

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD



Ústav porodní asistence

Lenka Lavická

**Užívání hormonální antikoncepce  
u dospívajících dívek**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Věra Vránová, Ph.D.

Olomouc 2012

## **ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

**Název práce:** Užívání hormonální antikoncepce u dospívajících dívek

**Název práce v AJ:** The use of hormonal contraceptives in adolescent girls

**Datum zadání:** 2011-11-11

**Datum odevzdání:** 2012-05-02

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

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

**Autor práce:** Lenka Lavická

**Vedoucí práce:** Mgr. Věra Vránová, Ph.D.

**Oponent práce:** Bc. Marta Číhalíková

### **Abstrakt v ČJ:**

Přehledová bakalářská práce se zabývá užíváním hormonální antikoncepce u dospívajících dívek. Pohledem dívek na hormonální antikoncepci, co ovlivňuje jejich výběr a jakým metodám aplikace dávají přednost. Dále se věnuje vlivu hormonální antikoncepce na kostní metabolismus, hmotnost a na riziko tromboembolické nemoci. Popisuje protektivní faktory hormonální antikoncepce, které dívky nejvíce využívají.

### **Abstrakt v AJ:**

Overview thesis deals with the use of hormonal contraceptives in adolescent girls. Looking girls in hormonal contraception, what influences their selection and application methods which they prefer. It also discusses the influence of hormonal contraception on bone metabolism, weight and the risk of thromboembolic disease. Describes protective factors hormonal contraception, which girls the most.

### **Klíčová slova v ČJ:**

Antikoncepce, hormonální antikoncepce, dospívání, tromboembolická nemoc, nikotin, obezita, pleť, premenstruační obtíže, dysmenorea

### **Klíčová slova v AJ:**

Contraception, hormonal contraception, adolescence, thromboembolic disease, nicotine, obesity, skin, premenstrual problems, dysmenorrhea

**Rozsah:** 47 s., 3 s. příloh

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

Olomouc 30. dubna 2012

-----

podpis

Děkuji Mgr. Věře Vránové, Ph.D. za odborné vedení bakalářské práce. Upřímné poděkování patří mé rodině a mému příteli za neustálou podporu jak v osobním, tak studentském životě.

## OBSAH

ÚVOD .....	6
2 POHLED NA HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCI .....	9
3 HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE A RIZIKO VZNIKU TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI .....	13
4 HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE A JEJÍ VLIV NA KOSTNÍ DENZITU BĚHEM DOSPÍVÁNÍ .....	20
5 HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE A ROZLOŽENÍ TĚLESNÉ HMOTNOSTI .....	23
6 PROTEKTIVNÍ ÚČINKY HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE .....	27
6.1 Protektivní účinky na pleť .....	27
6.2 Protektivní účinky při premenstruačních a menstruačních bolestech .....	32
7 DISKUZE .....	36
ZÁVĚR .....	40
POUŽITÁ LITERATURA .....	41
SEZNAM PŘÍLOH	
PŘÍLOHY	

## ÚVOD

Hormonální antikoncepce je jednou z nejrozšířenějších forem antikoncepce na světě, odhaduje se, že v současnosti metodu hormonální kontracepce používá celosvětově přes 200 milionů žen. (Čepický, 2004, str.259–266)

V České republice je hormonální antikoncepce hlavním důvodem poklesu počtu umělých ukončení těhotenství. Užívá ji přibližně 40 % žen ve fertilním věku. Tímto počtem se Česká republika zařadila mezi vyspělé země s výbornými výsledky v oblasti plánovaného rodičovství. (Fanta, 2008, s.149)

Historie hormonální antikoncepce se datuje do padesátých let 20. století, kdy probíhaly její první klinické zkoušky a zavedení na trh, ačkoliv vědecký průkaz zablokování ovulace gestagenem byl publikován již v roce 1937. Vývoj první antikoncepční pilulky v roce 1951 Pincusem, Rockem a Garciou byl následován klinickými zkouškami u žen v Portoriku a na Haiti. Na trh v USA byl první preparát uveden pod názvem Enovid v roce 1956. Byl původně určen k léčbě hormonálních poruch, od roku 1959 pak již jako kontraceptivum. V Evropě se první kontracepční preparát pod názvem Anovlar objevil v roce 1961. Prvním preparátem v Československu byl v roce 1965 Antigest. (Hrachovec a kol., 2005, s. 221-224) V USA už byl mezitím na trhu první přípravek čistě gestagenní antikoncepce, Depo-Provera (Upjohn, 1963). (Čepický, 2004, s. 259-266)

Rok 2010 byl rokem 50. výročí uvedení prvních perorálních antikoncepčních přípravků na trh. Vývoj v oblasti hormonální antikoncepce od té doby zaznamenal výrazný posun - v dávkách steroidních složek, v jejich složení a výzkumu nových molekul. Tyto změny jsou zodpovědné za významné rozšíření užívání antikoncepčních přípravků, které převážně souvisejí s redukcí výskytu závažných i málo závažných nežádoucích účinků, zlepšení snášenlivosti a stále se zvyšující compliance.

Hlavní trendy vývoje v oblasti hormonální antikoncepce lze rozdělit do 3 základních směrů. Týkají se estrogení (postupné snižování dávky) a gestagenní složky a vývoje nových aplikačních forem. K těmto významným vývojovým trendům se v poslední době přidávají i změny, které mohou přinášet další posun

ve zlepšení compliance nebo nové nekontracepční příznivé účinky (změny schématu dávkování, přidávání nových doplňků). (Fanta, 2011, s. 176-178)

*„Pro každou dívku je vhodná určitá forma antikoncepce, jejíž výběr závisí na věku, ve kterém dívka antikoncepci požaduje, charakteru menstruačního cyklu, hormonálním statusu adolescentky, pravidelnosti pohlavního styku, počtu sexuálních partnerů a aktuálním zdravotním stavu. Vhodnou formou antikoncepce lze snížit rizika nežádoucí gravidity u mladistvých dívek. Každá antikoncepce je vždy lepší a méně riziková, než provedená interrupce. Kromě toho lze hormonální antikoncepci využít i terapeuticky v některých jiných indikacích“*

(Geržová, 2007, s. 20)

### **Cíle**

1. Zjistit pohled dospívajících dívek na hormonální antikoncepci.
  - a) Jaké preparáty hormonální antikoncepce si dívky nejčastěji vybírají?
  - b) Jaká jsou kritéria pro výběr?
  - c) Co jejich výběr ovlivní?
2. Zjistit riziko TEN u dospívajících dívek užívající hormonální antikoncepci.
3. Zjistit vliv hormonální antikoncepce na kostní denzitu u dospívajících dívek.
4. Zjistit nejčastěji vyhledávané protektivní účinky hormonální antikoncepce.

### **Vyhledávací strategie**

Vyhledávání zdrojů použitých v bakalářské práci jsem prováděla na základě zadání těchto klíčových slov: antikoncepce, hormonální antikoncepce, dospívání, tromboembolická nemoc, nikotin, obezita, pleť, premenstruační obtíže, dysmenorea. K vyhledávání odborných článků, studií a přehledových studií jsem použila: databáze - Bibliographia Medica Českoslovacca (MEDVIK), vyhledávač Google Scholar, server Pubmed, internetové stránky – [www.levret.cz](http://www.levret.cz), [www.prolekare.cz](http://www.prolekare.cz).

Do bakalářské práce jsem vyhledávala zdroje, jež byly publikovány v letech 1999 – 2012. Na základě výše uvedených klíčových slov a kritérií jsem vyhledala v uvedených databázích, internetových stránkách a vyhledávačích v období října 2011 až března 2012 celkem 125 zdrojů souvisejících s mým tématem (38 v českém a 97 v anglickém jazyce). Jednotlivé texty jsem prostudovala a do bakalářské práce zařadila celkem 43 z nich (18 českých článků a 25 anglických). Zbýlých 82 zdrojů jsem nepoužila z důvodu opakování se informací, nedostatečného množství informací, nespecifických výsledků. Z použitých článků přikládám i zajímavé tabulky, které uvádím v přílohách.



## 1 POHLED NA HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCI

Fait a Apetauer publikovali článek o výzkumu prováděném v České a Slovenské republice. Výzkum byl o významu konzultace při výběru kombinované hormonální antikoncepce – výsledky projektu CHOICE (Contraception Health Research Of Informed Choice Experience). Cílem projektu bylo zhodnotit vliv standardizované informace na volbu aplikační cesty kombinované hormonální antikoncepce. Studie byla neintervenční, multicentrická, prospektivní a byla prováděna na gynekologicko-porodnické klinice 1. LF UK a VFN v Praze. V souboru 1944 žen ze 183 center České a Slovenské republiky byla dotazníkovou metodou hodnocena volba aplikační cesty před a po konzultaci s lékařem. Na otázku zamýšlené i zvolené antikoncepce odpovědělo 1911 žen. Prakticky nezměněna zůstala preference pilulky se 46,6 % (CI 95% 44–50 %, 906 žen) i náplasti s 4,5 % (CI 95% 3–6 %, 87 žen). U vaginálního kroužku došlo k nárůstu o 36,4 % (CI 97,5% 33,9–38,9%,  $p < 0,0001$ ) z původně zamýšlených 6,2 % na 42,6 % (CI 95% 40–46 %, 837 žen). Kroužek získal 54,2 % z nerozhodnutých a 39,1 % z těch, které uvažovaly o jiné než kombinované hormonální antikoncepci. Studie prokázala, že informování o všech aplikačních cestách kombinované hormonální antikoncepce je spojeno se zvýšením volby vaginálního kroužku. (Fait, Apetauer, 2011, s. 140-144)

Další z českých studií byla prováděna v roce 2011, kdy se jí mimo českých žen zúčastnily i ženy z Rumunska. Gregorová a kol. ve studii zjišťovali chování českých a rumunských žen a jejich postoje k různým formám antikoncepce. Bylo prováděno anonymní dotazníkové šetření mezi 1011 českými a 1001 rumunskými ženami ve věku 15 - 50 let. Vzorky byly reprezentativní u českých a rumunských žen s ohledem na věk, vzdělání a velikost místa bydliště. Většina žen používá antikoncepci, když má stabilní sexuální vztah. Bylo zjištěno, že vyšší procento českých žen užívá antikoncepci. Rumunské ženy častěji používají méně spolehlivé antikoncepční metody v trvalém vztahu, a to nejčastěji kondomy. České ženy používají mnohem více hormonální antikoncepci. Rumunské ženy dávají přednost antikoncepčním metodám plodných a neplodných dnů. Používání antikoncepce je ovlivněno faktory věku, vzdělání a velikosti místa bydliště. Výsledky studie potvrdily, že většina českých i rumunských žen se chrání

před nechtěným těhotenstvím. České ženy jsou častějšími uživateli antikoncepce obecně, a to zejména hormonální antikoncepce. Rumunské ženy mají tendenci používat méně spolehlivé metody antikoncepce, ale na druhou stranu častěji používají kondomy jako antikoncepční prostředek ochrany a tím se brání i proti sexuálně přenosným chorobám. (Gregorová a kol. 2011, s. 163-166)

Výzkum prováděný v USA v New Yorkské dětské nemocnici North Shore se zabýval hormonální antikoncepcí u mladistvých dívek. Ornstein a Fisher uvádějí, že hormonální antikoncepce představuje populární, lepší a účinnější prevenci otěhotnění. Má také mnoho neantikoncepčních výhod (pro pleť, vlasy, nehty), které mladé dívky velmi ocení. Autoři problém nevidí v nežádoucích účincích, které uvádí jako málo významné, ale v tom, že mladé dívky zapomínají užívat pilulku pravidelně každý den ve stejnou dobu. Dívky tak zkoušejí jiné metody než perorální a to třeba injekční formu nebo implantáty. Tyto metody obsahují pouze progesteron a mohou tak způsobovat nepravidelné krvácení, které není pro mladé dívky většinou přijatelné, jako i viditelnost náplasti a obtíže při zavádění vaginálního kroužku.

