v ovlivnění histologické struktury endometria (Procházka et al., 2010, s. 369. [online] [cit. 2012-08-26]). U obou postupů je udávána doba účinnosti 3-5 let. Tento typ antikoncepce má vysokou spolehlivost (98-99%). Nevýhodou ovšem je, že v případě výskytu závažnějších nežádoucích účinků je přerušení účinku kontraceptiva buď nemožné nebo vyžaduje chirurgický zákrok, popřípadě vyjmutí tělíska gynekologem (Lincová, Farghali, et al., 2005, str. 404).

3 KONTRAINDIKACE HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

Čepický zdůrazňuje skutečnost, že je vždy nutné porovnat možná rizika a kontraindikace kombinované kontracepce s kontraindikacemi a riziky případného těhotenství a s příznivými "neantikoncepčními" zdravotními účinky kombinované kontracepce (Čepický et al., 2005, [online] [cit. 2012-08-07]).

Kontraindikace dělíme na absolutní a relativní.

3.1 Absolutní kontraindikace COC

3.1.1 Trombofilní stavy

- tromboembolická nemoc v anamnéze
- vrozené hyperkoagulační stavy (Fanta, 2008, s. 149 [online] [cit. 2012-07-09])
- mezi absolutní kontraindikace k nasazení HAK patří deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, homozygotní forma faktoru V Leiden a kombinace trombofilních mutací (Procházka et al., 2010, s. 369 [online] [cit. 2012-08-26])
- operace trvající déle než 30 minut (Čepický et al., 2005, [online] [cit. 2012-09-11])

3.1.2 Neoplazie

- hormonálně dependentní nádory (prs, vyšší stadia karcinomu endometria) (Fanta, 2008, s. 149 [online] [cit. 2012-07-09])
- Čepický v tomto bodě uvádí léčený karcinom prsu, karcinom prsu do 5 let po skončení léčby (Čepický et al., 2005, [online] [cit. 2012-09-11]).

3.1.3 Neurologické potíže

- cévní mozková příhoda
- migréna s aurou
- migréna bez aury, vznikla-li během užívání CC u ženy starší 35 let (Čepický et al., 2005, [online] [cit. 2012-09-11])

3.1.4 Kardiiovaskulární systém

- ischemická choroba srdeční
- neléčená nebo nedostatečně korigovaná arteriální hypertenze
- primární plicní hypertenze (Fanta, 2008, s. 149 [online] [cit. 2012-07-09])
- Čepický uvádí obecně TK 160/100 torr nebo vyšší, hypertenze s arteriálními komplikacemi
- srdeční vady komplikované plicní hypertenzí
- subakutní endokarditida
- riziko fibrilace síní (Čepický et al., 2005, [online] [cit. 2012-09-11])
- obecně stavy významně zvyšující či nevylučující rizika kardiiovaskulárních komplikací
 - věk > 35 let a kouření > 15 cigaret denně (Fanta, 2008, s. 149 [online] [cit. 2012-07-09])

3.1.5 Hepatobiliární systém

- akutní onemocnění jater
- chronické jaterní choroby spojené s poruchou jaterních funkcí
- tumory jater (Fanta, 2008, s. 149 [online] [cit. 2012-07-09]).
- autor Čepický v tomto bodě uvádí aktivní virovou hepatitis, dekompenzovanou cirhózu, Wilsonovu nemoc, syndrom Budd-Chiari, benigní i maligní nádory jater (Čepický et al., 2005, [online] [cit. 2012-09-11]).

3.1.6 Metabolická onemocnění

- diabetes mellitus s orgánovým postižením
- vaskulární komplikace diabetu
- diabetická neuropatie
- diabetes mellitus trvající déle než 20 let (Čepický et al., 2005, [online] [cit. 2012-09-11])

3.1.7 Období po porodu

- první 3 týdny po porodu u nekojících žen
- prvních 6 měsíců po porodu u kojících žen (Čepický et al., 2005, [online] [cit. 2012-09-11])

3.2 Relativní kontraindikace COC

3.2.1 Trombofilní stavy

- kouření méně než 15 cigaret denně u ženy starší 35 let
- zvýšené riziko arteriálních kardiovaskulárních příhod
- přítomnost několika faktorů zvyšujících riziko arteriálních příhod:
 - závažné hyperlipidemie, zvláště v přítomnosti dalších rizikových faktorů
- trombofilní mutace, které nejsou absolutní kontraindikací

3.2.2 Neoplazie

- karcinom prsu po 5 letech od skončení léčby

3.2.3 Neurologické potíže

- migréna bez aury u ženy starší 35 let
- migréna bez aury u ženy mladší 35 let, pokud vznikla během užívání CC

3.2.4 KVS

- neléčená či kolísavá hypertenze 140-160/90-100 torr

3.2.5 Hepatobiliární systém

- symptomatická cholelithiáza
- farmakologicky léčena cholelithiáza
- anamnéza cholelithiázy vzniklé během užívání CC
- kompenzovaná cirhóza
- anamnéza cholestatické hepatopatie vzniklé v souvislosti s předchozím užíváním CC nebo s předchozí graviditou

3.2.6 Období po porodu

- kojení po 6 měsících po porodu
(Čepický et al., 2005, [online] [cit. 2012-09-11])

3.2.7 Lékové interakce

- rifampicin, antiepileptika indukující cytochrom P450 (Čepický et al., 2005, [online] [cit. 2012-09-11]). Stejně tak Rachel et al. uvádí, že současná antiepileptika indukují jaterní metabolismus estrogenů a progestinů a potenciálně tak snižují účinnost HAK (Rachel et al., 2010, s.624, [online] [cit. 2012-07-09]).

3.3 Kontraindikace čistě gestagenní antikoncepce

Autor Fanta ve svém článku uvádí, že gestagenní antikoncepce kromě gravidity a přecitlivělosti na přípravek prakticky nemá absolutní kontraindikace. Mezi relativní patří karcinom prsu a závažná jaterní postižení (Fanta, 2008, s. 149 [online] [cit. 2012-07-09]). Procházka uvádí, že gestagenní antikoncepce se díky svému složení hodí například i pro ženy se zvýšeným rizikem hluboké žilní trombózy. Tento typ antikoncepce nemá závažnější rizika. Ovšem čistě gestagenní antikoncepce má i určité nevýhody. Relativně časté jsou poruchy menstruačního cyklu, objevuje se také nepravidelné krvácení, hnědý výtok mimo menstruaci nebo úplné vymizení menstruace (Procházka et al., 2010, s. 369. [online] [cit. 2012-08-26]). S tímto tvrzením se ztotožňuje i Brito et al. ve svém článku, kde uvádí, že gestagenní antikoncepce není spojována s významnými změnami v koagulačním a fibrinolytickém systému a může být proto předepisována i u žen s rizikem venózního tromboembolismu (Brito et al., 2011, s. 82).

4 ÚČINKY HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

Původní užívání antikoncepce, jakožto přípravku k reverzibilnímu zabránění těhotenství, se v průběhu let rozšířila o mnohé další i ne gynekologické indikace. Postupně se spolu s vývojem snižovaly nežádoucí účinky a narůstaly takové, které mají pro ženy jistý benefit.

4.1 Příznivé účinky

HAK má velké množství příznivých zdravotních účinků a dokonce terapeutických indikací. Jejich spektrum sahá od banalit kosmetického charakteru, kam můžeme například zařadit akné, až po pokles rizika závažných a život přímo ohrožujících stavů (karcinom endometria, karcinom ovaria, karcinom tračnicku). Některé studie také prokázaly snížení benigních cyst prsů, mastopatií a fibroadenomů (Stárka, Zamrazil, 2005, s. 246).

Příznaky doprovázející menstruaci

Čepický ve své publikaci uvádí snížení výskytu patologických projevů, jako je premenstruační syndrom, menstruační migréna, menstruační epilepsie apod.. Studie s placebem dosud nepotvrdily možnost léčby endometriózy, velmi pozitivní je však vliv HAK na bolesti, které se vyskytují při tomto onemocnění (Čepický, 2004, , [online] [cit. 2012-07-09]).

Pánevní infekce

Zvýšení viskozity cervikálního hlenu je pravděpodobně důvodem, že ascendentní infekce způsobené běžnými patogeny, které vyvolávají nespecifická zánětlivá onemocnění v oblasti malé pánve, se u žen užívajících HAK vyskytují méně často (Lincová, Farghali, et al., 2002, s. 406).

Snížení krevních ztrát

Lincová poukazuje na významný účinek v podobě úpravy nadměrného menstruačního krvácení (Lincová, Farghali, et al., 2002, s. 406).

Čepický uvádí, že kombinovaná kontraceptiva jsou indikována také u žen chronicky léčených antikoagulancii (např. žen s umělými chlopněmi), které jsou ohroženy větší krevní ztrátou při každém traumatu. V důsledku snížení výskytu korpusluteálních ovariálních cyst, jsou tak ženy

chráněny před jejich případnou rupturou a tím vlastně dochází i k prevenci pro ženu nebezpečného hemoperitona (Čepický, 2004, , [online] [cit. 2012-07-09]).

Kostní denzita

K dalším ne gynekologickým příznivým účinkům patří pozitivní vliv estrogenů na kostní denzitu. Po 40. roce života 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) (Čepický, 2004, , [online] [cit. 2012-07-09]). Na druhou stranu Hannaford uvádí, že studie, které se zabývají ovlivněním kostní denzity užíváním COC mají rozporuplné závěry. Jedny uvádí, že užívání HAK má příznivý vliv na kostní denzitu, jiné studie uvádí, že HAK nemá žádný takový efekt (Hannaford, 2000, s. 756).

Cholesterol

Moderní přípravky s progestiny s minimální androgenní aktivitou mají příznivý vliv na poměr HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu. Tento fakt vedl ke spekulacím o možnosti poklesu komplikací aterosklerózy (Čepický, 2004, , [online] [cit. 2012-07-09]).