(Ornstein, Fisher, 2006, p. 25-45)

Bryant uvádí, že nechtěné těhotenství je sociální problém, který vážně ohrožuje kvalitu života jak pro rodiče, tak i pro jejich budoucí děti. Dívky studující vysoké školy, které jsou ve věku 20-24 let, mají jeden z nejvyšších počtů nechtěných těhotenství z důvodu nedostatku antikoncepčních preparátů a nebezpečných sexuálních praktik. Vzhledem k tomu, že 80% vysokoškoláček je sexuálně aktivních a nechtějí otěhotnět, je důležité, aby tyto dívky měly přístup k účinným antikoncepčním metodám. Účelem studie uveřejněné v roce 2009 bylo zjistit postoje k antikoncepčním metodám u studentek vysokých škol. Účastnice byly rozděleny na ty, které používají antikoncepci důsledně, občas nebo vůbec ne. Vzorek tvořilo 120 rasově rozmanitých vysokoškolských studentek, které byly sexuálně aktivní během posledních 3 měsíců. Výsledky ukázaly, že nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v postojích k antikoncepci s ohledem na rasu, věk, rodinný stav, roky vysokoškolského vzdělání a příjmů. Výsledky studie mohou umožnit poskytovatelům zdravotní péče vyvinout účinnější metody pro zvyšující se používání antikoncepce a současně snížit riziko nechtěného těhotenství. Porodní asistentky

hrají zásadní roli v poradenství a informují dívky a ženy o možnostech antikoncepčních metod. (Bryant, 2009, p. 12)

Brunner a Ersek publikovali výsledky průzkumné studie z USA uveřejněné v roce 2011. Cílem studie bylo zjistit představy o zodpovědnosti při užívání antikoncepce u studentek vysokých škol. On-line nebo poštou byly rozeslány dotazníky, které byly vybrány od 326 studentek za období 2006-2007. I když 89,1% studentek má pocit, že odpovědnost při užívání antikoncepce by měla být ve vztahu sdílena s partnerem, pouze 51,8% uvedlo, že odpovědnost skutečně ve svých vztazích sdílí. Bez ohledu na rasu, věk, rodinný stav a roky studia, jsou ženy užívající jinou metodu antikoncepce (kondom, výpočet plodných a neplodných dnů) sdílnější ve vztahu než uživatelky hormonální antikoncepce. Vzhledem k vnímání antikoncepční odpovědnosti může pomoci pedagogům, porodním asistentkám a lékařům při navrhování programů, které mají studenty informovat o možnostech, jak zabránit nechtěnému těhotenství a při prevenci sexuálně přenosných infekcí a další problematice.

(Brunner, Ersek, 2011, p. 197-203)

Velmi rozsáhlá celosvětová studie se realizovala v devíti zemích (USA, Velká Británie, Francie, Německo, Španělsko, Itálie, Brazílie, Austrálie a Rusko) u žen ve věku 18-44let. Hooper uveřejnil výsledky průřezové studie v roce 2010. Průřezová studie byla prováděna prostřednictvím samosprávných on-line dotazníků. Cílem studie bylo posouzení postojů, preferencí a potřeb uživatelky hormonální antikoncepce. Dotazníky byly vyplněny a odeslány od 5120 žen. Průměrný věk respondentek byl přibližně 31 let. Více než 70% žen užívalo běžné antikoncepční pilulky. Výrazný počet žen nemělo v plánu mít děti v příštích 3 let (44% v Rusku, 77% v USA a Velké Británii), ale u většiny žen byl požadován rychlý návrat plodnosti po vysazení antikoncepce (54% v USA, 91% v Rusku). Žádosti o předepsání jiné antikoncepce z důvodu nežádoucích účinků se pohyboval ve Španělsku kolem 24%, 57% to pak bylo v Brazílii. Z výsledků dotazníků vyplynulo, že 42% žen by používalo hormonální antikoncepci, i když by změnila jejich menstruační cyklus. 58% žen by přijalo nepravidelné krvácení i v případě, že původně měly pravidelné menstruační krvácení. 53% žen má obavy o „cizí“ další estrogen v těle. 85% žen by dalo přednost pilulce s nižším obsahem hormonální dávky. 80% respondentek by uvítalo snížení estrogenu v hormonální antikoncepci.

74% by raději používalo pouze progestinovou antikoncepci, aby bylo zabráněno případným vedlejším účinkům způsobených estrogy. Uživatelky hormonální antikoncepce ve všech zemích připustily vynechání pilulky (39% Velké Británii, 65% v Brazílii) nebo braly pilulku v nevhodnou dobu (12% ve Španělsku, 67% v Brazílii) v předchozích 3 měsících. Přibližně 81% všech respondentek uvedlo, že by byly pro použití metody, které nevyžaduje denní, týdenní nebo měsíční dávky. Odpovědi žen se lišily v různých věkových skupinách. Výsledky ukazují, že výběr antikoncepce ovlivňuje řada faktorů. To podtrhuje význam individuálního poradenství při výběru antikoncepce, aby se zajistilo, že doporučená antikoncepce je šitá na míru osobním preferencím každé ženy a to přispělo ke zlepšení dodržování užívání a prevenci nechtěného těhotenství. (Hooper, 2010, p. 749-763)

Švédská průřezová multicentrická studie zkoumala rozhodování žen při výběru hormonální antikoncepce a vliv poradenství na toto rozhodnutí. Gemzell-Danielsson a kol. uvádí, že studie se zúčastnilo 70 švédských klinik zabývajících se poradenstvím v oblasti plánování rodiny. Po konzultaci s lékařem vyplnily ženy ve věku 15-40 let, které vyjádřily zájem o kombinovanou hormonální antikoncepci, dotazníky. Celkem výzkum provádělo 173 zdravotnických pracovníků a 1944 žen, jejich průměrný věk byl 22,6let. Po strukturovaném poradenství si většina žen 56% (1 069, 95% interval spolehlivosti, 53,1-58,9) vybrala denní pilulku, 6,2% (118, 4,9-7,8) si vybralo týdenní náplast, 22,5% (430 20,2-25,1) si vybralo měsíční antikoncepční kroužek. Týdenní náplast byla vybrána častěji po poradenství (6,2 vs. 2,4% před poradenství,  $p < 0,0001$ ). Největší změna byla v poměru žen, které se rozhodly pro antikoncepční kroužek po poradenství (22,5% vs 8,5% před poradenství,  $p < 0,0001$ ). Podíl nerozhodnutých žen po poradenství se výrazně snížil (3,9% vs. 27,8% před poradenství). Mezi 523 ženami, které byly před poradenstvím nerozhodnuté si v 50,6% vybralo pilulky, 10,2% náplasti a 24,6% antikoncepční kroužek, zatímco 20,9% žen, které původně požadovaly pilulku, se rozhodlo pro jinou antikoncepční metodu. Strukturované poradenství individuálně zaměřené pro každou ženu je velmi důležité pro výběr antikoncepční metody. Ženy se při poradenství dozvěděly i o metodách, které neznaly nebo jim byly nejasné. (Gemzell-Danielsson a kol., 2011, p. 869-877)

## 2 HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE A RIZIKO VZNIKU TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI

Ďulíček, Kalousek a Malý ve svém článku píší, že trombembolismus představuje závažný problém, jak zdravotnický (trombembolismus je třetí nejčastější kardiovaskulární onemocnění hned po ischemické chorobě srdeční a cévní mozkové příhodě), tak sociálně ekonomický (nejčastěji totiž postihuje jedince v produktivním věku). Důležitým faktorem je fakt, že tromboembolická nemoc je multifaktoriální onemocnění, na jejím vzniku se účastní vzájemné působení genetických a získaných vlivů. (příloha č. 1) Uvádějí, že hormonální antikoncepce a její vliv na vznik tromboembolické nemoci je znám již 40let, kdy ve své publikaci Jordan uvedl případ zdravotní sestry, u které došlo k plicní embolii, krátce po nasazení hormonální antikoncepce, která obsahovala 100 $\mu$ m mestranolu, k léčbě endometriózy. Dále podotýkají, že zvýšená rizika trombembolie byla potvrzena celou řadou studií. Hlavní příčinou tohoto rizika je především množství obsaženého estrogenu (100 $\mu$ m a více ethinylestriadolu – EED). Díky tomu byly v dalších letech vyvíjeny hormonální antikoncepční přípravky s nižším obsahem EED. Ve svém článku zmiňují i zvýšené riziko trombembolie dle přítomnosti progestinu a jeho typu. Hormonální antikoncepce III. generace obsahující desogestrel či gestoden jsou spojeny s 2x větším rizikem trombembolie než hormonální antikoncepce II. generace, které obsahují levonorgestrel. Vysvětlují riziko VTE u žen s geneticky podmíněnými trombofilními stavy. Takové riziko je mnohem vyšší, než u žen bez trombofilních stavů, ale ne u všech stejné. Trombofilní stavy se totiž liší jak svojí frekvencí výskytu v populaci, tak svojí „trombofilností“. Deficit AT III je vzácný, tudíž méně častý, ale více trombofilní, než např. mutace F V Leiden, která je častější, ale poměrně málo trombofilní. Jako číselně vyjádřený příklad uvádějí mutaci F V Leiden. U žen s heterozygotní formou této mutace je riziko VTE při užívání OC zvýšeno 35krát a při užívání OC III. generace se riziko zvyšuje až 50krát. Toto riziko ještě stoupá u homozygotní formy Leidenské mutace, kde se žilní tromboembolismus vyskytl u žen v mladším věku a časněji po nasazení hormonální antikoncepce. (příloha č. 2) (Ďulíček, Kalousek, Malý, 2002, s. 6-7)

Procházka ve svém článku rozděluje trombofilní stavy z pohledu kontraindikace pro užívání hormonální antikoncepce. Povrchové varixy, povrchová tromboflebitida a rodinná anamnéza hluboké žilní trombózy nejsou kontraindikací pro užívání hormonální antikoncepce. Absolutní kontraindikací je deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, homozygotní forma faktoru V Leiden a kombinace trombofilních mutací. A i přesto nejsou screeningová vyšetření před předpisem hormonální antikoncepce indikována. Vhodné je ale u žen s pozitivní rodinnou anamnézou. Uvádí, že v České republice v současné době užívá některý z přípravků kombinované hormonální antikoncepce přibližně 34 % žen ve fertilním věku. Zmiňuje rizika zdravotních komplikací spojených s užíváním těchto preparátů. V 60. letech, krátce po jejich zavedení do praxe, se objevila zvýšená incidence trombotických vaskulárních komplikací, a to především hluboké žilní trombózy, spojených s působením hormonální antikoncepce a hemokoagulačního systému. Zvýšená aktivita koagulačních faktorů VII, VIII, X a fibrinogenu je všeobecným nálezem u většiny případů. (Procházka, 2010, s. 369)

Koliba se zabývá nežádoucími účinky kombinované hormonální antikoncepce. Jako nejzávažnější nežádoucí účinek považuje trombembolické příhody. Opírá se o tři nezávislé studie uveřejněné v prosinci 1995, které sledovaly výskyt venózních trombembolických příhod u žen užívajících COC. Studie zjistily, že užívání kombinované antikoncepce III. generace, obsahující progestogeny desogestrel nebo gestoden spolu s 30 $\mu$ g nebo méně estrogenu, je spojeno s 2krát vyšším rizikem vzniku trombofilních stavů oproti COC s obsahem levonorgestrelu s podobně nízkým množstvím estrogenu. U kombinovaných přípravků se relativní riziko pohybuje kolem hodnoty 3-4. Zásadní význam má především složka estrogenní, ale vliv na ni může mít i dávka a druh progestinu. Studie prokázaly změny v koagulačních faktorech vyvolané jednotlivými progestiny. Dochází ke zvýšení koncentrace faktoru VII, X, XII, snížení antitrombinu III, plazminogenu či fibrinogenu. Tyto posuny jsou částečně kompenzovány zvýšením fibrinolytické aktivity a to zejména u progestinů s reziduální androgenní aktivitou, naopak progestiny s nízkou androgenní aktivitou tuto kompenzační vlastnost nemají. (Koliba, 2007, p. 523-524)

V zahraničí byla uveřejněna řada studií týkající se problematiky hormonální antikoncepce a s ní spojené zvýšené riziko vzniku trombofilních stavů.

Jedna z takových studií byla prováděna v Německu. Výsledky studie byly uveřejněny v článku „Hormonelle Kontrazeption bei thrombophilen Jugendlichen – Thromboserisiko und Empfehlungen“, autor H. Rott, uveřejněno v roce 2011. Ve studii se dočteme, že v Německu užívá 60% žen ve věku 16-30let hormonální antikoncepci, většinou jde o kombinovanou perorální antikoncepci (COC). (tabulka č.?) Žije zde 3,2 milionů žen (tj. 19%) ve věku 14-19let, z nich 55% používá kombinovanou perorální antikoncepci. (příloha č. 3) Bylo zjištěno, že riziko žilní tromboembolie (VTE) se při použití COC zvyšuje 2-6 krát. U žen trpících trombofilními stavy v závislosti na jejich druhu je toto riziko ještě mnohem vyšší. (tabulka č.?) Těhotenství a poporodní období vede k mnohem vyššímu nárůstu VTE než jakékoliv COC vůbec, a to i u žen bez trombofilních vad. Riziko VTE u COC je velmi závislé na obsahu ethinylestradiolu (EE) a na typu gestagenu. U COC obsahující EE + **levonorgestrel** je téměř čtyřnásobně zvýšené riziko VTE ve srovnání s ženami, které COC neužívají, dále u preparátů obsahující **gestodene** 5,6krát, **desogestrel** 7,3krát, **cyproteron acetát** 6,8krát a **drospirenonu** 6,3krát. Riziko VTE je u mladých žen nejvyšší v prvním roce užívání COC a při jejím prvním užití. Toto riziko se snižuje po jednom roku užívání, ale stále je výrazně vyšší než u jiných uživatelů. Dále zde bylo rozebíráno riziko VTE při používání čistě progestogenní hormonální antikoncepce (POC). Bohužel jen málo studií bylo dostatečně rozsáhlých, aby kvantifikovat riziko VTE spojené s používáním POC. Údaje v těchto studiích naznačují, že je malé nebo žádné riziko zvýšení VTE spojené s užíváním perorální nebo injekční POC. Studie prokazuje změny v koagulačním systému při užívání hormonální antikoncepce. Porovnává tyto změny při užívání COC a POC. Při užívání COC je zvýšen faktor VIII, protrombin a snížen protein S. U POC je tomu přesně naopak. (příloha č. 4) (Rott, 2012, p. 15-21)

Další zahraniční studie byla prováděna v Dánsku, v letech 1995 až 2005. Lidegaard a kol. uvádějí, že národní kohortní studie se zúčastnily ženy ve věku 15-49 let a to v celkovém počtu 10,4 milionů. Cílem této studie bylo posouzení rizika žilní trombózy u běžných uživatelů různých druhů hormonální antikoncepce, se zaměřením na dávku estrogenu, typ progestinu, a způsob aplikace. 3,3 miliony žen

užívaly perorální antikoncepci. Za těchto 10let bylo pozorováno 4213 žilních trombotických příhod, 2045 u běžných uživatelů perorální antikoncepce. Celkové absolutní riziko žilní trombózy na 10 000 žen bylo u uživatelů perorální hormonální antikoncepce 6,29, zatímco u žen, které neužívají perorální hormonální antikoncepci jen 3,01. U žen užívajících hormonální antikoncepci se riziko žilní trombembolie snižuje s délkou užívání (< 1 rok 4,17, 95% interval spolehlivosti 3,73 až 4,66, 1-4 let 2,98, 2,73 až 3,26, > 4 let 2,76, 2,53 až 3,02) a se snižující se dávkou estrogenu. Poměr rizika perorální antikoncepce obsahující levonorgestrel se stejnou dávkou estrogenu a délkou užívání, ve srovnání s norethisteronem byla 0,98 (0,71-1,37), s norgestimátem 1,19 (0,96 - 1,47), s desogestrel 1,82 (1,49-2,22), s 1,86 gestodene (1,59-2,18), s drospirenonem 1,64 (1,27 - 2,10), a s cyproteron 1,88 (1,47 - 2,42). Bylo tedy zjištěno, že riziko žilní trombózy u běžných uživatelů kombinované perorální antikoncepce se snižuje s délkou užívání a snižující se dávkou estrogenu. Při stejné dávce estrogenu a stejné délce užívání, byly antikoncepční pilulky s desogestrel, gestodene nebo drospirenonem spojeny s výrazně vyšším rizikem žilní trombózy než perorální antikoncepce s levonorgestrel. Progestageny hormonální antikoncepce a hormonální nitroděložní tělísko nebylo spojeno s žádným zvýšeným rizikem žilní trombózy. (Lidegaard, a kol. 2009, p. 1-8)

V Dánsku byla prováděna v letech 2001 až 2009 další národní kohortní studie zabývající se tímto tématem. Opět se jí zúčastnily ženy ve věku 15-49 let. Lidegaard a kol. uvádějí, že i u této studie bylo cílem posoudit riziko žilní trombembolie spojené s užíváním kombinované hormonální antikoncepce v závislosti na typu gestagenu a dávce estrogenu. Během těchto 8 let se studie zúčastnilo 8 010 290 žen. U 4307 byly zaznamenány první tromboembolické příhody, mezi nimi bylo 2847 (67%) jistě potvrzeno. Ve srovnání s ženami neužívajícími hormonální antikoncepci je riziko žilní trombembolie u uživatelů hormonální antikoncepce, které obsahují 30-40 µg ethinylestriadiolu s levonorgestrel 2,9 (95% interval spolehlivosti 2,2-3,8), s desogestrel 6,6 (6,05-8,07) s gestodene 6,2 (5,6-7,0), a drospirenonem 6,4 (5,4-7,5). U uživatelů hormonální antikoncepce s levonorgestrel je riziko žilní trombembolie v poměru s uživatelkami hormonální antikoncepce obsahující desogestrel 2,2 (1,7-3,0), gestodene 2,1 (1,6-1,8), drospirenon 2,1 (1,6-1,8). Riziko žilní trombembolie nebyla zvýšena s použitím



pouze progesteronové hormonální antikoncepce nebo hormonálního nitroděložního tělíška. Absolutní riziko žilní tromboembolie u běžných uživatelék perorální hormonální antikoncepce je v průměru 10 na 10 000 žen. (Lidegaard a kol. 2011, p. 1-15)

Další z dánských článků se zabývá zhodnocením dostupných vědeckých údajů o perorální antikoncepci a trombotických stavech. Lidegaard a kol. srovnávají žilní tromboembolii a arteriální komplikace s ohledem na věk uživatelék. U žen ve věku 15-29 let, je žilní tromboembolie asi dvakrát tak častá jako arteriální komplikace. U žen mezi 30 a 44 lety, počet tepenných komplikací přesahuje žilních onemocnění o 50%. Úmrtnost na arteriální onemocnění je 3,5 krát vyšší než počet úmrtí na cévní onemocnění u žen mladších 30 let a 8,5 krát vyšší u žen ve věku 30-44 let. Významné postižení je častější u žen trpících arteriálními komplikacemi než u žen s žilní tromboembolií. Z dostupných vědeckých údajů vyplývá, diferenciální vliv perorální antikoncepce s obsahem druhé a třetí generace gestagenů na riziko žilního a tepenného onemocnění. Perorální antikoncepce s obsahem II. generace má menší nárůst rizika cévního onemocnění a vyšší nárůst rizika arteriálních komplikací ve srovnání s hormonální antikoncepcí obsahující gestageny III. generace. Autoři studie uvádějí, že předepsání hormonální antikoncepce s nízkými dávkami hormonů u mladých žen bez rizikových faktorů je bezpečné. Ženám se známými rizikovými faktory pro arteriální trombotické onemocnění (jako např.: kouření, diabetes, hypertenze, migréna bez aury, rodina dispozice akutního infarktu myokardu) je lepší předepsat hormonální antikoncepci s gestageny III. generace. U žen s rizikovými faktory pro žilní onemocnění (jako např.: těžká obezita, křečové žíly, rodinná anamnéza VTE nebo Leidenská mutace) je vhodnější předepisovat hormonální antikoncepci s obsahem gestagenu II. generace.

(Lidegaard a kol., 1999, p. 142)

Studie z roku 2002 z Velké Británie se zabývá problematiku hormonální antikoncepce a rizika tromboembolické nemoci. Drifte ve článku zmiňuje, že riziko žilní tromboembolie při užívání hormonální antikoncepce je známo již od roku 1960, kdy bylo spojeno s vysokou dávkou estrogenu. Tato dávka se v průběhu let snižovala. Taktéž byly později zjištěny rizika arteriálních chorob spojených s dávkou gestagenu, ten byl proto také v průběhu let v preparátech snižován. Autor odkazuje

na rok 1995, kdy byly prováděny 3 studie, které se zabývaly rizikem žilní tromboembolie při užívání hormonální antikoncepce. Bylo již známo, že hormonální antikoncepce zvyšuje riziko žilní tromboembolie 3-6krát. Novější hormonální antikoncepce s III. generací gestagenu nese vyšší riziko než starší generace. V letech 1995 a 2001 byla srovnáváno složení druhé a třetí generace v 16 studiích. Ve 13 studiích zjistili, že hormonální antikoncepce třetí generací gestagenu nese vyšší riziko žilní tromboembolie. Riziko žilní tromboembolie, na 100.000 žen, bylo v průměru 5 pro ženy, které neužívají hormonální antikoncepci, 15 pro ženy užívající hormonální antikoncepci obsahující gestageny II. generace a 25 pro uživatelky hormonální antikoncepce obsahující gestageny III. generace. Zvýšení úmrtnosti se pohybuje kolem 1 - 2 na milion obyvatel. (Drife, 2002, p. 25)

Trenor a kol. uvádějí v americkém článku z roku 2010, že kvůli zvýšené publicitě o hormonální antikoncepci, riziku tromboembolie a zveřejnění nových pokynů ze strany Světové zdravotnické organizace v roce 2009 a Centra pro kontrolu a prevenci nemocí v roce 2010, je potřeba na tento problém pohlížet komplexně. Je důležité vyčlenit možné rizikové skupiny dívek, například s pozitivní rodinnou nebo osobní anamnézou tromboembolických stavů a následně individuálně řešit možnost hormonální antikoncepce popřípadě zvolit nehormonální způsob antikoncepce. Tyto informace poté zajistit jako dostupné pro mladé dívky uvažující nad možnostmi antikoncepce. Znalost účinků hormonální antikoncepce, její funkce, pozitivních, ale i negativních vlivů považují za důležitou, protože 42% dospívajících dívek ve věku od 15 do 19 let, které měly pohlavní styk (2006-2008 Národní průzkum růstu rodiny), používá nějaký druh antikoncepce, přesněji, 55% používá perorální antikoncepci, 10,5% antikoncepční náplasti, 7% vaginální kroužky a 17% injekce. Celkově 84% teenagerů používá nějakou metodu antikoncepce, která zahrnuje perorální antikoncepce (30,5%) a další metody, jako jsou hormonální náplasti, vaginální kroužky, injekce nebo implantáty (10,4%). Relativní riziko tromboembolie u kombinované perorální antikoncepce je tři až pětinasobné. Absolutní riziko tromboembolie je u dospívajících (1-10 na 100 000 obyvatel za rok), žen ve fertilním věku (10-46 na 100 000 za rok) je nízká ve srovnání s ženami perimenopauzálních užívající HRT (83-123 na 100 000 za rok). Tato rizika tromboembolie jsou ovlivněna dávkou estrogenu, typem progestinu a délkou užívání.

Odkazují na tabulku WHO, která pod názvem „srovnávání doporučení pro použití kombinované hormonální antikoncepce“ porovnává rizika při užívání kombinované hormonální antikoncepce při různých klinických stavech (příloha č. 5)

(Trenor a kol., 2011, p. 347-357)

### 3 HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE A JEJÍ VLIV NA KOSTNÍ DENZITU BĚHEM DOSPÍVÁNÍ

Fait ve svém článku poukazuje na rozdíl vlivu kombinované hormonální antikoncepce u uživatelék před dosažením maxima kostní hmoty, tj. u dívek do 25 let a u žen nad 30 let. U žen nad 30 let má kombinovaná estrogen-gestagenní orální antikoncepce (COC) pozitivní vliv na kostní hmotu, tím, že snižuje kostní obrat, což by mohl být další neantikoncepční pozitivní profit pro uživatelky hormonální antikoncepce. K ochraně kostní hmoty vede pouze dlouhodobé užívání. Účinek hormonální antikoncepce je závislý na složení, záleží hlavně na dávce ethinylestradiolu. Význam gestagenní složky nebyl dosud dostatečně prozkoumán. Oproti tomu, snížení kostního obratu při používání kombinované hormonální antikoncepce u mladých dívek před dosažením maxima kostní hmoty ve 20-25ti letech, může vést k zastavení fyziologického nárůstu BMD (kostní minerální denzita, bone mineral density). Toto zastavení fyziologického nárůstu BMD bylo pozorováno při užívání COC s dávkou 20 mg EE. Proto je důležité u rizikové skupiny dívek zvažovat volbu kombinované hormonální antikoncepce. (Fait, 2007, s. 13-17)

Průřezová studie byla prováděna v Mayvillu v Jižní Africe. Beksinska a kol. uvádějí, že cílem studie bylo prozkoumat BMD u mladých žen, ve věku 19-24let, s anamnézou smíšeného užívání hormonální antikoncepce. BMD byla zaměřena na oblast páteře, kyčlí a krček stehenní kosti. BMD se měřila pomocí speciálního vyšetření - duální rentgenové absorpciometrie. Ženy byly rozděleny do tří skupin. První skupina užívala gestagenní hormonální antikoncepci v injekční formě (DMPA - depotní medroxyprogesteron acetát, NET-EN - norethisteron enanthát), což bylo celkem 40 uživatelék. Druhá skupina, 13 uživatelék, užívala kombinovanou antikoncepci jak v perorální formě tak i injekčně. Třetí skupina – kontrolní, neužívala žádnou antikoncepci, zde bylo zařazeno 41 žen. U žen, které užívaly DMPA nebo NET-EN, bylo zjištěno, že mají nižší BMD ve srovnání s ženami, které žádnou antikoncepci neužívaly a to na všech třech měřených místech. U uživatelék kombinované antikoncepce (orální i injekční užívání) byly hodnoty taktéž nižší než u kontrolní skupiny, ale nebyl to statisticky významný rozdíl. Tato studie tedy naznačuje, že BMD je výrazně nižší u dlouhodobých uživatelék gestagenní

hormonální antikoncepce, zatímco u uživatelů kombinované perorální antikoncepce BMD výrazně nižší není. (Beksinska a kol., 2009, p. 128-132)