Neoplazie

Hannaford v Britském lékařském věstníku z roku 2000 uvádí, že je nesporné snížení výskytu karcinomu ovária o 40-50%. Dále uvádí, že snížení tohoto rizika se více snižuje s narůstající dobou užívání COC a přetrvává i po vysazení antikoncepce. Karcinom endometria se vyskytuje také o 40-50% méně u uživatelek COC, ovšem dosavadní studie udávají snížení incidence pouze při užívání COC s vysokou dávkou estrogenů. Snížení rizika karcinomu endometria přetrvává i 20 let po vysazení COC (Hannaford, 2000, s.754). S tímto tvrzení se ztotožňuje i Gorenoi a ve své práci uvádí aktuálnější informaci s evidence level 2a, že u uživatelek HAK je riziko karcinomu ovária a endometria sníženo o 50% až 70%. Toto riziko je tím nižší, čím je doba užívání kontraceptiva delší a přetrvává ještě 15 až 20 let po vysazení (Gorenoi et al., 2007, s. 5).

4.2 Nepříznivé účinky HAK

Hormonální antikoncepce působí i na ostatní orgánové systémy a může je negativně ovlivňovat. To je důležité si uvědomit hlavně u rizikových skupin žen. Mezi závažné

komplikace při užití patří hlavně tromboembolické onemocnění, které vyžaduje okamžité přerušování užívání kontraceptiv (Stárka, Zamrazil, 2005, s.247).

Mezi ty méně závažné, spíše nepříjemné účinky patří nauzea, což je spolu s mastodynií u dnešních moderních přípravků vzácná záležitost. Dále kožní změny, jako je kožní hyperpigmentace, především na obličeji. Někdy mohou perzistovat i po skončení užívání kontracepce. Mezi další nepříznivé příznaky patří psychické potíže, jako je deprese a emoční labilita (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]).

Neoplazie

Dosavadní studie poukazují na fakt, že u uživatelék HAK je zvýšené riziko karcinomu prsu, o 20-60%, a také je zvýšené riziko karcinomu děložního čípku. Riziko karcinomu prsu bylo tím vyšší, čím byla uživatelka hormonální antikoncepce mladší a riziko karcinomu děložního čípku se zvyšovalo společně s délkou užití kontraceptiva. Zvýšené riziko přetrvávalo i několik let po vysazení kontraceptiva. Názory ohledně hepatocelulárního karcinomu jsou nejednoznačné, ovšem studie ukazují spíše na prokarcinogenní efekt hormonálních kontraceptiv vůči tomuto typu karcinomu (Gorenoi et al., 2007, s. 5).

Autor Hannarnton upozorňuje na fakt, že zjištění rozdílu incidence karcinomu děložního čípku u uživatelék HAK a u žen, které neužívají HAK, je velice náročné. Uvádí, že zvýšená incidence preinvazivních lézí děložního čípku u uživatelék COC může být dána také tím, že ženy užívající COC více dbají o své reprodukční zdraví, je u nich častěji prováděn kontrolní stěr z čípku a tudíž je u nich zvýšená šance záchytu preinvazivních lézí. Současně je u nich tím pádem zahájena včasná léčba, a proto se u nich naopak méně často vyskytují invazivní formy karcinomu, než u žen, které neužívají HAK a ani nepodstupují pravidelné preventivní gynekologické prohlídky. Další roli může hrát fakt, že ženy, které neužívají HAK, a pokud si nepřejí otěhotnět, jsou odkázány buď na bariérové metody kontraceptiv a tudíž je u nich riziko karcinomu děložního čípku nižší nebo neužívají žádnou metodu a potom je u nich riziko vyšší. Dalším faktorem může být to, že uživatelky HAK mohou začínat se svým sexuálním životem v nižším věku a mohou mít více sexuálních partnerů, což jsou samy o sobě významné rizikové faktory vzniku karcinomu děložního čípku. Tím, že se na vzniku karcinomu děložního čípku podílí několik dalších faktorů, je téměř nemožné provést naprosto spolehlivou studii, která by stoprocentně potvrdila, či vyvrátila zvýšení incidence karcinomu děložního čípku, pouze na základě užívání HAK (Hannarford, 2000, s.754).

Kardiovaskulární aparát

Autorka Lincová uvádí, výskyt tromboembolických příhod (plicní embolizace), infarktu myokardu a cévních mozkových příhod byl výrazně vyšší zejména v době používání vysokodávkových hormonálních kontraceptiv. Po zavedení druhé a třetí generace se sníženým obsahem EE se výskyt těchto závažných nežádoucích účinků snížil, nejsou však zcela vyloučeny. Tromboembolické příhody se u žen užívajících nízkodávková HAK vyskytují 3,5-4,5krát častěji v porovnání se srovnávanou ženskou populací, která kontraceptiva neužívá. Je nutné podotknout, že výskyt těchto příhod u zdravých žen bez HAK je nízký (přibližně 2 na 100 000 žen za rok). Pokud jde o IM a CMP, nebylo pro nízkodávková kontraceptiva jejich zvýšení u zdravých žen bez dalších rizikových faktorů (DM, HN, kouření) prokázáno. Naproti tomu u žen nad 35 let, které kouří 10 a více cigaret denně a mají ještě další z rizikových faktorů (např. DM), je riziko IM a CMP zvýšeno asi 30krát (Lincová, Farghali, et al., 2005, s. 405). Čepický, 2004, uvádí, že vzestup rizika IM při užívání COC souvisí s trombózou (nikoli s aterosklerózou) a trvá pouze po dobu užívání COC. Důležité podpůrné faktory jsou: vyšší věk, kouření, hypertenze, dlouhodobé užívání COC. U neléčených hypertoniček COC zvyšuje riziko infarktu až trojnásobně a u těžkých kuřáček až desetinásobně (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-08-31]).

Při užívání COC dochází k malému a zcela reverzibilnímu vzestupu TK. Příčinou je aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron, signifikantní vzestup TK se zachytí nejvýše u 1 % žen (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-07-09]). Hannaford dodává, že zvýšení krevního tlaku se obvykle objevuje v prvních šesti měsících užívání HAK, ovšem může docházet k dalšímu zvyšování tlaku společně s délkou užívání. Veškeré zvýšení tlaku je však zcela reverzibilní a upravuje se do několika měsíců po vysazení (Hannaford, 2000, s. 750 [online] [cit. 2012-07-09]).

Rott ve své publikaci uvádí, že riziko tromboembolické příhody při užívání hormonální antikoncepce závisí na hladině estrogenu a typu užitého gestagenu. Kontraceptiva třetí a čtvrté generace jsou spojena s vyšším rizikem tromboembolismu, než kontraceptiva druhé generace. Riziko tromboembolismu u transdermálních kontraceptiv, mezi které patří vaginální kroužek nebo náplasti, mají stejnou výši rizika, jako kontraceptiva třetí nebo čtvrté generace. Kontraceptiva obsahující pouze gestageny signifikantně nezvyšují riziko výskytu tromboembolické nemoci. Dále uvádí, že nové druhy kontraceptiv, které obsahují estradiol valerát nebo estradiol mají mnohem slabší účinek jakožto aktivátory hemokoagulace než

„klasická“ kontraceptiva obsahující ethinylestradiol. Rott tedy dochází k závěru, že druhá generace kontraceptiv, by měla být první volbou při předepisování hormonální antikoncepce. Nicméně poukazuje na fakt, že tvrzení o tom, že novější preparáty kontraceptiv s estradiol valerátem nebo estradiolem mají nižší riziko trombofilních stavů, je nutné ještě probádat (Rott, 2012, [online] [cit 2012-07-31]).

Infekce

Ve svém článku Gorennoi uvádí, že u uživatelék HAK je zvýšené riziko chlamydiové infekce děložního čípku (Gorennoi et al., 2007, s. 5). Hannaford s tímto tvrzením souhlasí a dále uvádí, že se u uživatelék naopak snižuje výskyt infekcí horního gynekologického traktu (Hannaford, 2000, s.755). S tímto tvrzením se ztotožňuje i Lincová ve své publikaci (Lincová, 2005, s.406)

5 HEMOSTÁZA

Pro hemostázu, čili zástavu krvácení, je důležitá souhra tří následujících dějů:

1. reakce cév v místě poranění (vazokonstrikce)
2. činnost krevních destiček
3. srážení krve (hemokoagulace)

Hemokoagulace je soubor enzymatických reakcí, jichž se zúčastňuje řada plazmatických proteinů, dále fosfolipidy a ionty. Výsledkem je přeměna tekuté krve v nerozpustný gel. (Trojan, 2003, s. 143). Cílem je přeměna rozpustného fibrinogenu na nerozpustný polymer fibrin účinkem enzymu trombinu (Trojan, 2003, s.145). Srážení krve je jevem nezbytným pro život, brání vykrvácení. Naproti tomu však život ohrožuje, např. ucpe-li tepnu zásobující životně důležitý orgán (Povýšil, Šteiner, 2011, s. 65). Proto je důležitá tzv. fluido-koagulační rovnováha, zachování tekuté krve v intaktních cévách a prevence jejich ztrát při poranění (Trojan, 2003, s. 148).

6 ŘÍZENÍ HEMOKOAGULACE

Mezi inhibiční systém patří proud krve, neporušený cévní endotel a inhibice humorální, která je nejdůležitější. Nejúčinnější a nespecifičtější inhibice srážení spočívá v působení plazmatických faktorů antitrombinu III a proteinu C.

Antitrombin III je syntetizovaný v játrech. Podmínkou jeho dostatečné aktivity je změna jeho molekuly závislá na heparinu.

Heparin je produkován žírnými buňkami (Trojan, 1993, s. 149). Vazbou na Antitrombin III zvyšuje jeho aktivitu až 40 000krát (Procházka a spol., 2012, [online] [cit 2012-07-31]).

Protein C (spolu s kofaktorem **proteinem S**) je významným protisrážlivým faktorem. Jeho tvorba v játrech je závislá na vitamínu K (Trojan, 1993, s. 149).

7 FIBRINOLÝZA

Po určité době, kdy sraženina splnila svou hemostatickou funkci, je fibrinová usazenina odstraněna enzymatických štěpením fibrinu plazminem, proteázou, na fibrin degradační produkty. Fibrinolytický systém má čtyři složky: neúčinný plazminogen, účinný plazmin, aktivátory plazminogenu a jeho inhibitory. Aktivace plazminogenu nastává účinkem dvou hlavních aktivátorů – tkáňového t-PA a aktivátoru izolovaného z moči (u-PA). Mezi inhibitory patří inhibitory aktivátorů plazminogenu a inhibitory plazminu, mezi které řadíme alfa2-antiplazmin a alfa2-makroglobulin (Trojan, 1993, š. 150).

8 TROMBÓZA

Při porušení rovnováhy dochází buď ke krvácivým nebo k trombofilním stavům. Trombóza je intravitální tvorba krevní sraženiny-trombu v cévách nebo v srdci a patří mezi příčiny místních poruch krevního oběhu (Povýšil, Šteiner, 2011, s. 65).

Vznik trombózy, neboli trombogeneze, má tři hlavní příčiny (Virchowova trias): 1. poškození endotelu cévní stěny, resp. endokardu srdce, 2. stáza nebo turbulence krevního proudu a 3. hyperkoagulační stavy krve. V poškození endotelu se uplatňuje zejména trauma, ateroskleróza (zvrhedovatělý plát) a zánět. Z dalších, méně poškozujících příčin se uplatňuje hypertenze, vliv bakteriálních toxinů, hypercholesterolémie, vliv vstřebaných součástí cigaretového kouře. Stáza vzniká např. u déletrvající nehybnosti na lůžku nebo při selhávání oběhu. K turbulenci, spolu se stázou, dochází zejména v srdci, např. při fibrilaci síní, v aneuryzmatických vyklenutích tepen nebo ve varikózních žilách. Hyperkoagulace (trombofilní stav) se vyskytuje např. při generalizovaných zhoubných nádorech (hlavně adenokarcinomy v dutině břišní), stavy po traumatech a po popálení, polycytémie, nefrotický syndrom, pozdní těhotenství či perorální antikoncepce (většinou u kuřáček nad 35 let věku) (Povýšil, Šteiner, 2011, s. 65).

9 VLIV HAK NA HEMOKOAGULAČNÍ SYSTÉM

HAK ovlivňuje koagulační faktory tím, že exogenní steroidní hormony zvyšují koagulační pohotovost krve. Mechanismus účinku je komplexní. Vliv estrogenní složky na hemokoagulaci je zcela jistě výraznější než vliv gestagenní složky. Nejvýznamnějším způsobem, kterým je ovlivněna hemokoagulace, je oslabení fibrinolýzy (Kardiologická revue, 4/02, s. 280 [online] [cit 2012-06-07]).

9.1 Vliv estrogenů

Křepelka uvádí, že exogenní estrogenu zvyšují produkci hemokoagulačních faktorů VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, fibrinogenu a protrombinu. Kromě toho snižují hladinu antitrombinu III a proteinu S, a tím zvyšují rezistenci vůči aktivovanému proteinu C, toto lze označit jako získanou rezistenci V faktoru k proteinu C (APCR). Tento účinek je přímo úměrný dávce podaného estrogenu. Nejvýznamnějším faktorem prokoagulačního účinku estrogenů je zvýšení koncentrace faktoru VII (Postgraduální medicína, 1/07 [online] [cit 2012-04-07]). S tímto tvrzením se zcela ztotožňuje i Šmírová a spol. (Šmírová, 2002, s. 280 [online] [cit 2012-06-07]). Šmírová a spol. ve své přehledové studii dále uvádí, že estrogenu stimulují proteosyntézu v hepatocytech, následně pak dochází ke zvýšení hladiny fibrinogenu a vitamin K dependentních faktorů, což jsou faktory II, VII, X. U hormonální antikoncepce s nižším obsahem estrogenu se hodnoty těchto faktorů mohou zvyšovat, ale zůstávají ve fyziologickém rozmezí. Změny koagulačních faktorů jsou patrné již v 1. měsíci užívání a přetrvávají po celou dobu užívání hormonální antikoncepce (Šmírová, 2002, s. 280 [online] [cit 2012-06-07]). Brito et al. se k těmto tvrzením přiklání. Udává, že EE vede ke zvýšené tvorbě trombinu, koagulačních faktorů II, VII, VIII, IX, X, XII a XIII, ke snížení tvorby přirozených blokátorů koagulace, jako jsou antitrombin a protein S. Dále vede užívání HAK obsahující EE k získané rezistenci k aktivovanému proteinu C. (Brito et al., 2011)

9.2 Vliv progestinů

Progestiny ovlivňují hemokoagulaci tím, že zvyšují hladinu faktoru VII, snižují hladinu ATIII a proteinu S, a tím zvyšují APCR (Postgraduální medicína, 1/07 [online] [cit 2012-04-07]).

9.3 Vliv na fibrinolytický systém

Autorka Šmírová uvádí, že uživatelky COC s obsahem EE menším než 50 µg mají zvýšenou aktivitu tkáňového aktivátoru plazminogenu a můžeme u nich zjistit také výrazné snížení inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1. Dochází tak tedy k aktivaci fibrinolýzy. Zvýšení fibrinolýzy je pravděpodobně odezva a kompenzace protrombogenního stavu vyvolaného hormonálními preparáty. Gestageny 3. generace aktivují fibrinolýzu oproti starším typům preparátů méně intenzivně. Zde tedy dochází k posunu fluido-koagulační rovnováhy směrem ke koagulaci. (Šmírová, 2002, s.280 [online] [cit 2012-06-07]). Autor Křepelka ve svém článku uvádí, že u uživatelky COC bylo zjištěno zvýšení hladiny inhibitoru fibrinolýzy TAFI (Křepelka, 2007 [online] [cit 2012-08-26]).

9.4 Vliv parenterální kontraceptiv na hemokoagulaci

Studie zabývající se účinkem transdermální antikoncepce na koagulační systém ukázala, že náplasti, které uvolňují 20µg EE denně, mají stejný vliv na hemokoagulační systém, jako COC s 35µg EE, což znamená, že tento typ HAK by neměl být užíván u žen se zvýšeným rizikem VTE. Účinek vaginálního kroužku s uvolňováním 15µg EE + 120µg etonogestrelu denně byl srovnatelný s COC obsahující 30µg EE a 150µg levonorgestrelu. Nedávná studie také srovnávala účinek COC a vaginální kontracepce na hemostázu. Prokázala prokoagulační efekt vlivem EE bez závislosti na způsobu užití. Injekční hormonální kontraceptiva měla oproti jiným parenterálním preparátům, vaginálnímu kroužku a antikoncepční náplasti, menší dopad na koagulační systém než COC. Zřejmě proto, že obsahují přirozené estrogény namísto EE. Dále bylo prokázáno, že injekční forma kontraceptiv minimálně nebo dokonce vůbec nezvyšuje riziko VTE, AIM a CMP. Ovšem tato studie byla provedena na malém počtu respondentek a proto nepředstavuje spolehlivé tvrzení, že injekční forma nezvyšuje riziko VTE (Brito et al., 2011, s. 83).

10 TROMBOFILNÍ STAVY

Trombofilní, neboli hyperkoagulační stavy, znamenají zvýšenou náchylnost ke vzniku trombů. Koagulace krve je dynamický děj, který je na jedné straně iniciován a potencován a na straně druhé inhibován. Důležité je, aby děj zůstal omezen na místo narušení cévního systému a negeneralizoval. Porucha mechanismů, které mohou zabránit nebo utlumit srážení krve je jedna z příčin zvýšeného rizika trombů. Tyto stavy lze rozdělit na vrozené a získané. Vrozené predispozice jsou často zděděné defekty s autozomálně dominantním typem dědičnosti. Patří mezi ně nedostatek antitrombinu III, proteinu C nebo S, rezistence faktoru V vůči aktivovanému proteinu C a některé dysfibrinogémie (Nečas a spol., 2007, s. 113). Klinicky jsou trombofilní stavy charakterizovány rozvojem trombózy v mladším věku (do 45 let, dětský věk není však výjimkou), jejím opakovaným výskytem i v méně obvyklých lokalizacích (Klener et al., 2006, s. 505). U žen, které trpí některou z trombofilií, je asi 2krát vyšší riziko potratu, intrauterinní retardace růstu plodu, placentární abrupce, těžké preeklampsie a HELLP syndromu. U pacientek s trombofilií a komplikacemi v předchozích těhotenstvích je během dalších gravidit vhodná profylaxe trombózy farmaky (Kessler, 2006, s.376 [online] [cit. 2012-08-29]). Pro vrozené trombofilní stavy je charakteristický rodinný výskyt trombóz (Procházka a spol., 2012, s. 113 [online] [cit 2012-11-03]). Autor Kessler uvádí, že většina vrozených trombofilií je rizikových zejména pro rozvoj venózního tromboembolismu. Pro vznik arteriálních trombóz významné nejsou (Kessler, 2006, s.376 [online] [cit. 2012-08-29]). Mezi získané formy řadíme malignity, nefrotický syndrom, protražovanou imobilizaci, myeloproliferativní onemocnění, pooperační stavy atd. Specifické postavení v má antifosfolipidový syndrom, který svým klinickým obrazem do určité míry připomíná formy vrozené (Procházka et al., 2010, s. 369 [online] [cit. 2012-08-26]). První klinickou manifestací antifosfolipidového syndromu mohou být porodnické komplikace, jako jsou například opakované aborty nebo intrauterinní úmrtí plodu (Kessler, 2006, s.376 [online] [cit. 2012-08-29]).

Autor Křepelka ve svém článku řadí k získaným trombofilním stavům systémový lupus erythematoses (SLE), chronické hepatopatie, maligní onemocnění, chronickou renální insuficienci a diabetes mellitus. Mezi klinické situace, které podporují trombofilní stavy, uvádí dlouhodobou imobilizaci, operační výkon a graviditu (Křepelka, 2007, [online] [cit. 2012-08-26]).