Výzkum týkající se kostní denzity (BMD) byl prováděn v USA ve státě Ohio, kde se ho zúčastnily čtyři městské kliniky v metropoli Cleveland. Bonny a kol. uvádí, že prospektivní longitudiální studie se zabývala přímým vztahem mezi tělesnou hmotností, kostní denzitou u adolescentních dívek ve věku 13-18let, které užívají DMPA, perorální antikoncepci (OC) spolu s kontrolní skupinou děvčat, které žádnou antikoncepci neužívají. Na počátku studie podstoupily všechny dívky měření hmotnosti a kostní denzity, tato měření se opakovala po 6, 12, 18 a 24 měsících. Korelace mezi hmotností a BMD a korelace mezi změnou hmotnosti a BMD byly hodnoceny v každém časovém okamžiku. Studie byla prováděna od května 2000 do ledna 2003. Zúčastnilo se jí 433 dospívajících dívek, 58 dívek užívalo DMPA, 187 OC a kontrolní skupina dívek 188, která neužívala žádnou hormonální antikoncepci. Tělesná hmotnost signifikantně ( $p < 0,05$ ) pozitivně korelovala s BMD v oblasti krčku stehenní kosti a páteře v každém časovém okamžiku bez ohledu na antikoncepční metodu. Změna tělesné hmotnosti v 12 a 24 měsíci velmi souvisela se změnou BMD v oblasti krčku stehenní kosti ( $p < 0,0001$ ) u všech skupin. Žádný statisticky významný vztah mezi změnou hmotnosti a změnou v BMD na páteři nebyl pozorován u uživatelů DMPA, OC nebo u kontrolní skupiny ve 12 nebo 24 měsíci. Dva nejčastěji hlášené nežádoucí vedlejší účinky spojené s užíváním DMPA jsou přibývání tělesné hmotnosti a ztráta kostní denzity (BMD). Celkově je přibývání na váze zaznamenáno až u 54% dospívajících, kteří DMPA užívají. Značný váhový přírůstek definují, buď jako větší než 5% nárůst oproti výchozí hodnotě za 6 měsíců nebo více než 10% nárůst za 12 měsíců. Výzkum rovněž poskytuje důkaz, že DMPA způsobuje řídnutí kostí u adolescentních uživatelů. Průměrná změna BMD páteře po dvou letech se pohybuje od 1,5% do 6,0% u dospívajících na DMPA ve srovnání s 5,9% až 9,5% u dospívajících, kteří neužívají hormonální antikoncepci. (Bonny a kol., 2011, p. 35-38)

Také na Slovensku byl prováděn výzkum týkající se kostní denzity a užívání hormonální antikoncepce. Lattakova a kol. se zabývali srovnáním nízkých dávek perorální antikoncepce (OC), a to srovnáním OC, která obsahuje (EE) a 15 microg EE a jejich vliv na kostní obrat a BMD. Zjišťovali také vliv indexu tělesné hmotnosti

(BMI) a cvičení na kosterní metabolismus. Výzkum byl prováděn u 92 zdravých dívek ve věku 16 až 19 let. Byly rozděleny do 3 skupin. Účastnice prvních dvou skupin užívaly perorální antikoncepci, obsahující buď 15 nebo 30 microg ethinylestradiolovu, zatímco třetí skupina nežívala žádnou hormonální antikoncepci. Kostní denzita byla měřena před začátkem výzkumu a pak po 12 měsících užívání hormonální antikoncepce. Hodnoty BMD v oblasti kyčlí u žen používajících OC obsahující 30 microg EE byly po jednom roce 0.912 g/cm<sup>2</sup> oproti hodnotám na začátku studie 0,918 g/cm<sup>2</sup>. U žen používajících OC obsahující 15 microg EE byly hodnoty 0.888 g/cm<sup>2</sup> (předtím 0.895 g/cm<sup>2</sup>). Zatímco u žen, které nežívaly žádnou hormonální antikoncepci, byly hodnoty BMD 0.942 g/cm<sup>2</sup> (0.949 g/cm<sup>2</sup>). Tyto změny byly statisticky nevýznamné. Dávka 30 a 15 microg EE se významně neliší svými účinky na kostní minerální hustotu a na kosterní obrát u dospívajících dívek ve věku 16-19 let. (Lattakova a kol., 2009, s. 207-214)

Rome a kol. uveřejnili prospektivní studii v roce 2004 prováděnou v USA. Studie zkoumala vztah mezi biochemickými markery kostního metabolismu a hormonální antikoncepcí u dívek v dorostu. Podílely se na ní čtyři zdravotní kliniky. Účastnice studie byly dospívající dívky ve věku 12-18 let. 53 dívek užívalo depot medroxyprogesterone acetat DMPA, 165 dívek užívalo perorální antikoncepci (OC), obsahující 20 mcg ethinyl estradiol + 100 mcg levonorgestrelu, třetí skupina dívek, 152, nežívala žádnou hormonální antikoncepci a sloužila jako kontrolní vzorek. Na začátku studie a po 12 měsících byly zjišťovány hodnoty bazální sérové alkalické fosfatázy (BSAP), močového deoxypyridinolinu (DPD) a kostní denzity (BMD). Po 12 měsících byly sérové hladiny BSAP významně vyšší (P <0,05), v kontrolní skupině (40,4 U/L + / - 1,03 SE), než ve skupině DMPA (35,2 U/L + / - 1,05 SE) a OC skupina (35,5 U/L + / - 1,03 SE). Také DPD bylo vyšší (p = 0,08), v kontrolní skupině (9,9 nmol / mmol kr + / - 1,03 SE), než ve skupině DMPA (9.1 + / - 1,05 SE) a OC skupina (8,9 + / - 1,03 SE). Nebyl nalezen žádný vztah mezi biochemickými markery a BMD v oblasti bederní páteře a krčku stehenní kosti. V průběhu 12 měsíců byla zjištěna zvýšená kostní tvorba a resorpce v kontrolní skupině ve srovnání s ženami užívající DMPA a OC. Toto zjištění nasvědčuje na potlačení kostního metabolismu u dívek užívající DMPA nebo 20 mcg ethinyl estradiol + 100 mcg levonorgestrelu. (Rome a kol., 2004, p. 373-377)

## HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE A ROZLOŽENÍ TĚLESNÉ HMOTNOSTI

Beksinska uvádí, že zvýšení hmotnosti je často uváděno jako vedlejší účinek hormonální antikoncepce a může vést k přerušování užívání nebo dokonce k strachu dívek tuto metodu antikoncepce používat. Cílem studie, prováděné na gynekologicko-porodnické klinice v Mayville v Jižní Africe, bylo zjistit změny hmotnosti u dospívajících dívek ve věku 15-19 let, které užívají depotní medroxyprogesteron acetát (DMPA), norethisteroni enanthate (NET-EN), kombinovanou perorální antikoncepci (COC) ve srovnání s dívkami, které neužívají žádnou hormonální antikoncepci. Studie zahrnovala uživatelky DMPA (n = 115), NET-EN (n = 115), COC (n = 116) a kontrolní skupinu dívek, které neužívají žádnou hormonální antikoncepci (n = 144). Účastnice byly sledovány po dobu 4-5 let. Podrobnosti o aktuální antikoncepční metodě, včetně přerušování a / nebo zahájení hormonální metody byly dokumentovány při každé 6. měsíční návštěvě. Ženy byly rozděleny podle jejich antikoncepční historie o ukončení studia. Uživatelky injekčně aplikované antikoncepce byly sloučeny do jedné skupiny. Výška, váha a diety byly zaznamenány při každé návštěvě. Na počátku nebyl žádný významný rozdíl v průměrném věku nebo hmotnosti mezi skupinami. Ženy užívající DMPA nebo NET-EN přibraly v průměru o 6,2 kg více ve srovnání s průměrným růstem o 2,3 kg ve skupině COC, 2,8 kg u žen, které neužívaly žádnou hormonální antikoncepci. Nebyl prokázán rozdíl v hmotnosti mezi ženami, které byly na počátku klasifikovány do skupiny s normální váhou nebo obezitou. Z výzkumu vyplývá, že dospívající dívky užívající hormonální antikoncepci aplikovanou injekčně přibývají na váze více než uživatelky perorální hormonální antikoncepce nebo dívky, které neužívají žádnou hormonální antikoncepci. (Beksinska a kol., 2010, p. 30-34)

Bonny a kol. uveřejnili studii prováděnou v metropolitním městě Cleveland ve státě Ohio. Cílem studie bylo zjistit změny tělesného složení u dospívajících dívek užívající depotní medroxyprogesteron-acetát (DMPA), perorální antikoncepci a u dívek, které neužívají žádnou hormonální antikoncepci sloužící jako kontrolní skupina. Studie byla prováděna od dubna 2002 do září 2003 a zúčastnili se jí dívky ve věku 12 až 18 let. Ze studie byly vyloučeny dívky, které užívaly DMPA déle než 6 měsíců, OC déle než 3 měsíce, užívají alkohol, drogy, mají pozitivní anamnézu

na onemocnění (např. ledvin, GIT) nebo užívají některé léky (např. kortikosteroidy). Dívky musely užívat antikoncepci přesně podle stanoveného doporučení. Na počátku studie byl proveden strukturovaný rozhovor, kde bylo zjišťováno: věk při menarche, předchozí užívání antikoncepce, těhotenství, fyzické a psychické zdravotní problémy, užívané léky. Na začátku a po 6 měsících byla měřena tělesná hmotnost kalibrovanou digitální váhou, výška, procento tělesného tuku, svalové hmoty. Při vstupu do studie, nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinami dívek v jejich věku, hmotnosti, celkovém množství tělesného tuku, aktivní tělesné hmoty a kalorickém příjmu. Procento změny celkového tělesného tuku po 6 měsících užívání bylo 10,3% DMPA, 2,8% DMPA / estradiol, -0,1% OC a -0,7% kontrola ( $p = 0,05$ ). Procento změny v aktivní tělesné hmotě po 6 měsících byly 3,4% DMPA, 1,2% DMPA/estradiol, 0,6% OC a 0,6% kontrola ( $p = 0,07$ ). (Bonny a kol. 2009, p. 423-425)

V roce 2009 byl prováděn výzkum v americkém Texasu. Berenson a Rahman uvádí, že předmětem zkoumání byly možné změny v tělesné hmotnosti při užívání hormonální antikoncepce. Výzkumu se zúčastnily ženy ve věkovém rozmezí 16 až 33 let. Před zahájením výzkumu všechny ženy podstoupily vyšetření způsobilosti včetně pohovoru s lékařem. Bylo zjišťováno, zda ženy v posledních třech měsících neužívaly perorální antikoncepci (OC), hormonální nitroděložní tělísko, v posledních šesti měsících neužívaly DMPA. Zda neužívají speciální diety, vegetariánskou stravu, netrpí poruchami příjmu potravy. Byla prováděna vyšetření jaterních testů, iontů, hormonů. Zjišťováno bylo i užívání některých léků. Zda neplánují v příštích 3 letech otěhotnět. Pokud ženy nesplňovaly v nějakém bodě daná kritéria, byly z výzkumu vyloučeny. Průměrný věk byl 24,3 let, u uživatelék nebyl významný rozdíl ve věku, rase, výšce, hmotnosti, podílu tělesného tuku, procentuálním podílu tuku, věku při menarche. Po poradenství si ženy mohly vybrat jednu ze tří typů antikoncepce. Orální antikoncepci zvolilo 245 žen (0,15 mg desogestrel + 20 mikrogramů ethinylestradiolu, užívání po dobu 21 dnů, dále pak 2 dny placebo a 5 dní 10 mikrogramů ethinylestradiolu), DMPA 240, a kontrolní vzorek žen, které neužívaly žádnou hormonální antikoncepci, tvořilo 218 žen (oboustranný podvaz vejcovodů, kondomy, abstinence). Měření hmotnosti bylo provedeno před zahájením léčby a každých 6 měsíců po dobu 3 let u 703 žen. V průběhu 36 měsíců, se u DMPA



uživatelék zvýšila hmotnost o 5,1 kg, množství tělesného tuku o 4,1 kg, procento tělesného tuku se zvýšilo o 3,4%. U uživatelék OC nedocházelo ke zvyšování hmotnosti. Po ukončení užívání DMPA, došlo u žen k poklesu hmotnosti o 0,42 kg / 6 měsíců, zatímco OC uživatelé získali 0,43 kg / 6 měsíců. (Berenson, Rahman, 2009, p. 329)