10.1 Absolutně kontraindikované trombofilie

10.1.1 Deficit antitrombinu III

Zvýšené riziko trombů je již při snížení hladiny antitrombinu III pod 50%, tedy i u heterozygotů s jednou inaktivační mutací (Nečas a spol., 2007, s. 114). Homozygotní forma je často neslučitelná se životem, proto se v dospělosti setkáváme s formami heterozygotními (Klener et al., 2006, s. 505). Klinicky se onemocnění projeví vznikem hluboké žilní trombózy ve věku 10-35 let. U 40% vznikne bez zjevné příčiny, anebo po lehkém úraze, infekčním onemocnění, v těhotenství a při užívání HAK (60%). U dvou třetin nemocných dochází k žilní trombóze opakovaně (Vojáček, Malý, 2004, s.81). Autor Procházka a spol. uvádí, že deficit antitrombinu je porucha s nejsilnějšími protrombotickými účinky. Riziko rozvoje TEN v průběhu života je u nosičů 70–80% (Procházka, V. a spol., 2012, s.114, [online] [cit. 2012-11-03]). Křepelka uvádí, že riziko TEN je v případě deficitu antitrombinu III zvýšeno 25-50krát (Křepelka, 2007, [online] [cit. 2012-08-26]).

10.1.2 Deficit proteinu C

Prevalence deficitu proteinu C a proteinu S je 0,2–0,5, respektive 0,08 %, dědičnost je téměř vždy autosomálně dominantní. Riziko vzniku trombózy v průběhu života u obou deficitů je okolo 50 % (Procházka et al., 2010, s. 369. [online] [cit. 2012-08-26]). Autor Křepelka ve svém článku uvádí, že riziko vzniku TEN se při deficitu proteinu C zvyšuje 10-15krát a u deficitu proteinu S 10krát (Křepelka, 2007, [online] [cit. 2012-08-26]).

10.1.3 Homozygotní forma mutace faktoru V Leiden

Tento trombofilní stav je pojmenován podle místa, kde byl poprvé objeven (Leiden, Holansko) (Procházka a spol., 2012, s. 113 [online] [cit 2012-09-13]). Procházka uvádí, že se jedná o nejčastější vrozenou koagulopatii, která se dědí autozomálně dominantně. Dále popisuje, že mutace faktoru V, neboli Leidenská mutace, znamená rezistenci na aktivovaný protein C. Riziko tromboembolie v tomto případě je v průběhu života mezi nosiči 30% a dále významně stoupá, pokud se přidruží jiné získané či vrozené trombofilie. Jedná se o bodovou

mutaci koagulačního faktoru V v místě, kde se váže protein C, následně štěpí faktor V a inaktivuje jej (Procházka et al., 2010, s. 369. [online] [cit. 2012-08-26]). Autor Klener uvádí, že frekvence této mutace v evropské populaci je 3-12% a tvoří až 50% všech vrozených trombofilií (Klener et al., 2006, s. 505). V novějším článku z roku 2012 autoři uvádí, že tato mutace postihuje 5-9% evropské populace (Procházka a spol., 2012, s.113 [online] [cit 2012-09-13]). Autor Procházka dále uvádí, že heterozygotní forma faktoru V Leiden zvyšuje riziko trombózy 3–8x, naproti tomu homozygotní postižení představuje až 80ti násobné riziko (Procházka et al., 2010, s. 369. [online] [cit. 2012-08-26]). Autor Křepelka ve svém článku uvádí, že v heterozygotní formě Leidenské mutace je zvýšeno relativní riziko TEN přibližně 7krát, u uživatelk COC se pak toto riziko zvyšuje 35krát. (Křepelka, 2007, [online] [cit. 2012-08-26]). Autorka Šmírová ve svém článku uvádí, že v populaci je riziko TEN 0,8 na 10 000 žen/rok. U nositelek Leidenské mutace bez hormonální antikoncepce je to 5,7 TEN na 10 000 žen/rok, dále u uživatelk hormonální antikoncepce bez Leidenské mutace je riziko 3 na 10 000 žen/rok, ale pokud nositelka Leidenské mutace užívá COC, pak je riziko tromboembolické nemoci 28,5 na 10 000 žen /rok. Je však důležité zmínit, že Šmírová nezohledňuje zygocytu. (Šmírová, 2002, [online] [cit. 2012-06-07]).

10.2 Další vrozené trombofilní stavy

Mutace genu protrombinu G20210A (PG20210A) - zvyšuje riziko rozvoje TEN 2,8krát, při užívání COC zvyšuje uvedená mutace riziko 15krát (Křepelka, 2007, [online] [cit. 2012-08-26]). Procházka a spol. uvádí, že tato mutace postihuje 2% populace. Dochází k zvýšení hladiny protrombinu a autor uvádí, že tím zvyšuje riziko trombózy 3krát, čím se téměř ztotožňuje s tvrzením autora Křepelky (Procházka a spol., 2012, s.114 [online] [cit. 2012-11-03]).

Vrozený deficit proteinu S (dPS) – zvyšuje riziko TEN 10krát (Křepelka, 2007, [online] [cit. 2012-08-26]).

Vrozená elevace hladin faktorů V, VIII, IX a XI (Křepelka, 2007, [online] [cit. 2012-08-26]).

Hyperhomocysteinémie – vrozená forma tohoto onemocnění může být způsobena mnoha enzymatickými defekty. Klinická manifestace je posílena při společném deficitu vitamínu B6,

B12, při deficitu kyseliny listové nebo léčbou metotrexátem (Procházka a spol., 2012, s.114 [online] [cit. 2012-11-03]). Proto tuto patologii někteří autoři řadí mezi trombofilie se smíšenou etiologií (Kessler, 2006, s.376 [online] [cit. 2012-08-29]).

11 HAK A VENÓZNÍ TROMBOEMBOLISMUS

Riziko VTE závisí na dávce EE. HAK s obsahem EE >50 µg má za následek 2krát vyšší riziko VTE ve srovnání s HAK, které obsahují <50 µg EE. HAK obsahující 20 µg EE je spojována se sníženým rizikem trombózy. Třetí generace gestagenů vede k 3krát vyššímu riziku trombózy, než druhá generace gestagenů. Autorka Brito et al. ve svém článku uvádí, že progesterony představují skupinu steroidů, jejichž systémový účinek je také závislý na schopnosti interakce s receptory jiných steroidů, kam patří estrogény, androgény, glukokortikoidy a mineralokortikoidy. Tato schopnost vazby s receptory jiných steroidů a rozdílná afinita k jednotlivým receptorům, může vést k odlišné výši rizika trombózy. COC s gestageny třetí generace způsobuje tzv. získanou rezistenci k aktivovanému proteinu C, která představuje významné riziko VTE, dále zvyšuje tvorbu koagulačních faktorů a tlumí produkci antikoagulantů ve srovnání s preparáty obsahující gestageny druhé generace. Gestageny s androgenním účinkem vykazují slabší rezistenci k aktivovanému proteinu C, než gestageny, které mají slabší androgenní účinek a než ty s antiandrogenním účinkem. V závěru poznatky ze studií vedou k doporučení, že pro pacientky s trombózou nebo trombofilními stavy je COC kontraindikovaná. Čistě gestagenní antikoncepce je povolena podle kritérií udávanými WHO. U pacientek ohrožených VTE (obézních, kuřáček, pacientek s metabolickým syndromem, pacientek starších 40 let a pacientek s pozitivní rodinnou anamnézou trombózy) je kontraceptivem první volby čistě gestagenní antikoncepce, ale užití EE je, kromě kuřáčkám nad 35 let, povoleno (Brito et al, 2011, s. 83).

12 HAK A ARTERIÁLNÍ TROMBOEMBOLISMUS

Arteriální tromboembolismus je u mladých žen sice vzácné onemocnění, ovšem ve spojitosti se sedavým způsobem života a dietními návyky, kde se objevuje nízký obsah vlákniny a vysoký obsah tuků a cukrů v potravě, dochází ke zvýšení rizika AT, a proto u žen se zvýšeným rizikem KVS chorob, kam patří ženy kuřačky, obézní ženy, ženy trpící vysokým krevním tlakem, hypercholesterolemií nebo DM je nutné dbát určité opatrnosti. Riziko je závislé na dávce EE, ovšem AT jsou ohroženy i ženy užívající COC s obsahem EE nižším než 50 µg. Užívání COC s EE <50 µg zvyšuje riziko AT dvakrát. Narozdíl od VTE typ gestagenů signifikantně neovlivňuje riziko AT (Brito et al., 2011, s. 85).

13 CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA (CMP)

Cévní mozkové příhody představují skupinu onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou, kterým je dnes po právu věnována velká pozornost. Jejich následky mají závažný celospolečenský dopad a snaha co nejlépe jim předcházet a co nejlépe je léčit s využitím nových poznatků, výsledků rozsáhlých celosvětových studií, je snahou neurologů posledních let. Cévním mozkovým příhodám je dnes věnována velká pozornost jednak proto, že jsou za nádorovými a kardiovaskulárními nemocemi 3. nejčastější příčinou úmrtí v civilizovaných zemích, zároveň nejčastější příčinou invalidity v dospělé populaci a jednak pro pokroky v diagnostice a terapii (Dufek, 2002, [online] [cit 2012-08-13]). Autor Kalita ve svém článku uvádí, že CMP v průmyslově vyspělých zemích a i u nás jsou dokonce již druhou nejčastější příčinou úmrtí. Dále upozorňuje na fakt, že i když dochází celosvětově k poklesu mortality na iktus, stoupá incidence tohoto závažného onemocnění nejen zvyšováním procenta seniorů v populacích, ale i stoupající incidencí iktu v produktivním věku (Kalita, 2002, [online] [cit 2012-08-13]).

Cévní mozkové příhody nepředstavují jenom problém medicínský, jde také o problém socioekonomický, který je dán na jedné straně léčbou a následky cévních příhod a na druhé straně ztrátou produktivity. Česká republika patří v Evropě k zemím s nejvyšší morbiditou a mortalitou na CMP. V populaci do 65 let je u nás úmrtnost dvojnásobná ve srovnání se zeměmi EU. Pacienti postižení cévní mozkovou příhodou vyžadují komplexní diagnostickou i terapeutickou péči. Základním klíčem k úspěchu je těsná spolupráce jednotlivých oborů (neurolog, internista, neuroradiolog, neurochirurg, angiochirurg, psycholog, logoped, rehabilitační a event. sociální pracovníci) (Dufek, 2002, [online] [cit 2012-08-13]).

13.1 Definice CMP

Jedná se o akutně vzniklé klinické fokální či globální příznaky poruchy funkce mozku trvající déle než 24 hodin (event. do smrti) bez zjevné jiné než vaskulární příčiny (Seidel, Obenberger, 2004, s. 190).

13.2 Anatomicko-fyziologické poznámky

Mozek je zásoben z řečiště karotického a vertebrobazilárního. Obě se sbíhají ve Willisově okruhu. Ten v ideálním případě spojuje všechny přírodní tepny a zprostředkuje kolaterální oběh, jako fyziologickou možnost redistribuce krve. Periferně jsou tyto tepny konečné a jejich uzávěr vede k ischemii. Průtok krve mozkem řídí autoregulační mechanismy, které udržují průtok krve mozkem v rozmezí 60-150 torrů. Hypertonik má toto rozmezí výše, je proto k poklesu krevního tlaku citlivější (Seidel, Obenberger, 2004, s. 190).

Perfuze mozkové tkáně také závisí na periferní cévní rezistenci, která je ovlivněna viskozitou krve, průsvitem a délkou cévy. Normálně protéká mozkem 55ml/min/100g mozkové tkáně. K poruše funkce vede pokles průtoku na 20ml/min a ireverzibilní změny ve struktuře neuronů způsobí pokles pod 10ml/min (Seidel, Obenberger, 2004, s. 192).

13.3 Klasifikace CMP

Postižení mozku na vaskulárním podkladě je z 80% akutní ischemické (malacie) a z 20% hemoragické (mozková hemoragie, subarachnoidální krvácení a arteriovenózní malformace). Postižení je častěji tepenné. (Seidel, Obenberger, 2004, s. 190). Dufek ve svém článku rozděluje cévní mozkové příhody na příhody zapříčiněny ischemií (80%), dále hemoragické (asi 15 %) a subarachnoidální krvácení a cerebrální venózní trombóza tvoří zbylých 5 % (Dufek, 2002 [online] [cit 2012-08-13]). Autoři Vítovec a Souček dělí cévní mozkové příhody na ischemické 80 %, intracerebrální krvácení 15 %, subarachnoidální krvácení 5 %, vaskulární malformace a vývojové abnormality < 1 % (Vítovec, Souček, 2003 [online] [cit 2012-08-13]).

13.4 Rizikové faktory (RF) cévní mozkové příhody

Rizikové faktory se dělí na ovlivnitelné a neovlivnitelné:

13.4.1 Neovlivnitelné RF:

věk - existuje logaritmická závislost výskytu CMP na věku

pohlaví – incidence CMP u mužů je mírně vyšší, s věkem se tento rozdíl stírá

genetická zátěž - nejzávažnější je zejména vliv na typ metabolismu lipidů, dispozice k určitému typu reakce na stres, sklon k diabetes mellitus (Dufek, 2002, [online] [cit 2012-08-13]).

13.4.2 Ovlivnitelné RF:

hypertenze - spolu s onemocněním srdce nejdůležitější rizikový faktor CMP

Léčba hypertenze by mimo farmakologickou léčbu měla zahrnovat i změnu životního stylu, což zahrnuje redukci nadváhy, tělesné cvičení, omezení příjmu sodíku a omezení konzumace alkoholu.

selhání srdce – může zapříčinit jednak selhání hemodynamiky nebo může být srdce zdrojem embolů do mozkové cirkulace (Dufek, 2002, [online] [cit 2012-08-13]).

arytmie – nejčastěji fibrilace síní

diabetes mellitus

hyperlipidémie – ve studiích, které zahrnovaly 13 000 pacientů nebyla zjištěna žádná spojitost mezi sérovou hladinou cholesterolu a incidencí CMP

kouření – nikotinismus je významným rizikovým faktorem zejména u mladých jedinců.

Studie hovoří až o 2–3krát vyšším riziku CMP. U mladých žen je toto riziko navíc zvýšeno současným užíváním hormonální antikoncepce. Vyřazení kouření představuje nejjednodušší řešení pro snížení rizika ischemických i hemoragických CMP.

ateroskleróza (AS) – predilekčním místem AS je postižení magistrálních mozkových tepen s jejich následnou stenózou

AS může ohrožovat několika mechanismy. Hypoperfuzí u závažných stenóz, embolizací exulcerovaného plátu, trombózou v místě plátu a nebo krvácením do plátu.

předchozí tranzitorní ischemická ataka (Holá, Chlumský, 2003, [online] [cit 2012-08-13]).

stenózy karotid (Dufek, 2002, [online] [cit 2012-08-13]).

Mezi **další rizikové faktory** autor Dufek ve svém článku řadí: migrénu, užívání hormonální antikoncepce, obezitu, nedostatek pohybu, abúzus drog (zejména pro hemoragické CMP), nemoci spánku (porucha spánkového vzorce) (Dufek, 2002, [online] [cit 2012-08-13]).

13.5 Ischemická CMP

Ischemické CMP vznikají jako důsledek poruchy prokrvení určité oblasti mozku nebo celého mozku s jeho následnou hypoxií (Vítovec, Souček, 2003, s.26 [online] [cit 2012-09-13]).

13.5.1 Etiologie ischemie

Příčiny ischemických CMP jsou:

lokální – zodpovědné za ložiskovou symptomatologii (vaskulární, srdeční, hematologické)

celkové – vedoucí k difuznímu hypoxickému poškození mozku (Vítovec, Souček, 2003, s.26 [online] [cit 2012-09-13]).

Systémová hypoxie – působí generalizovaný pokles saturace mozku kyslíkem (hypoxická, stagnační, anemická nebo hypoxie z reologických příčin)

Trombotická okluze – autoři Vítovec, Souček uvádí, že 2/3 ischemických CMP jsou způsobeny trombotickým poškozením nasedajícím na dysfunkční či jinak poškozený endotel (Vítovec, Souček, 2003, s.26 [online] [cit 2012-09-13]). Autoři Procházka a spol. uvádějí, že podle předchozích studií většina mozkových trombóz vzniká sekundárně ve spojitosti s lokální nebo systémovou infekcí a více než 30% trombóz zůstává idiopatických. Dále uvádí, že se na vzniku mozkové žilní trombózy podílí trombofilní stavy a také užívání hormonální antikoncepce (Procházka a spol., 2012, s.113 [online] [cit 2012-11-03]).

Embolizace – nejčastěji vzniká při fibrilaci síní, u pacientů s chlopenní vadou nebo po prodělaném AIM

Vaskulitidy, septické emboly, choroby s poruchou srážlivosti a viskozity krve

(Seidel, Obenberger, 2004, s. 194).

Poruchy hemokoagulace, anémie, dehydratace;

Zvýšení intrakraniálního tlaku; (Povýšil, Šteiner, 2007, s.288).

13.5.2 Patofyziologie ischemických CMP

4 základní faktory: - porucha fokální perfuze mozkové tkáně

- poškození neuronů (ale i glie) ischemií vedoucí až k ischemické nekróze buněk

- rozvoj zánětlivých změn (v menší míře) v ložisku ischemie

- indukce apoptózy buněk (s určitou latencí)

(Ehler, 2001, s. 173, [online] [cit 2012-09-13]).

Pokles regionální perfuze mozkové tkáně pod 50 ml/100 g tkáně/min charakterizuje oligémii, ve které dochází ke změnám metabolismu – např. k zástavě syntézy strukturálních proteinů. Při poklesu pod 20 ml dochází k „elektrickému selhání“ a pod 10–12 ml k „energetickému selhání“ s indukcí biochemických a metabolických změn ve tkáni, které nakonec vedou až k nekróze tkáně (ischemická kaskáda). Oblast tkáně mozku strukturálně zachované, ale s poruchou funkce se nazývá „ischemický polostín“. Jedná se o nestabilní oblast mozkové tkáně, která má tendenci již v průběhu několika hodin progredovat do nekrózy, a to i když nedojde k dalšímu prohloubení ischemie (Ehler, 2001, s. 173, [online] [cit 2012-09-13]).

13.5.3 Klasifikace ischemických CMP

Podle průběhu ischemické CMP rozdělujeme na:

1. tranzitorní CMP – TIA (transient ischemic attac)

= epizoda fokální mozkové dysfunkce, kompletně odeznívá do 24 hodin

2. reverzibilní CMP – RIND (reversible ischemic neurologic deficit)

- trvá déle než 24 hodin a odeznívá do 14 dnů, někdy s drobným trvalým funkčním deficitem

3. progredující CMP – SE (stroke in evolution)

- postupně narůstající fokální mozkovou hypoxii s progresí klinických příznaků

4. ireverzibilní CMP – CS (completed stroke)

= dokončená příhoda, jedná se o ložiskovou hypoxii mozku s trvalým funkčním deficitem (Vítovec, Souček, 2003, s.26 [online] [cit 2012-09-13]).

Autor Kalita ve svém článku rozděluje subtypy ischemického iktu podle patofyziologie na:

1. kardioembolický iktus
2. iktus při onemocnění velkých cév (embolizace z aterosklerotických plátů)
3. iktus při onemocnění malých cév (př. fibrinoidní nekróza cévní stěny)
4. iktus vznikající z jiné etiologie (např. angiitidy)
5. iktus z nezjištěných příčin (až ve 30%) (Kalita, 2002, [online] [cit 2012-08-13]).

13.6 Mozková hemoragie

Mozkové hemoragie netraumatického původu jsou až v 80% způsobeny poškozením cévní stěny chronickou arteriální hypertenzí (tzv. typická krvácení), asi 20 % tvoří hemoragie jiného původu (nejčastěji alkohol, AV malformace, venózní angiomy, arteriální aneurysmata) (Vítovec, Souček, 2003, s.26 [online] [cit 2012-09-13]).

13.6.1 Charakteristika

Krvácení vzniká porušením stěny mozkové cévy. Rozlišujeme typické (hypertonické), obvykle tříštivé, destruuující mozkovou tkáň a atypické (lobární), s častěji méně dramatickým průběhem „globózním“, spíše roztlačujícím mozkovou tkáň (Seidel, Obenberger, 2004, s. 197).