Prospektivní longitudinální studie byla prováděna v roce 2005 v USA. Clark a kol. uvádí, že předmětem zkoumání byl vliv depotního medroxyprogesteron acetátu (DMPA) na hmotnost uživatelék. Byl porovnáván vliv DMPA na celkovou hmotnost, poměr centrální a periferní tukové hmoty uživatelék. Jako kontrolní skupina sloužily ženy, které neužívaly žádnou hormonální antikoncepci. Pro studii byly vybrány ženy ve věku 18-35 let, kdy 178 z nich užívalo DMPA a 145 žen neužívalo žádnou hormonální antikoncepci a sloužilo tedy jako kontrolní skupina. Hmotnost, tělesný tuk a centrální distribuce tuku byla měřena v 3 měsíčních intervalech po dobu 30 měsíců. Měření bylo prováděno dvouenergiovou rentgenovou absorpciometrií (DEXA- dual energy X-ray absorptiometry). Ženy užívající DMPA měly významně větší nárůst ve všech měřených oblastech než ženy, které neužívají žádnou hormonální antikoncepci ( $p < 0,03$ ). Pozorovaná hmotnost uživatelék DMPA se zvýšila z průměru 69,4 kg (SD = 16,9) při zahájení na 75,5 kg (SD = 25,0) za 30 měsíců, což je nárůst o 6,1 kg (8,8%). Tělesný tuk se zvýšil z průměru 25,3 kg (SD = 12,6 kg) při zahájení na 31,4 kg (SD = 17,8), což představuje nárůst o 6,1 kg (23,6%). Poměr středního periferního tělesného tuku u uživatelék DMPA se změnil z 0,95 (SD = 0,155) na počátku na 1,01 (SD = 0,198) za 30 měsíců. Oproti tomu celková hmotnost, tělesný tuk a poměr středního periferního tělesného tuku u kontrolní skupiny žen zůstal prakticky beze změny za stejné časové období. Ženy s vyšší výchozí úrovní fyzické aktivity měly menší nárůst tělesného tuku ( $p = 0,003$ ) a poměr tuku ( $p = 0,03$ ), ale ne hmotnost ( $P = 0,48$ ). Tato studie prokázala změny ve složení směrem k většímu nárůstu tělesného tuku a centrální redistribuci tuku mezi uživatelkami DMPA ve srovnání s kontrolní skupinou žen. Studie poskytuje důležité informace, které se používají při poradenství ohledně antikoncepčních metod. (Clark a kol., 2005, p. 1252-1258)

Randomizovaná, paralelní, multicentrická studie byla prováděna v roce 2007 v USA. Burkman a kol. srovnávali účinky dvou druhů perorální antikoncepce a jejich vliv

na tělesnou hmotnost. Studie se zúčastnilo celkem 2894 žen, 1723 žen užívalo perorální antikoncepci, která obsahovala norgestimát (NGM) 180/215/250 microg + ethinylestradiol (EE) 25 microg, 1171 žen užívalo perorální antikoncepci, která obsahovala norethisteron acetát 1 mg + EE 20 microg. Měření tělesné hmotnosti bylo prováděno před začátkem výzkumu a pak po 6 a 13 cyklech. Analýza zahrnovala nejen změny v průměrné tělesné hmotnosti, ale i distribuci změn tělesného tuku, které byly v rámci 5% výchozí hmotnosti, 5-10% výchozí hmotnosti a > 10% výchozí hmotnosti. Pouze 10% změna byla zaznamenána za klinicky významnou. Průměrná změna hmotnosti po 6 měsících u uživatelék NGM + 25 microg EE byla 0.71kg a u uživatelék norethisteron acetát + 20 microg. EE byla + 0.57 kg. Po 13 cyklech byla průměrná změna tělesné hmotnosti u uživatelék NGM + EE + 0.93kg a u uživatelék norethisteron acetát + EE byla +0.62 kg. Pouze u 0,3% uživatelék v obou skupinách došlo k 10% změně hmotnosti. Z výzkumu vyplývá, že použití orálních kontraceptiv nemá podstatný vliv na tělesnou hmotnost pro většinu žen. (Burkman a kol., 2007, p. 1030-1034)

## 4 PROTEKTIVNÍ ÚČINKY HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

Koliba ve svém článku shrnuje projektivní účinky hormonální antikoncepce. Jde o pozitivní vliv jednak při výskytu některých diagnóz, dále podstatné ovlivnění počtu nechtěných těhotenství a snížení počtu interrupcí. Podotýká ale, že ženy nejvíce zajímá konkrétní účinky na jejich organismus. Pozitivní ovlivnění se týká obtíží spojených s menstruací. Prokázané snížení objemu menstruační krve u přípravků s vyšším obsahem EE až o 50 %, což lze využít i léčebně u dívek s hypermenoreou. Další významným pozitivním účinkem je potlačení příznaků premenstruačního syndromu a dysmenorey, především u dospívajících dívek. Snížený výskyt funkčních ovariálních cyst, pánevních zánětů je taktéž projektivním účinkem kombinované hormonální antikoncepce. Při jejím dlouhodobém užívání se uvádí projektivní účinek na snížení rizika karcinomu endometria i karcinomu ovaria.

(Koliba, 2007, s. 520-524)

Hrušková shrnuje ve svém článku přínosy hormonální antikoncepce. Řadí sem redukcí poruch menstruačního cyklu (premenstruační syndrom, dysmenorea, silné krvácení), výskytu děložních myomů, tvorby ovariálních cyst, výskytu pánevních zánětů, pozitivní účinky na pleť, vlasy, snížení rizika karcinomu ovaria a endometria, jednu z možností léčby endometriózy a také příznivý sociální dopad (plánované rodičovství, snížení počtu umělých potratů). (Hrušková, 2009, s. 569-572)

### 4.1 Protektivní účinky na pleť

Rulcová ve svém článku popisuje projektivní účinky hormonální antikoncepce z pohledu dermatologa. Říká, že mnoho dívek pubertálního věku trpí onemocněním kůže, mezi nejčastější patří *acne vulgaris* doprovázená seboroe, v některých případech i dalšími projevy hyperandrogenémie. U dívek trpících těmito kožními onemocněními se většinou nachází normální hladiny androgenů v séru. Velmi dobrý léčebný efekt přináší léčba kombinovanými hormonálními kontraceptivy. Kauzální terapií jsou kombinované preparáty s obsahem antiandrogenů, neboť blokují androgenní účinek na receptorové úrovni. Zmiňuje preparáty s nejvýznamnější antiandrogenní aktivitou a to cyproteronacetát, následován chlormadinon acetátem, dienogestem a drospirenonem. Následně

ale připomíná, že jen některé z hormonálních kombinovaných přípravků mají přímo schválenou indikaci k léčbě acne vulgaris a seboroe. K nejčastějšímu aplikovanému přípravku v dermatologii patří kombinované hormonální kontraceptivum s obsahem 35 µg etinylestradiolu a 2 mg cyproteronacetátu. Upozorňuje, že léčba kombinovanými hormonálními kontraceptivy vyžaduje před nasazením vždy komplexní zvážení léčby, respektování dané kontraindikace, dále se nesmí zapomínat na osobní a rodinnou anamnézu pacientky. Medikace vyžaduje delší dobu užívání, klientka musí být s tímto obeznámena, musí užívat medikaci minimálně 6 měsíců, ale i to je málo, pokud klientka počítá s trvalejším efektem. Často totiž dochází k recidivě onemocnění do 2 měsíců po vysazení léčby. U akné a seboroe se proto kombinovaná perorální antikoncepce užívá minimálně po dobu 12 - 18 měsíců. Ještě rozsáhlejší a dlouhodobější léčení je u hirsutizmu, androgenní alopecie a dalších projevech hyperandrogenémie. Spolupráce při léčbě těchto kožních chorob je mezioborová (gynekologie, endokrinologie, dermatologie). Doba užívání kombinované hormonální antikoncepce je určována snášenlivostí přípravku, věkem pacientky, typem a závažností onemocnění. Tato chronická onemocnění kůže jsou lokalizována především v oblasti obličeje, zad a výstřihu, tím pádem traumatizují klientky po stránce společenské a sociální. Volba kombinované hormonální antikoncepce pak v těchto případech bývá jediným možným léčebným řešením, které vede ke zlepšení nebo dokonce zhojení daného onemocnění. (Rulcová, 2005, s. 225–228)

Bienová a Kučerová, z kliniky chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc, popisují léčbu jednoho z nejčastějších kožních onemocnění postihující zejména dospívající dívky – akné vulgaris. Jednu z možností léčby uvádí užívání kombinované hormonální antikoncepce. Vysvětlují, že kombinovaná hormonální antikoncepce obsahuje dvě složky steroidních hormonů, a to estrogen a progestin (gestagen). Pro indikaci k léčbě kožních onemocnění nás zajímá působení progestinu, hlavně jeho typu, v případě vyšší androgenní aktivity nejenže nedochází ke zlepšení stavu pleti, ale naopak vliv na pokožku je negativní (např. zhoršení aknózních projevů, seboroy). Žádoucí je tedy předepsání kombinované hormonální antikoncepce s progestinem, který má antiandrogenní aktivitu nebo alespoň s minimální až nulovou androgenní aktivitou. Uvádí nejčastější preparáty

kombinované hormonální antikoncepce, které se užívají k léčbě akné, s obsahem antiandrogenu to je cyproteronacetát, slabší antiandrogenní účinky má drospirenon, chlormadinonacetát a dienogest. U žen trpících tímto kožním onemocněním je proto velice důležitá správná volba antikoncepce. Výběr antikoncepčního přípravku závisí na věku klientky, typu akné, přítomnosti jiných znaků hyperandrogenizmu a případných poruchách cyklu. Důležitý je individuální přístup k potřebám klientky. Další z onemocnění kůže, projevující se jako akné, je hyperandrogenní syndrom (HAS), jehož příčinou je často syndrom polycystických ovarií (PCOS). Proto, aby bylo toto nejčastější endokrinní onemocnění žen ve fertilním věku diagnostikováno, musí dojít k elevaci alespoň jednoho z androgenů (testosteron, androstendion, dehydroepiandrosteron, dehydroepiandrosteronsulfát), ke snížení hladiny vazebného proteinu pro pohlavní hormony SHBG (sex hormone binding globulin) a k přítomnosti některého z klinických příznaků jako je nepravidelnost menstruačního cyklu (oligo- až amenorea, anovulace) nebo výskyt kožních androgenních obtíží (akné, hirsutismus, androgentická alopecie). Za důležitou považují spolupráci dermatologa, gynekologa a v neposlední řadě endokrinologa. Nutné je před nasazením kombinované hormonální antikoncepce zvážit nejvhodnější přípravek dle obsahu antiandrogenu, aby byla zajištěna kauzální terapie s pozitivním působením na pleť. Rozhodující je důsledné zvážení případných kontraindikací, intenzitu a průběh onemocnění a v neposlední řadě kladný přístup pacientky k hormonální léčbě. Nedoporučují zahajovat terapii dříve, než nejméně 2 roky po menarche. Zlepšování klinického stavu nelze očekávat po prvních dvou až čtyřech cyklech užívání, naopak někdy může dojít i k dočasnému zhoršení akné. Následně nastává, ve velkém procentu případů, postupné, ale výrazné zlepšování kožních projevů. Přestože kombinovaná hormonální antikoncepce bývá v těchto případech primárně indikována z dermatologického hlediska, její užívání bývá zahájeno až po gynekologickém, v některých případech i endokrinologickém vyšetření. (Bienová, 2007, s. 55-58)

Vohradníková, z ambulance korektní dermatologie Praha, ve svém článku popisuje projektivní účinek hormonální antikoncepce na pleť. Uvádí ji jako jednu z možností celkové léčby akné vulgaris. Upozorňuje, že terapii pomocí hormonální antikoncepce je možno použít pouze u dívek nejméně 2 roky po menarché, hlavně se ale využívá u

léčby dospělých žen po 18. roce věku, kde i při mírném postižení, nejčastěji na bradě a v nazolabiálních rýhách, kdy často nebývá přítomna seborea, akné bývá rezistentní k externům a navíc je pokožka častěji špatně toleruje. Jako nejúčinnější možnost léčby uvádí použití antiandrogenu cyproteronacetátu (2 mg) v kombinaci s ethinylestradiolem ve formě kontraceptivního přípravku Diane-35, užívá se od 1. dne menstruace (1.–21. den cyklu). Podotýká, že účinek léčby začne být výrazný zhruba po 2–3 cyklech, zlepšování se prohlubuje v průběhu dalších měsíců. Přitom kontraindikace a nežádoucí účinky se prakticky neliší od běžných perorálních kontraceptiv. Zmiňuje i další, ale slaběji antiandrogenně působící gestagenní složky (cca 35–45% účinku cyproteronacetátu), které jsou i v novějších kontraceptivech. Mezi ně patří drospirenon (Yadin), jehož předností je významný antiandrogenní účinek při sníženém výskytu nežádoucích, především mineralokortikotropních účinků, a dienogest (Jeanine), popř. chlormadinonacetát (Belara). Řadí sem i trifázické kontraceptivum s obsahem norgestimátu, který může stačit u mírnějších forem akné. Upozorňuje i na riziko zhoršení akné u některých starších gestagenních komponentů kontraceptiv. (Vohradníková, 2005, s. 128 – 134)

Křepelka ve svém článku říká, že příznivý efekt hormonální antikoncepce na akné je jedním z nejčastěji využívaných protektivních výhod, neboť onemocněním trpí ženy po celou dobu reprodukčního věku. Uvádí, že u adolescentních žen je prevalence akné 40%, u žen ve věku 25 let je prevalence 12% a ve 45 letech už pouze 5%. Vysvětluje, proč je COC účinné v léčbě akné. Působení lze vysvětlit předpokládanými etiopatogenetickými faktory onemocnění, kterými je androgeny řízená stimulace sebaceózní žlázové aktivity, abnormální keratinizace vedoucí k folikulárnímu uzávěru, dochází k pomnožení bakterie *Propiobacterium acnes* a ke vzniku zánětu. Na vzniku zánětu se mohou podílet i další faktory, jako je stres, genetické vlivy či skladba potravy. Dále vysvětluje, že i přes to, že androgeny hrají v etiopatogenezi akné patrně velmi významnou roli, není vyšetření hormonálních hladin u klientek s akné a hirsutizmem účelné, protože většina žen má plazmatické hladiny androgenů v normě. Ve svém článku se opírá o výsledky různých výzkumů a uvádí tak účinky jednotlivých typů kombinované hormonální kontracepce na léčbu akné. Její účinky dále rozděluje podle estrogení a gestagenní komponenty v preparátu kombinované kontracepce. **Estrogení komponenta** je

tvorena u většiny přípravků etynilestradiolem (EE), nebo estradiol-valerátem (E2V). Hormonální antikoncepce a její estrogenní složka působí útlum ovariální produkce androstendionu a testosteronu účinnou supresí produkce luteinizačního hormonu předním lalokem hypofýzy. Největší antiandrogenní účinek hormonální antikoncepce je stimulace tvorby SHBG (sex hormone-binding globulin) a snížení volné, tedy metabolicky aktivní frakce testosteronu. Uvádí, že prokázaný účinek COC na syntézu SHBG byl potvrzen u přípravků s obsahem 35 $\mu$ g i 50 $\mu$ g EE, srovnatelnou účinnost mají i přípravky obsahující dávku EE 20 $\mu$ g. **Progestinová komponenta**, jejíž specifický receptorový účinek je dalším účinným nástrojem antiandrogenního efektu COC. Prokazatelnou antiandrogenní aktivitu mají dienogest, drospirenon, cyproteronacetát a chlormadinonacetát. Dienogest - kombinace dienogestu s etynilestradiolem v klinické placebem kontrolované studii redukuje u žen s papulopustulózní formou akné po šestiměsíční léčbě celkový počet lézí o 54,7% (placebo o 39,4%), počet zánětlivých lézí o 65,6% (placebo o 49,4%). Celkové zlepšení udává 91,9% uživatelék (placebo 76,2%). Rozdíly v léčbě jsou statisticky významné ( $p < 0,05$ ) Cyproteronacetát - kombinace cyproteron-acetátu s etynilestradiolem při šestiměsíčním podávání ženám s papulopustulózní formou akné redukuje celkový počet lézí o 53,6% (placebo o 39,4%) a počet zánětlivých lézí o 64,6% (placebo o 49,4%). Celkové zlepšení onemocnění uvádí 90,2% uživatelék (placebo 76,2%). Rozdíl v léčbě jsou statisticky významné. ( $p < 0,05$ ) Drospirenon - kombinace 3 000  $\mu$ g drospirenonu a 30  $\mu$ g EE s konstrukcí 21+7 (21 aktivních tablet + 7 dnů „hormon-free interval“) byla testována multicentrickou dvojitě zaslepenou studií a srovnávána svými účinky s COC obsahující 2 000  $\mu$ g cyproteron-acetátu a 30  $\mu$ g EE. Celkový počet lézí se u testované skupiny snížil o 62 % při užití COC s drospirenonem a o 58,8 % u COC s cyproteron-acetátem. V jiné dvojitě zaslepené studii byla srovnávána kombinace 3 000  $\mu$ g drospirenonu a 30  $\mu$ g EE proti trojfázové COC obsahující norgestimát v dávkách 180/215/250  $\mu$ g a 35  $\mu$ g EE. Kombinace obsahující drospirenon vedla k výraznější redukci celkového počtu lézí, v účincích na snížení počtu zánětlivých lézí byly oba přípravky srovnatelné. Kombinace 3 000 $\mu$ g drospirenonu a 30 $\mu$ g EE s konstrukcí 24+4 (24 aktivních tablet + 4 dny „hormon-free interval“) byla testována ve dvou randomizovaných placebem kontrolovaných studiích. Po šestiměsíčním užívání došlo ke snížení celkového počtu

lézí i počtu zánětlivých lézí u žen se středně závažnou formou akné. Chlormadinonacetát – kombinace chlormadinonacetátu 2 000 µg / Ethynilestradiol 30 µg /21+7/ V klinické randomizované placebem kontrolované studii bylo prokázáno, že šestiměsíční aplikace kombinace 2000µg chlormadinonacetátu a 30µg EE snižuje u žen s papulopustulózní akné celkový počet lézí o 63,6% (placebo o 43,7%), celkový počet zánětlivých lézí o 54,8% (placebo o 32,4%). Jako „výborné zlepšení stavu“ hodnotilo léčbu 39,8% žen užívajících kontraceptivum a 12,7% žen užívajících placebo. Uživatelky kontracepce s chlormadinonacetátem udávají významné omezení manifestace akné v 55% případů. K úplnému vymizení akné dochází po 12-ti měsíční léčbě u 16,5% žen užívajících kombinaci EE/chlormadinonacetát a 4,3 % u uživatelék kombinace EE/levonorgestrel. Jako důležité uvádí znalost nežádoucích účinků a kontraindikací kombinované hormonální antikoncepce. Konstatuje, že obecně podávání COC u mladé a zdravé ženy je zatíženo velmi malým rizikem a pozitivní účinky tato potenciální rizika převyšují. Ihned ale podotýká, že existuje řada onemocnění, která podání COC vylučují. Jako příklad zmiňuje případy definované kardiovaskulární morbidity, závažná onemocnění jater a estrogendependentní tumory. Zmiňuje i absolutní kontraindikace COC a odvolává se na dokument WHO „Medical eligibility criteria for contraception use“, který zpracovává problematiku bezpečnosti podání jednotlivých typů kontracepce. Na závěr dodává, že při respektování platných kontraindikací je vhodně zvolená COC vysoce efektivní a bezpečná metoda v komplexní léčbě akné u žen i při dlouhodobé aplikaci. Díky tomu může být použita u různých stupňů onemocnění. Jak u lehkých forem, tak u léčby středně těžkých forem a v neposlední řadě i u těžkých forem akné. (Křepelka, 2011, s. 107-111)

#### **4.2 Protektivní účinky při premenstruačních a menstruačních bolestech**

Hořejší doporučuje lékařům, při poruchách menstruačního cyklu, jako je například dysmenorea, provádět léčení individuálně a „ušité na míru“ pacientce a její poruše. Za nejdůležitější považuje hormonální poševní cytologii, měření tloušťky endometria ultrazvukem a také klinické projevy. Upozorňuje, že gynekologové, kteří se gynekologickou péčí o děti a dospívající speciálně nezabývají, používají často k léčení většiny uvedených poruch hormonální antikoncepci. To prý je pro lékaře i pro pacientku jednodušší, ale Hořejší upozorňuje, že kontinuální aplikace



pohlavních hormonů rozhodně nepřispěje k nástupu normálních zpětnovazebných regulačních mechanismů a tím k navození správné činnosti hypotalamo-hypofyzo-ovariální osy. (Hořejší, 2009, s. 370-372)

Harel ve svém článku uvádí, že dysmenorea je nejčastější gynekologická stížnost u dospívajících a mladých dospělých žen. Dysmenorea je obvykle primární a je spojena s normálními ovulačními cykly a bez pánevní patologie. Přibližně u 10% žen s těžkými příznaky dysmenorey se nachází pánevní abnormality, jako je endometrióza nebo děložní anomálie. Jako primární léčbu uvádí užívání nesteroidních antirevmatik (non-steroidal anti inflammatory drugs, NSAID). Pokud ovšem onemocnění nereaguje na léčbu NSAID po dobu tři menstruačních cyklů, měla by být nabídnuta hormonální léčba, užívá se kombinace estrogen / progestin pomocí perorálních antikoncepčních pilulek po dobu dalších tří menstruačních cyklů. Pokud dysmenorea nezlepší po 6-ti měsíční léčbě NSAID a OC, je indikováno laparoskopické vyšetření na detekci endometriózy. Uvádí, že léčba NSAID a OC je většinou dostačující a dysmenorea po užívání těchto preparátů ustupuje. (Harel, 2008, s. 2661-72)

Nasir a Bope ve svém článku popisují pánevní bolesti z důvodu dysmenorey a endometriózy. Zabývají se možnostmi léčby těchto onemocnění. Říkají, že dvě hlavní příčiny pánevních bolestí jsou primární dysmenorea a endometrióza. Primární dysmenorea je velmi častý gynekologický problém u menstruuujících dívek. Hlášená prevalence je kolem 90%, 1 z 13 dívek trpících dysmenoreou není neschopná, po dobu menstruace, 1 až 3 dny v měsíci, z důvodu bolesti dojít do školy nebo do zaměstnání. Primární dysmenorea obvykle představuje největší problém v období dospívání do 3 let od první menstruace. Většina dívek, které trpí dysmenoreou nevyhledávají lékařskou péči. Dívky mohou cítit ostré křeče, obvykle ve středu suprapubické oblasti, ale bolest může vyzařovat i do zadní části nohou nebo dolní části zad. U dívek se mohou objevovat i systémové příznaky nevolnosti, zvracení, průjem, únava, horečka, bolest hlavy nebo závratě. Uvádí, že primární dysmenorea je nejčastěji léčena pomocí nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) v kombinaci s perorální hormonální antikoncepcí, která bývá přidávána pro zlepšení obtíží a snížení bolesti. Kombinace nesteroidních protizánětlivých léků spolu s perorální hormonální antikoncepcí jsou účinné v 90%. (Nasir, Bope, 2004, p. 43-47)

V roce 2005 byla v USA v Columbijské univerzitní nemocnici prováděna randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie. Davis a kol. vysvětlují, že studie měla posoudit, zda jsou nízké dávky perorální antikoncepce (OC) účinnější než placebo při léčbě dysmenorey u dospívajících dívek. Studie se zúčastnilo 76 zdravých dospívajících dívek ve věku 19 let a mladších, které udávaly středně těžkou nebo těžkou dysmenoreu. Dívky byly náhodně rozděleny do dvou skupin, jedna skupina užívala OC (ethinylestradiol [E2] 20 microg a levonorgestrel 100 microg) a druhá skupina placebo po dobu 3 měsíců. Účastnice mohly využívat své obvyklé léky na bolest dle potřeby v průběhu menstruačního cyklu. Hlavním sledovaným parametrem bylo skóre naměřené pomocí speciálního dotazníku, který dívky vyplnily po 3 měsíční léčbě. Sledované parametry zahrnovaly intenzitu bolesti (hodnoceno 0 do 10), dny žádné bolesti, dny prudké bolesti, hodiny prudké bolesti v nejhorší den a používání léků proti bolesti. Průměrné skóre bylo nižší (méně bolesti) ve skupině OC než placebo (3,1, směrodatná odchylka 3,2 oproti 5,8, směrodatná odchylka 4,5,  $p = 0,004$ , 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi prostředky 0.88 až 4.53). Po tříměsíčním cyklu užívání OC dívky hodnotily jejich nejhorší bolest jako méně prudkou (průměrné hodnocení 3,7 ve srovnání s 5,4,  $P = .02$ ). Dívky užívající OC používaly méně léků na bolest než uživatelky placebo (průměrně léky na bolest používá 1,3 ve srovnání s 3,7,  $P = .05$ ). Po tříměsíčním užívání OC hlásí dívky méně bolestivých dnů, méně dnů silně bolestivých a méně hodin ve dnu největších bolestí než uživatelky placebo, bohužel ale tyto rozdíly nedosáhly statistické významnosti. Studie tedy dokazuje, že u dospívajících dívek použití nízké dávky perorální antikoncepce vede ke snížení dysmenorey. (Davis a kol., 2005, p. 97-104)