13.6.2 Etiologie hemoragických CMP

40-50% hypertenze (chronické zvýšení krevního tlaku způsobuje strukturální změny ve stěně cév. Dochází k tvorbě mikroaneurysmat s disekcí intimy a následné ruptuře cévní stěny (Vítovec, Souček, 2003, s.26 [online] [cit 2012-09-13]) u 30% jsou příčinou hemoragických

CMP aneurysma, dále arterio-venózní malformace, krevní choroby, vaskulitidy, antikoagulační terapie, abusus drog a další (Seidel, Obenberger, 2004, s. 197).

13.7 Mozková žilní trombóza

Podle kasuistik od autorů Procházky a spol. se při výskytu mozkové žilní trombózy u žen ve fertilním věku ve 100% jedná o uživatelky hormonální antikoncepce. V převážné většině případů se jedná o kombinace mutací několika koagulačních faktorů (Procházka a spol., 2012, s.127 [online] [cit 2012-11-03]). Autor Peisker ve svém článku uvádí, že incidence mozkové žilní trombózy je odhadována na méně než 1/100.000, zatímco incidence arteriálních iktů je minimálně 300krát větší. Přičemž počet pacientů s arteriálním iktem lineárně narůstá od třetí dekády, ale počet pacientů s mozkovou žilní trombózou je rovnoměrnější s maximálním zastoupením u novorozenců a žen ve fertilním věku (Peisker, Bartoš, 2006 [online] [cit 2012-08-07]).

13.8 Klinický obraz, diagnostika a terapie CMP

Jelikož jsou CMP nejčastější příčinou invalidity v dospělé populaci, je velice důležitá správná diagnostika a rychlá terapie již v počátečních fázích rozvoje CMP (Dufek, 2002, s. 5 [online] [cit 2012-08-13]). Právě čas rozhoduje o následcích. Autoři Peisker a Bartoš velice trefně uvádí heslo „time is brain“. Což podle nich má být univerzálním přístupem v celé cerebrovaskulární medicíně (Peisker, Bartoš, 2006, [online] [cit 2012-08-13]). Rozsah a distribuce ischemických lézí bývají ovlivněny místem okluze, rychlostí vzniku uzávěru a možností kolaterálního oběhu (Povýšil, Šteiner, 2007, s. 289).

Klinický obraz se odvíjí od postižené tepny a rozsahu postižení (Kalita, 2002, [online] [cit 2012-08-13]). Z kasuistik šesti žen souhrnně zpracovaných v publikaci autora Procházky vyplývá, že se při cerebrální venózní trombóze objevuje ve 100% případů bolest hlavy, dále je často přítomna závrať (87,5% postižených), centrální hemiparéza a quadruparéza (62,5%), u čtvrtiny postižených byly přítomny poruchy zraku, citu, řeči, poruchy chování, spazmy a kóma (Procházka a spol., 2012, s.125 [online] [cit 2012-11-03]). Ložiskové příznaky mohou být překryty poruchou vědomí. Autoři Peisker a Bartoš uvádí, že cefalea je u mozkové žilní

trombózy přítomna v 80-90%, nejčastěji trvalá, difúzní a progresivně se rozvíjející, často až migrenózního charakteru. Dále je v rámci mozkové žilní trombózy u 42–79 % pacientů přítomen epileptický záchvat. Zánětlivé procesy v oromaxilární a otogenní oblasti s šířením per continuitatem jsou příčinou mozkové žilní trombózy asi v 10 % případů. Může se objevovat kvalitativní i kvantitativní porucha vědomí (Peisker, Bartoš, 2006, [online] [cit 2012-08-13]).

Zásadní je rychle určit typ cévní mozkové příhody, a to CT vyšetřením mozku a klinickým neurologickým a interním (kardiologickým) vyšetřením (Ehler, 2001, s. 173, [online] [cit 2012-09-13]).

Mezi obecné zásady péče o pacienta v akutní fázi ischemického iktu patří monitorování vitálních a zejména kardiálních funkcí. Konkrétně tělesné teploty. Bylo zjištěno, že zvýšení teploty o dva stupně po dobu dvou hodin zvyšuje objem infarktu až 3×, dále laboratorních hodnot, například hyperglykémie akceleruje patofyziologické změny ischemického iktu, zajištění nutrice a tekutin, rehabilitace, prevence sekundárních komplikací (infekce, trombózy, pneumonie) a také péče o psychiku pacienta (Kalita, 2002, [online] [cit 2012-08-13]). Zajištění včasné perfuze ischemické mozkové tkáně je přednostním cílem léčby akutních ischemických CMP. Terapeutické postupy se zaměřují na všechny 4 základní patofyziologické momenty, které byly popsány výše. Po vzniku ischemie existuje časové rozpětí, tzv. „reperfuční okno“, kdy může dojít k plnému obnovení cirkulace v postižené oblasti mozku. Ischemie tkáně ovšem vede k indukci změn, které i přes dokonalou reperfuzi způsobují „pozdní změny“. Užitím neuroprotektiv dochází k podstatnému prodloužení časového úseku mezi vznikem ischemie a rozvojem pozdních změn neuronů. Užívá se termín „neuroprotektivní okno“ (Ehler, 2001, s. 173, [online] [cit 2012-09-13]). Neuroprotektiva ovlivňují a zabraňují biochemickým a buněčným změnám v ischemickém ložisku a podporují přežití neuronů a gliových buněk (Kalita, 2002 [online] [cit 2012-08-31]). V multidisciplinárním přístupu se uplatňuje i léčebná rehabilitace, která by měla podporovat dosažení co nejvyšší kvality života pro pacienty (Votava, 2001, [online] [cit 2012-08-13]).

Z farmakoterapie pro reperfuzi ischemického ložiska se užívají trombolytika (streptokináza, urokináza...). Ukázalo se, že podávání kyseliny acetylsalicylové vede k redukci výskytu časné recidivy iktu. Podávání heparinu způsobuje zabránění růstu trombotického uzávěru.

Rizikem však je hemoragická transformace ischemického ložiska. Autor Kalita upozorňuje, že trombolýza je velice výběrovou metodou a vždy je nutné zvážit benefit vzhledem k riziku pro pacienta. Pro pacienty, kteří nesplňují kritéria pro použití progestivních metod, zbývá paliativní podpůrná terapie (Kalita, 2002, [online] [cit 2012-08-13])

Terapie hemoragické CMP je velice různorodá a specifikuje se dle mechanismu vzniku krvácení. Zaměřuje se na léčbu nitrolební hypertenze, prevenci recidivy krvácení, korekci poruch koagulace či agregace a vyřazení zdroje krvácení, což se po zdiagnostikování provádí buď konzervativně, endovaskulárně, radioterapií či otevřenou intervencí (Tomek, Šroubek 2007, [online] [cit 2012-11-01]). Autor Škoda uvádí „Z intervenčních metod se provádí neurochirurgická operace nebo angioplastika magistrálních mozkových tepen. Perkutánní transluminální angioplastika s nebo bez stentu je vhodnou alternativou karotické endarterektomie“ (Škoda, 2007, [online] [cit 2012-08-31]).

13.9 Důsledky cévní mozkové příhody

„Kolem 25 % pacientů s CMP (ischemické + hemoragické) umírá během prvního měsíce, přibližně 40 % umírá během prvního roku po vzniku první akutní CMP, jednoměsíční úmrtnost u mozkového infarktu kolísá mezi 8–16 %, primární mozková hemoragie a subarachnoidální krvácení pak mají jednoměsíční mortalitu 30–40 %! Kumulativní riziko recidivy CMP během pěti roků je kolem 30–40 %“ (Vítovec, Souček, 2003, s. 26 [online] [cit 2012-09-13]). Autoři Procházka a spol. ve svém článku uvádí, že podle posledních studií na mozkovou žilní trombózu umírá okolo 10% postižených (Procházka a spol., 2012, s. 113 [online] [cit 2012-11-03]).

14 HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE A CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA

Autor Čepický uvádí, že riziko ischemických cévních příhod je, při nejmenším pro ženy, které nekouří a/nebo nemají neléčenou hypertenzi či migrénu s aurou, buď vůbec nezměněné, nebo jen zcela nepatrně zvýšené. K posouzení individuálních případů je také důležitý věk. Obecně platí, že tyto cévní příhody jsou u žen v reprodukčním věku velmi vzácné. Podle Čepického je cévní mozková příhoda v anamnéze ženy absolutní kontraindikací k užívání COC (Čepický, 2004, [online] [cit. 2012-06-05]).

Autoři Lidegaard et al. ve své kohortové studii, kde v průběhu 15ti let při sledování 1,626,158 netěhotných žen ve věku 15-49 let, které neměly ve své anamnéze onemocnění srdce nebo onkologickou diagnózu, došel k závěru, že absolutní riziko cévní mozkové příhody a infarktu myokardu v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce je nízké, ovšem zvýšené riziko zaznamenal při užívání kontraceptiv obsahujících 20 µg ethinylestradiolu a ještě mírně vyšší u preparátů s 30-40 µg ethinylestradiolu. Rozdíly výše rizika, závislé na gestagenní složce, byly relativně malé (Lidegaard et al., 2012, [online] [cit. 2012-08-02]).

Zajímavé tvrzení uvádí autoři Calhoun et al. se ve své retrospektivní studii. Zde se zabývají souvislostí mezi kontracepcí v podobě vaginálního kroužku a migrénou s aurou. Uvádí, že výskyt migrény přímo koreluje s hladinou estrogenů. Poukazuje také na fakt, že mnoho žen s pozitivní anamnézou výskytu migrény doprovázené aurou, patří mezi kontraindikané k užívání hormonálních kontraceptiv kvůli obavám z vyššího rizika výskytu ischemické cévní mozkové příhody. Ovšem moderní kontraceptivum, v podobě vaginálního kroužku, které zajišťuje minimální fluktuaci hladin pohlavních hormonů, vede ke snížení frekvence výskytu migrény s aurou, což by mohlo být teoreticky zobecněno tak, že ono ustálení hladin hormonů povede také ke snížení výskytu ischemické cévní mozkové příhody. Ve své studii došel k závěru, že u 91,3% respondentek došlo ke snížení výskytu migrény a žádná z žen neuvedla zvýšení frekvence. Upozorňuje však, že je nutné provedení dalších studií k potvrzení tohoto výroku (Calhoun et al., 2012, [online] [cit. 2012-08-03]).

Gorenoi et al. ve své publikaci uvádí, že riziko venózního tromboembolismu je 3-6krát vyšší u uživatelék hormonální antikoncepce a riziko CMP a IM je zvýšeno 2-3krát. Toto riziko zpětně klesá po vysazení kontraceptiva. Zároveň se shoduje i s jinými autory v tom, že riziko žilního tromboembolismu je tím vyšší, čím je vyšší dávka estrogenů v užívaném kontraceptivu, a že při užívání čistě gestagenní antikoncepce nebyl zaznamenaný nárůst rizika tromboembolismu (Gorenoi et al., 2007, s. 4).

Šmírová a spol. uvádí, že při užívání kombinované estrogen-gestagenní antikoncepce je prokázán 4násobně vyšší výskyt tromboembolické nemoci ve srovnání s normální populací žen (Šmírová, 2002, s. 281 [online] [cit 2012-06-07]).

V britském lékařském věstníku z roku 2000 autor Hannaford uvádí, že riziko ischemické CMP je u uživatelůk COC 3-4krát vyšší, než u žen, které kontraceptiva neužívají. Toto riziko není závislé na délce užívání a přetrvává pouze do doby, kdy je COC užívána. Dále také uvádí, že je toto riziko zvýšeno u žen, které mají další rizikové faktory, jako je HN, kouření a migréna. Co se týká hemoragické formy CMP, uvádí, že je u uživatelůk COC oproti populaci žen, které COC neužívají, pouze mírně zvýšené riziko. Pomocí rozsáhlé studie WHO je závěr takový, že u žen, které mají pod 35 let, nekouří a netrpí hypertenzí, není zvýšené riziko výskytu této formy CMP (Hannaford, 2000, [online] [cit 2012-08-07]).

Brito et al., 2010 uvádí, že i když je CMP u žen v reprodukčním věku vzácným onemocněním, její incidence je u uživatelůk HAK zvýšena. Při srovnání preparátů s EE $\geq 50 \mu\text{g}$ a s obsahem $50 \mu\text{g}$ EE je riziko CMP téměř 3krát vyšší (OR: 5.3 oproti OR: 1.53). Studie dále nepotvrdila žádný rozdíl při užívání třetí nebo druhé generace gestagenů. Jiná, nedávná studie provedená na tisícovce žen prokázala, že riziko CMP je 2,3krát vyšší u uživatelůk COC obsahující $<50 \mu\text{g}$ EE ve srovnání se ženami, které neužívají COC. Dalším zjištěním v této studii bylo, že migréna s aurou představuje 2krát vyšší riziko CMP oproti migréně bez aury. S tímto tvrzením se ztotožňuje i autoři Rachel et al., uvádí, že migréna s aurou u jinak zdravých žen užívajících COC zvyšuje riziko CMP 2krát. Toto riziko je dále zvýšeno současným kouřením. Uvádí také, že migréna bez aury nezvyšuje riziko CMP (Rachel et al., 2010).

Brito et al., 2010 uvádí, že je důležité zdůraznit, že v období reprodukčního života ženy, je arteriální trombóza méně častá než žilní trombóza. Na jeden případ AT připadá 5-10 případů VTE.

Pokud jde o IM a CMP, nebylo pro nízkodávková kontraceptiva jejich zvýšení u zdravých žen bez dalších rizikových faktorů (DM, HN, kouření) prokázáno. Naproti tomu u žen nad 35 let, které kouří 10 a více cigaret denně a mají ještě další z rizikových faktorů (např. DM), je riziko IM a CMP zvýšeno asi 30krát (Lincová, Farghali, et al., 2002, s. 406).

ZÁVĚR

Závěrem zhodnotím jednotlivé cíle, které jsem si v rámci úvodu stanovila.

Prvním cílem bakalářské práce bylo sjednocení informací o hormonální antikoncepci a CMP. V části práce věnované hormonální antikoncepci, je popsán její mechanismus účinku, dělení, rozdíly mezi jednotlivými skupinami hormonálních kontraceptiv, ovlivnění dalších tělních systémů, včetně vlivu hormonální antikoncepce na hemokoagulační kaskádu. Podrobněji je rozebrán účinek jednotlivých hormonů, obsažených v hormonální antikoncepci, na koagulační faktory. Dále jsou uvedeny absolutní i relativní kontraindikace k jejímu užívání. Cévní mozková příhoda spolu s migrénou s auroou či migréna bez aury, která vznikla během užívání CC u ženy starší 35 let patří z neurologických kontraindikací mezi absolutně kontraindikované (Čepický et al., 2005, [online] [cit. 2012-09-11]). Následně je v práci nastíněna koagulační kaskáda a její protihrač, fibrinolýza. Jsou uvedeny některé vrozené trombofilní stavy, které vedou ke zvýšenému riziku výskytu CMP. Absolutně kontraindikované trombofilie, mezi které patří deficit antitrombinu III, deficit proteinu C a homozygotní forma mutace faktoru V Leiden (Procházka et al., 2010, s. 369 [online] [cit. 2012-08-26]) jsou rozebrány podrobněji. V části, která patří cévní mozkové příhodě je uvedena její etiologie, základní klasifikace, patofyziologické děje, ke kterým dochází v průběhu CMP, je nastíněn klinický obraz, diagnostika a léčba.

Druhým cílem bakalářské práce bylo uvést hlavní rizikové faktory pro výskyt cévní mozkové příhody. Tyto se zpravidla dělí na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi nejzávažnější rizikový faktor CMP patří hypertenze a onemocnění srdce. K neovlivnitelným rizikovým faktorům autoři řadí věk, pohlaví a genetickou zátěž (Dufek, 2002, [online] [cit. 2012-08-13]). Autoři Holá a Chlumský připojují mezi ovlivnitelné faktory arytmiie, diabetes mellitus, aterosklerózu, předchozí tranzitorní ischemickou ataku a kouření, jehož vyřazení představuje nejjednodušší řešení pro snížení rizika ischemických i hemoragických CMP. Otázka hyperlipidémie představuje určitý otazník. Ve studiích, které zahrnovaly 13 000 pacientů nebyla zjištěna žádná spojitost mezi sérovou hladinou cholesterolu a incidencí CMP (Holá, Chlumský, 2003, [online] [cit. 2012-08-13]). Obezita a nedostatek pohybu, které s hladinou krevních tuků také souvisí, jsou řazeny mezi rizikové faktory (Dufek, 2002, [online] [cit. 2012-08-13]). Mezi další rizikové faktory se řadí migréna, kvůli obavám z vyššího výskytu ischemických CMP. Užívání hormonální antikoncepce patří mezi ovlivnitelné rizikové faktory.

Třetím cílem práce bylo uvést, jakou mírou ovlivňuje užívání hormonální antikoncepce výskyt CMP u žen ve fertilním věku. Po zpracování článků je tento bod poněkud obtížné zobecňovat proto, že autoři některých článků nerozlišují incidenci CMP podle hladiny EE v užívaných preparátech oproti jiným autorům, popřípadě nerozlišují mezi jednotlivými typy CMP. Lze však říci, že v novějších člancích se autoři převážně shodují na tom, že riziko ischemické CMP je u žen, které užívají COC 2-4krát zvýšené oproti populaci žen, které COC neužívají. Riziko je tím vyšší, čím je vyšší hladina ethinylestradiolu. Na tom se všichni autoři, kteří tento faktor ve svém článku zohledňují, shodují. Riziko cévní mozkové příhody zvyšuje přítomnost dalších rizikových faktorů jako je věk nad 35 let, kouření, HN a migréna s aurou. Výskyt hemoragické formy CMP není u jinak zdravých žen bez dalších rizikových faktorů buď vůbec, nebo pouze mírně zvýšen. Dále mě zajímala možnost hormonální ochrany před nežádoucím otěhotněním žen, které mají v anamnéze některý z rizikových faktorů pro výskyt CMP. Autoři se shodují, že gestagenní antikoncepce se díky svému složení hodí i pro rizikové ženy, protože tento typ HAK není spojován s významnými změnami v koagulačním a fibrinolytickém systému.

Ačkoliv je CMP u žen ve fertilním věku vzácné onemocnění, její následky jsou velice závažné. V akutní fázi představuje ohrožení života, později může vést k vážným trvalým následkům. Dopad tohoto hendikepujícího onemocnění je o to tragičtější, že se může týkat i mladých žen. Podle mého názoru, současná populace žen nemá mnohdy představu o možných následcích užívání HAK. Ačkoliv užívání HAK, stejně jako každých jiných farmak, s sebou přináší rizika, nelze opomenout, že tyto preparáty mají spoustu pro ženy prospěšných indikací. Potěšující je také fakt, že počet umělých ukončení těhotenství na žádost pacientky, má podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky od r. 1970, kdy se objevují statistické informace o počtu žen užívajících v ČSSR hormonální antikoncepci, klesající charakter. Počet uživatelék HAK činil téměř 32 tisíc žen. UPT bylo ve stejném roce provedeno asi u 59tisících žen, tento počet nezahrnuje umělá přerušování těhotenství indikovaná ze zdravotních důvodů. V roce 2011 v ČR HAK užívá přes jeden milion žen, UPT bylo provedeno u necelých 18tisících českých žen (ÚZIS, 2012, s. 26 [online] [cit. 2013-03-09]).

Při pročitání článků a následných rozpravách s ženami v mém okolí, kterých se daná problematika týká, jsem došla k mnoha zajímavým a někdy i alarmujícím informacím. Nemilé pro mě bylo zjištění, že CMP patří mezi třetí až druhou nejčastější příčinu úmrtí ve vyspělých zemích, a že i mladé ženy ve fertilním věku, které jsou postiženy tímto onemocněním, mohou

zemřít, popřípadě utrpět vážné hendikepující následky. Ani jedna z mnou oslovených 56 žen, si nepřipouštěla možnost rizika CMP v souvislosti s užíváním HAK. Příjemné bylo zjištění, že i ženy s nějakým rizikovým faktorem, pro které je COC kontraindikovaná, mají možnost se chránit gestagenními preparáty. Příjemnější bylo zjištění, že u žen, které užívají HAK a jsou jinak zdravé, nekouří a jejich věk je pod 35 let, je jejich riziko CMP buď minimálně zvýšené či vůbec nezměněné oproti ženám, které HAK neužívají. Dále fakt, že hemoragická forma CMP, která má horší, mnohdy až fatální následky, není užíváním HAK podle většiny autorů ovlivněna.