V roce 2012 byla v Severní Karolíně v USA prováděna studie, která porovnávala všechny dosavadní randomizované kontrolní výzkumy v oblasti působení hormonální antikoncepce na premenstruační syndrom, premenstruační dysforickou poruchu. Lopez a kol. srovnávali všechny randomizované studie, které se zabývaly rozdílem při podávání perorální antikoncepce různých hodnot estrogenů a typů gestagenů (hlavně drospirenonu) s kontrolní skupinou užívající placebo. Hledání bylo prováděno v následujících databázích: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library), MEDLINE, a POPLINE

(20 Dec 2011); EMBASE, LILACS, PsycINFO, ClinicalTrials.gov, a International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) of the World Health Organization (02 Mar 2011). Do průzkumu byly zařazeny randomizované studie v jakémkoli jazyce, které se zabývaly premenstruačním syndromem, premenstruační dysforickou poruchou (PMDD) a jejich léčbou pomocí kombinované perorální antikoncepce. Autoři samostatně extrahovali data a hodnotili jejich výsledky. Průměrný rozdíl (MD) počítá s 95% intervalem spolehlivosti (CI). Bylo vybráno a zařazeno pět studií, kterých se zúčastnilo celkem 1920 žen. Dvě placebem kontrolované studie u žen trpících PMDD vykazují méně závažné premenstruačních symptomy po třech měsících užívání drospirenonu 3 mg + ethinylestradiolu 20 mikrogramů než ve skupině kontrolní s placebem (MD -7,92, 95% CI -4.67 -11.16 k). Skupina užívající drospirenon měla větší pokles průměrného snížení produktivity (MD -0,31, 95% CI -0.55 do -0.08), společenské aktivity (MD -0,29, 95% CI -0.54 do -0,04) a aktivity ve vztahu (MD -0,30; 95% CI -0.54 do -0.06). Nežádoucí účinky byly častější při užívání antikoncepce s drospirenonem a to nevolnost, intermenstruační krvácení a bolesti prsou. Nevolnost 3,15 (95% CI 1,90 až 5,22), intermenstruační krvácení 4,92 (95% CI 3,03 až 7,96) a bolesti prsou 2,67 (95% CI 1,50 až 4,78). Tři studie zkoumaly vliv drospirenonu 3 mg a ethinylestradiolu 30 mikrogramů u méně závažných příznaků. Šestiměsíční studie zkoumala vliv levonorgestrelu 150 mikrogramů a ethinylestradiolu 30 mikrogramů na srovnávací skupině, ale výzkum neposkytl dostatek využitelných dat. V závěru dodávají, že užívání Drospirenon 3 mg a ethinylestradiol 20 mikrogramů může pomoci léčit premenstruační symptomy u žen s těžkými příznaky. Není však jisté, zda kombinovaná orální antikoncepční léčba po třech cyklech pomáhá ženám s méně závažnými příznaky. Je zapotřebí větších a delších výzkumů a pokusit se vyřešit podrobněji tuto problematiku. (Lopez a kol., 2012, p. 1-8)

### **Pohled na hormonální antikoncepci**

Z českých i světových výzkumů vyplývá, že hormonální antikoncepce je jedna z nejrozšířenějších a nejpoužívanějších typů antikoncepce mezi dospívajícími dívkami. Velké množství dívek pohlíží na hormonální antikoncepci jako na velmi spolehlivý druh antikoncepční metody. Užívají ji nejenom jako prostředek chránící proti nechtěnému těhotenství, ale využívají řadu neantikoncepčních výhod, jako jsou projektivní faktory na pleť, vlasy, na potíže spojené s menstruací (premenstruační syndrom, premenstruační dysforická porucha, dysmenorea). Dívky mají často různorodé informace získané z internetových stránek nebo od kamarádek, právě proto je poradenství prostřednictvím gynekologa nebo porodní asistentky nutností. Poradenství by mělo být individuální a antikoncepční metoda tak „šitá na míru“ přesně podle potřeb a preferencí dívek. Dívky jsou většinou rozhodnuty užívat perorální hormonální antikoncepci, po poradenství s lékařem se pak rozhodují i o jiném způsobu užívání hormonální antikoncepce jako je například vaginální kroužek, náplast nebo injekční forma. Prvotní strach z jiné antikoncepční metody po poradenství většinou mizí. Hlavními důvody strachu z těchto metod jsou nedůvěra ve spolehlivost a složitá aplikace. Při poradenství by se měl gynekolog zaměřit i na důsledné zdůraznění nutnosti pravidelného užívání perorální antikoncepce a vysvětlit rizika plynoucí z nechtěného zapomenutí pilulky. Dívka je tím pádem více zodpovědná vůči sobě i svému partnerovi. Užívání antikoncepce by měli prodiskutovat oba partneři a dohodnout se na její formě a společně tak předcházet nechtěnému těhotenství.

### **Hormonální antikoncepce a riziko vzniku tromboembolické nemoci**

Autoři článků a výzkumů se shodují, že tromboembolická nemoc představuje závažný jak zdravotnický tak sociálně ekonomický problém. O zvýšeném riziku tromboembolické nemoci při užívání hormonální antikoncepce je známo již 40 let, kdy byly nasazovány antikoncepční přípravky s vysokými dávkami estrogenů, tato dávka se pohybovala kolem 100ug. Zjištění spojitosti mezi tromboembolickými příhodami a vysokými dávkami estrogenů vedlo k postupnému snižování až na dnešních 20 až 40ug estrogenu. Riziko TEN není závislé jenom na dávce estrogenů, ale její riziko je ovlivňováno i typem gestagenu. Autoři se svých člancích

shodují, že větší riziko TEN mají klientky užívající perorální hormonální antikoncepci s obsahem gestodenu, desogestrel, cyproteron acetát a drospirenonu oproti uživatelkám antikoncepce s obsahem levonorgestrelu. Uvádějí tedy, že gestageny III. generace zvyšují riziko TEN oproti starším generacím. Perorální antikoncepce s obsahem II. generace gestagenů má ovšem oproti III. generaci vyšší nárůst rizika arteriálních komplikací. Dalším důležitým poznatkem je, že nejrizikovější období pro možný vznik TEN je dospívání při prvotním užívání perorální hormonální antikoncepce a její první rok užívání. S dalšími roky užívání toto riziko klesá.

### **Hormonální antikoncepce a její vliv na kostní denzitu během dospívání**

Výzkumy zaměřující se na vztah mezi kostní denzitou a hormonální antikoncepcí u dospívajících dívek jsou většinou zaměřeny na porovnání gestagenní hormonální antikoncepce DMPA s orální kombinovanou antikoncepcí (OC) a výsledky jsou srovnávány s kontrolní skupinou dívek, které žádnou hormonální antikoncepci neužívají. Měření kostní denzity bývá prováděno před začátkem výzkumu a na jeho konci u některých delších výzkumů i v průběhu. Měření je prováděno v oblasti páteře, kyčlí a krčku stehenní kosti. Fakt poukazuje na rozdíl vlivu kombinované hormonální antikoncepce u uživatelék před dosažením maxima kostní hmoty, tj. u dívek do 25-ti let a u žen nad 30 let. U žen nad 30 let má COC pozitivní vliv na kostní hmotu, tím, že snižuje kostní obrat. Oproti tomu, snížení kostního obratu při používání COC u mladých dívek před dosažením maxima kostní hmoty může vést k zastavení fyziologického nárůstu BMD. Autoři se shodují, že užívání DMPA snižuje kostní metabolismus a hodnoty BMD jsou tak u uživatelék DMPA nižší než u žen, které neužívají žádnou hormonální antikoncepci. Při užívání perorální antikoncepce se výsledky u některých výzkumů liší. Výzkum prováděný na Slovenku, uveřejněný v roce 2009, porovnával účinky OC s obsahem 15mg a 30mg EE a s kontrolní skupinou dívek neužívající žádnou hormonální antikoncepci, došel k výsledku, že hodnota BMD se výrazně neliší ve všech třech zkoumaných skupinách. Výzkum prováděný v USA v roce 2004, porovnával působení DMPA, OC 20mg EE + 100mg levonogestrelu s kontrolní skupinou na kostní denzitu, došel k závěru, že jak DMPA tak i OC ovlivňuje kostní metabolismus.

## **Hormonální antikoncepce a rozložení tělesné hmotnosti**

Působení hormonální antikoncepce na tělesnou hmotnost je často uváděno jako její vedlejší nežádoucí účinek. Dívky se proto často bojí, že přiberou velké množství kilogramů a to je odrazuje od užívání nebo již po mírném nárůstu hmotnosti tuto antikoncepční metodu přeruší. Studie zkoumající tento nežádoucí účinek hormonální antikoncepce se provádějí v mnoho státech. Společné mají srovnávání jedné nebo více druhů hormonální antikoncepce s kontrolní skupinou žen, které žádnou hormonální antikoncepci neužívá. Před začátkem studie je většinou prováděn důkladný pohovor a podle výsledků jsou do studie zařazovány dívky různých národností a věkových skupin. Zařazené dívky jsou následně rozděleny do skupin podle užívané hormonální antikoncepce. Měření hmotnosti je prováděno před začátkem výzkumu, v průběhu a na konci výzkumu. Průběžně jsou zaznamenávány důležité parametry, nejenom váha, ale i výška, dieta, přerušování užívání antikoncepce, onemocnění atd. Všichni autoři uvedených článků na toto téma se shodují, že injekčně podávaní depotního medroxyprogesteronacetátu vede ke zvýšení tělesné hmotnosti. Při užívání perorální hormonální antikoncepce, s různým množstvím estrogenů a různým typem gestagenů, nebyl zaznamenán statisticky významný nárůst hmotnosti. Výzkum uveřejněný v roce 2009 z Texasu upozorňoval, že naopak po vysazení DMPA dochází k poklesu hmotnosti a u OC k nárůstu.

### **Protektivní účinky hormonální antikoncepce**

Koliba a Hrušková ve svých článcích píše o protektivních účincích hormonální antikoncepce jako o velmi vítaném bonusu pro uživatelky. Jako hlavní protektivní účinek vidí snížení nechtěných těhotenství, snížení umělých potratů a umožnění plánovaného rodičovství. Dívky pak velmi zajímá vliv na jejich menstruační obtíže, pleť, vlasy.

### **Protektivní účinky na pleť**

Dermatologové uvádějí, že velké množství dospívajících dívek trpí problémy s pleť, nejčastější onemocnění je akné vulgaris. Při léčbě tohoto onemocnění využívají antiandrogenní účinek hormonální antikoncepce. Řešení této problematiky musí být prováděno multidisciplinárně a spolupracovat by tak spolu měli gynekologové, dermatologové a endokrinologové. V první řadě je potřeba zjistit, zda užívání

hormonální antikoncepce bude pro klientku přijatelné. Musí být seznámena se všemi účinky jak pozitivními tak i negativními. V úvahu se musí brát její rodinná i osobní anamnéze. Důležité je vysvětlit nutnost dlouhodobého užívání hormonální antikoncepce, nejlépe 12-18 měsíců. Kratší užívání nemusí být dostačující a může způsobit po vysazení recidivu akné. Taktéž je možné přechodné krátkodobé zhoršení obtíží při prvních dvou až čtyřech cyklech. Antiandrogenní účinky mají estrogeny i gestageny. Z výzkumů vyplývá, že estrogeny s obsahem 20, 30 i více mg mají stejné pozitivní účinky na pleť. Účinky gestagenů se liší. Velmi účinné gestageny jsou dienogest, cyproteronacetát, drospirenon chlormadinonacetát. Studie byly prováděny s kontrolní skupinou, která užívala placebo. Účinky gestagenů byly významně lepší oproti kontrolní skupině.