Dále při zpracovávání článků byl pro mě překvapující závěr týkající se migrény. Autorka Calhoun poukazuje na skutečnost, že COC je absolutně kontraindikovaná u žen trpících migrénou s aurou. Podle jejího pozorování však došla k závěru, že moderní kontraceptiva v podobě vaginálního kroužku, která ustálí hladinu pohlavních hormonů, vedou k tomu, že se snižuje incidence migrény s aurou a tento poznatek by mohl být zobecněn k tvrzení, že toto ustálení povede i ke snížení výskytu ischemické CMP.

Dále jsem se také dozvěděla nová data o mozkové žilní trombóze. Sice je tato forma CMP vzácnější, její incidence je ale větší právě u žen ve fertilním věku. Z dostupných kazuistik jsem vyčetla, že při výskytu mozkové žilní trombózy, se ve 100% jednalo o uživatelky HAK, které většinou trpěly kombinací několika mutací koagulačních faktorů. Toto zjištění mě navedlo i na spekulaci ohledně preventivního testování žadatelek o preskripci HAK na přítomnost mutací koagulačních faktorů. Hlavním cílem mé práce bylo podat ucelené a srozumitelné informace ohledně možných rizik užívání HAK, protože právě informovanost je podle mého názoru jeden z hlavních faktorů, který přispívá k možné prevenci. Myslím si, že tento cíl byl splněn.

SEZNAM ZKRATEK

APCR – acquired protein C rezistence
AT – arteriální trombóza
AIM – akutní infarkt myokardu
AS – ateroskleróza
CC – combined contraception
CMP – cévní mozková příhoda
COC – combined oral contraception
DM – diabetes mellitus
EE – etinylestradiol
EU – Evropská Unie
FSH – folikulostimulační hormon
HAK – hormonální antikoncepce
HDL cholesterol – high density lipoprotein
HN – hypertenze
IM – infarkt myokardu
KVS – kardiovaskulární systém
LDL cholesterol – low density lipoprotein
LE – lupus erytematodes
LH – luteinizační hormon
MŽT – mozková žilní trombóza
RF – rizikové faktory
TK – tlak krve
TT – tělesná teplota
UPT – umělé přerušování těhotenství
VTE – venózní tromboembolismus
t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu
u-PA – urokinázový typ aktivátoru plazminogenu
WHO – World Health Organization

BIBLIOGRAFICKÉ ZDROJE

BRITO, M., F. NOBRE a C. VIEIRA. Hormonal Contraception and Cardiovascular System. 2010, 96(4), s. 81-89 [cit. 2012-08-13].

CALHOUN, A., S. FORD a A. PRUITT. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. *PubMed* [online]. 2012, 52(8), s. 1246-1253 [cit. 2012-08-03]. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02211.x. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22789073>

ČEPICKÝ, P. et al. Doporučení k předpisu kombinované hormonální kontracepce (CC). *Levret: Moderní gynekologie a porodnictví* [online]. 2005, roč. 14, č. 1, s. 11-26 [cit. 2012-09-11]. Dostupné z: <http://www.levret.cz/>

ČEPICKÝ, P. Česká doporučení k předpisu antikoncepce a zdravotní kritéria k užívání antikoncepce WHO. *Levret: Moderní gynekologie a porodnictví* [online]. 2004, roč. 13, č. 1, s. 42-45 [cit. 2012-08-07]. Dostupné z: <http://www.levret.cz/>

ČEPICKÝ, P. Historie antikoncepce. *Levret: Moderní babictví* [online]. 2004, s. 1-3 [cit. 2012-07-09]. Dostupné z: <http://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2004-3/?pdf=149>

DUFEK, M. Cévní mozkové příhody: Obecný úvod a klasifikace. *Solen: Interní medicína pro praxi* [online]. 2002, č. 6, s. 5-10 [cit. 2012-08-13]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2002/06/10.pdf>

DULÍČEK, P., I. KALOUSEK a J. MALÝ. Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc - Jak je to ve skutečnosti. *Solen: Praktická medicína* [online]. 2002, č. 8, s. 6-9 [cit. 2012-03-09]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2002/08/13.pdf>

EHLER, E., A. KOPAL, P. MANDYSOVÁ a J. LATTA. Komplikace ischemické cévní mozkové příhody. *Solen: Neurologie pro praxi* [online]. 2011, 12(2), s. 129-134 [cit. 2012-09-13]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2011/02/13.pdf>

EHLER, E. Cévní mozkové příhody: Neuroprotektivní léčba. *Solen: Neurologie pro praxi* [online]. 2001, č. 4, s. 173-177 [cit. 2012-09-13]. Dostupné z:

<http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2001/04/04.pdf>

GORENOI, V. Benefits and risks of hormonal contraception for women. *GMS Health Technology Assessment, Deutschland*, 2007, 10 s.

HANNAFORD, P. Health consequences of combined oral contraceptives. *British medical bulletin*, No. 3 [online]. Aberdeen, UK, 2000 s.749-760 [cit. 2012-08-14]. Dostupné z:

<http://bmb.oxfordjournals.org/>

HOLÁ, D. a J. CHLUMSKÝ. Ischemické ikty. *Solen: Interní medicína pro praxi* [online]. 2003, č. 9, s. 474-476 [cit. 2012-08-13]. Dostupné z:

<http://www.internimediceina.cz/pdfs/int/2003/09/09.pdf>

KALITA, Z. Akutní ischemický iktus: diagnostika a léčba. *Solen: Interní medicína pro praxi* [online]. 2002, č. 6, s. 18-21 [cit. 2012-08-13]. Dostupné z:

<http://www.internimediceina.cz/pdfs/int/2002/06/12.pdf>

KESSLER, P. Trombofilní stavy. *Solen: Interní medicína pro praxi* [online]. 2006, č. 9, s. 374-379 [cit. 2012-08-26]. Dostupné z:

<http://www.internimediceina.cz/pdfs/int/2006/09/02.pdf>

KŘEPELKA, P. Trombofilie a hormonální antikoncepce. *Zdravotnické noviny* [online]. 2007 [cit. 2012-08-26]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/trombofilie-a-hormonalni-kontracepce-285068>

KUTINOVÁ CANOVÁ, N. Hormonální antikoncepce [online]. 2006 [cit. 2012-08-02]. Dostupné z:

http://farm.lf1.cuni.cz/zaloha/files/hormonalni_antikoncepce_vseobec_canova2006.pdf

LIDEGAARD, O., E. LØKKEGAARD, A. JENSEN, CW. SKOVLUND a N. KEIDING. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *PubMed* [online].

2012, 366(24), s. 2257-66 [cit. 2012-08-02]. DOI: 10.1056/NEJMoa1111840. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22693997>

NEUMANN, J. a O. ŠKODA. Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod: přehled současných možností. *Solen: Medicína pro praxi* [online]. 2007, č. 5, s. 233-236 [cit. 2012-08-31]. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2007/05/11.pdf>

PEISKER, T. a A. BARTOŠ. Mozková žilní trombóza: Stále opomíjené onemocnění. *Solen: Neurologie pro praxi* [online]. 2006, č. 3, s. 160-163 [cit. 2012-08-07]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2006/03/12.pdf>

PROCHÁZKA, M. a J. PROCHÁZKOVÁ. Hormonální antikoncepce a trombofilní stavy. *Solen: Interní medicína pro praxi* [online]. 2010, 12(7 a 8), s. 369-371 [cit. 2012-08-26]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/07/07.pdf>

RACHEL, A., C. MEGAN a L. ABBY. Contraception Choices in Women with Underlying Medical Conditions. *American Family Physician* [online]. 2010, 82(6), s. 621-628 [cit. 2012-07-09]. Dostupné z: www.aafp.org/afp

ROTT, H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *PubMed* [online]. 2012, 24(4), s. 235-240 [cit. 2012-07-31]. DOI: 10.1097/GCO.0b013e328355871d. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22729096>

SEIDL, Z. a M. VANĚČKOVÁ. Zobrazovací metody - nové možnosti a poznatky - část 1: Cévní onemocnění mozku. *Solen: Interní medicína pro praxi*. 2004, č. 10, s. 489-494 [cit. 2012-08-13]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2004/10/05.pdf>

STÁRKA, L. a V. ZAMRAZIL. *Základy klinické endokrinologie*. Praha: Maxdorf, 2005. 378 s. ISBN 80-7345-066-6

ŠMÍROVÁ, S., M. CHOCHOLA a M. ASCHERMANN. Hluboká žilní trombóza v souvislosti s užíváním estrogen-gestagenní perorální antikoncepce. *Kardiologická revue* [online]. 2002, č. 4, s. 279-281 [cit. 2012-06-07]. Dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=kr_02_04_08s.pdf

TOMEK, A. a J. ŠROUBEK. Cévní mozkové příhody hemoragické. *Medicabáze* [online]. 2007 [cit. 2012-11-01]. Dostupné z: http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=22&termId=1218&tname=C%C3%A9vn%C3%AD+mozkov%C3%A9+p%C5%99%C3%ADhody+hemoragick%C3%A9

VÍTOVEC, J. a M. SOUČEK. Hypertenze a cévní mozkové příhody. *Solen: Neurologie pro praxi* [online]. 2003, č. 1, s. 26-29 [cit. 2012-08-13]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2003/01/07.pdf>

VOTAVA, J. Rehabilitace osob po cévní mozkové příhodě. *Solen: Neurologie pro praxi* [online]. 2001, č. 4, 184-189 [cit. 2012-08-13]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2001/04/06.pdf>

ZDRAVOTNICKÁ STATISTIKA. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. 2012 [cit. 2013-03-09]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/potraty>