### **Protektivní účinky při premenstruačních a menstruačních bolestech**

Čeští autoři se shodují, že užívání hormonální antikoncepce by nemělo být nabídnuto uživateli jako primární léčebná volba při premenstruačních a menstruačních bolestech. Nejprve upřednostňují léčbu nesteroidními antirevmatiky po dobu nejméně 3 měsíců a při neúspěchu této léčby teprve přistupují k užívání hormonální antikoncepce. Celkově autoři uvádějí, že bolestivým prožíváním menstruačních dnů trpí velké množství dospívajících dívek. Velké množství z nich ale nenavštíví svého gynekologa nebo praktického lékaře a řeší tyto obtíže individuálně analgetiky, horkou koupelí, spánkem a jinými metodami. Zahraniční studie zkoumají pozitivní vliv jednotlivých antikoncepčních preparátů na snížení premenstruačních a menstruačních bolestí. Shodují se, že užívání hormonální antikoncepce vede ke snížené bolesti při menstruaci. Dívky nemají potřebu užívat v takové míře léky na bolest.

## ZÁVĚR

Bakalářské práce se zabývá problematikou hormonální antikoncepce a jejího působení na dospívající dívky. Byly určeny cíle, které zjišťovaly různé problémy týkající se užívání hormonální antikoncepce u dospívajících dívek.

Cíl číslo 1 „Zjistit pohled dospívajících dívek na hormonální antikoncepci“ byl splněn. Dívky vnímají hormonální antikoncepci jako velmi účinnou a bezpečnou metodu chránící je proti nechtěnému těhotenství. Podcíl a) „Jaké možnosti aplikace hormonální antikoncepce si dívky nejčastěji vybírají?“ byl splněn. Adolescentky nejčastěji volí perorální hormonální antikoncepci. Tento způsob aplikace jim připadá velmi jednoduchý a rychlý. Podcíl b) „Jaká jsou kritéria pro výběr?“ byl splněn. Dospívající dívky volí spolehlivost, jednoduchou a rychlou aplikaci. Podcíl c) „Co jejich výběr ovlivní?“ byl splněn. Jejich výběr ovlivní individuální poradenství od gynekologa nebo porodní asistentky. Mají totiž velmi nepřesné a zavádějící informace, které získávají z internetových stránek nebo od svých kamarádek. Cíl číslo 2 „Zjistit riziko TEN u dospívajících dívek užívající hormonální antikoncepci.“ byl splněn. Největší riziko TEN mají dospívající dívky, které užívají hormonální antikoncepci prvním rokem. Riziko je zvýšené i u uživatelék hormonální antikoncepce obsahující gestageny III. generace. Cíl číslo 3 „Zjistit vliv hormonální antikoncepce na kostní denzitu u dospívajících dívek.“ byl splněn. Hormonální antikoncepce ovlivňuje kostní metabolismus u dospívajících dívek. Nejvíce je kostní denzita ovlivněna gestagenní HAK. Cíl číslo 4 „Zjistit nejčastěji vyhledávané protektivní účinky hormonální antikoncepce.,“ byl splněn. Dívky nejčastěji volí hormonální antikoncepci nejenom pro její antikoncepční účinek, ale právě pro její protektivní výhody. Nejčastěji projeví zájem o zlepšení pleti nebo potlačení premenstruačních a menstruačních obtíží.



## SEZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZŮ

BEKSINSKA M.E., KLEINSCHMIDT I., SMIT J.A., FARLEY T.M., REES H.V., Bone mineral density in young women aged 19-24 after 4-5 years of exclusive and mixed use of hormonal contraception, *Contraception*, 2009, 80(2), p. 128-132

BEKSINSKA M.E., SMIT J.A., KLEINSCHMIDT I., MILFORD C., FARLEY T.M., Prospective study of weight change in new adolescent users of DMPA, NET-EN, COCs, nonusers and discontinuers of hormonal contraception, *Contraception*, 2010, 81(1), p. 30-34

BERENSON A.B., RAHMAN M., Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use, *Am J Obstet Gynecol.*, 2009, 200(3), p. 329

BIENOVÁ M., KUČEROVÁ R., Acne vulgaris – osvědčené postupy i novinky ve farmakologické léčbě, *Dermatolog. Praxi*, 2007, 2, s. 55–58

BONNY A.E., SECIC M., BCROMER B.A., Relationship between Weight and Bone Mineral Density in Adolescents on Hormonal Contraception, *J Pediatr Adolesc Gynecol.*, 2011, 24(1), p. 35–38

BRUNNER H.L.R., ERSEK J.L., Perceptions of contraceptive responsibility among female college students: an exploratory study, *Ann Epidemiol.*, 2011, 21(3), p. 197-203.

BRYANT K.D., Contraceptive use and attitudes among female college students, *ABNF J.*, 2009, 20(1), p.12-16

BURKMAN R.T., FISHER A.C., LAGUARDIA K.D., Effects of low-dose oral contraceptives on body weight: results of a randomized study of up to 13 cycles of use, *J. Reprod Med*, 2007, 52(11), p. 1030-1034

CLARK M.K., DILLON J.S., SOWERS M., NICHOLS S., Weight, fat mass, and central distribution of fat increase when women use depot-medroxyprogesterone acetate for contraception, *int J Obes (Lond)*, 2005, 29(10), p. 1252-1258

ČEPICKÝ P., Hormonální antikoncepce, *Remedia*, 2004, 14, s. 259–266

DAVIS A.R., WESTHOFF C., O'CONNELL K., GALLAGHER N., Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial, *Obstet Gynecol.*, 2005, 106(1), p. 97-104

DRIFE J., Oral contraception and the risk of thromboembolism: what does it mean to clinicians and their patients?, *Drug Saf.*, 2002, 25(13), p. 893-902

DULÍČEK P., KALOUSEK I., MALÝ J., Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc - jak je to ve skutečnosti, *Interní Med.*, 2002, 8, s. 6-9

FAIT T., APETAUER I., Význam konzultace při výběru kombinované hormonální antikoncepce – výsledky projektu CHOICE (Contraception Health Research Of Informed Choice Experience) v České a Slovenské republice, *Čes. Gynek.*, 2011, 76, č. 2, s. 140-144

FAIT T., Osteoporóza, estrogeny a gynekologická praxe, *Zdravotnické noviny*, Příloha: Lékařské listy, 2007, 18, s. 13-17

FAIT, T., Současné trendy hormonální antikoncepce, *New EU Magazine of Medicine*, 2011, s. 27-30

FANTA M. Trendy v hormonální antikoncepci, *Interní medicína pro praxi*, 2011, 13(4), s.176–178

FANTA M., Kontraceptiva v gynekologické praxi, *Klinická farmakologie a farmacie*, 2008, 22(4), s. 149-152

GEMZELL-DANIELSSON K, THUNELL L, LINDEBERG M, TYDÉN T, MARINTCHEVA-PETROVA M, ODDENS BJ, Comprehensive counseling about combined hormonal contraceptives changes the choice of contraceptive methods: results of the CHOICE program in Sweden, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, Aug 90(8), p. 869-77

GERŽOVÁ, H., Antikoncepce a adolescentka, *Pediatric pro praxi*, 2007, 1, s. 20-23

GREGOROVÁ P, WEISS P, UNZEITIG V, CIBULA D., Contraceptive behaviour of Czech and Romanian women: comparison of representative national samples, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2011, 154(2), p.163-166

HAREL Z., Dysmenorrhea in adolescents and young adults: from pathophysiology to pharmacological treatments and management strategies, *Expert Opin Pharmacother.*, 2008 Oct, 9(15), p. 2661-2672

HOOPER DJ, Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey, *Clin Drug Investig.*, 2010, 30(11), p.749-763

HOŘEJŠÍ J., Poruchy menstruačního cyklu u dospívajících dívek a jejich léčba, *Pediatr. pro praxi*, 2009, 10(6), s. 370–372

HRACHOVEC P., BELEJOVÁ M., KILIÁN T., OBORNÁ I., Hormonální kontracepce, *Klinická farmakologie a farmacie*, 2005, 19, s. 221–224

HRDONKOVÁ E., ROKYTA Z., Dospívání z pohledu gynekologa, *Pediatr. pro praxi*, 2011, 12(3), s. 167–170

HRUŠKOVÁ H., Hormonální antikoncepce – novinky, přínosy, rizika, nové preparáty, *Interní Med.*, 2009, 11(12), s. 569–572

KOLIBA P., Rizika a přínos hormonální antikoncepce, *Interní Med.*, 2007, 9(11), s. 520–524

KŘEPELKA P., Hormonální antikoncepce v léčbě akné, *Dermatol. prax.*, 2011, 5(3), s. 107–111

LATTAKOVA M., BOROVSKY M., PAYER J., KILLINGER Z., Oral contraception usage in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent girls, *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2009, 14(3), p. 207-214

LIDEGAARD Ø., LØKKEGAARD E., SVENDSEN A.L., AGGER C., Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study, *BMJ*, 2009, p. 1-8

LIDEGAARD Ø., BYGDAMAN M., MILSOM I., NESHEIM BT, SKJELDESTAD F.E., TOIVONEN J., Oral contraceptives and thrombosis, From risk estimates to health impact, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica February*, 1999, 78 (2), p. 142-149

LIDEGAARD Ø., NIELSEN L.H., SKOVLUND CH.W., SKJELDESTAD F.E., LØKKEGAARD E., Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9, *BMJ*, 2011, p. 1-15

LOPEZ L.M., KAPTEIN A.A., HELMERHORST F.M., Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome, *Cochrane Database Syst Rev.*, 2012, 15, 2, p. 1-8

NASIR L., BOPE E. T. Management of Pelvic Pain from Dysmenorrhea or Endometriosis, *JABFP*, 2004, 17, p. 43-47

ORNSTEIN RM, FISHER MM, Hormonal contraception in adolescents: special considerations, *Paediatr Drugs.*, 2006, 8(1), p. 25-45

PROCHÁZKA M., PROCHÁZKOVÁ J., Hormonální antikoncepce a trombofilní stavy, *Interni Med.*, 2010, 12 (7 a 8), s. 369–371

ROME E., ZIEGLER J., SECIC M., BONNY A., STAGER M., LAZEBNIK R., CROMER B.A., Bone biochemical markers in adolescent girls using either depot medroxyprogesterone acetate or an oral contraceptive, *J Pediatr Adolesc Gynecol.*, 2004, 17(6), p. 373-377

ROTT H., Hormonal contraception in thrombophilic adolescents, Risk of thrombosis and recommendations, *Hamostaseologie*, 2012, p. 15-21

RULCOVÁ J., Kombinovaná orální kontraceptiva s pozitivním vlivem na pleť z dermatologického hlediska, *Klin Farmakol Farm*, 2005, 19, s. 225–228

TRENOR C.C., CHUNG R.J., MICHELSON A.D., NEUFELD E.J., GORDON C.M., LAUFER M.R., EMANS S.J., Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach, *Pediatrics.*, 2011, 127(2), p. 347-357

VOHRADNÍKOVÁ O., Acne vulgaris, *Pediatric pro praxi* 2005, 3, s. 128-134

## SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1 – Frekvence antikoncepčních metod – skutečné využití v Německu

Příloha č. 2 - Riziko žilní trombózy u různých trombofilní onemocnění při užíváním hormonální antikoncepce a bez hormonální antikoncepce

Příloha č. 3 - Pokyny pro užívání kombinované HAK v konkrétních klinických situacích

Příloha č. 4 – Incidence VTE u žen

Příloha č. 5 – Riziko VTE u žen s mutací VF Leiden

## PŘÍLOHY

### Příloha č. 1

#### Incidence VTE u žen

žena – 15–45 let – bez antikoncepce	0,5–1/10 000
žena – 15–45 let + OC II. Generace	2/10 000
žena – 15–45 let + OC III. generace	3,0–4,0/10 000

(Ďulíček, Kalousek, Malý, 2002, s. 6-7)

### Příloha č. 2

#### Riziko VTE u žen s mutací F V Leiden

F V Leiden	OC	riziko VTE
–	–	1
+	–	3–7x větší
–	+	2–4x větší
+	+	20–35x větší

(Ďulíček, Kalousek, Malý, 2002, s. 6-7)

### Příloha č. 3

contraception		millions	%	relation	
hormonal methods containing estrogen	women in reproductive age (14–44 years)	17.2	41	of women	
	users of COC total	6.6	38.5	of all women in reprod. age	
	women < 20 years with COC use	1.5	55	of women between 14 and 19 years	
	vaginal ring (Nuvaring®)	0.13	0.8	of women in reprod. age	
	combined estrogen-progestagen patch (Evra®)	no data available			
hormonal methods progestagen only	estrogen-free ovulation inhibitor (Cerazette®)	0.19	1.1	of women in reprod. age	
	other progestagen-only pills (28 mini®, microlut®)	0.01	0.06		
	intrauterine system (Mirena®)	1	6		
	injectable medroxyprogesteronacetat (Depo-Clinovir®, Sanaya®)	0.2	1		
	etonogestrel implant (Implanon®)	0.15	0.9		
	postcoital pill	0.2	1		
without hormones	copper intrauterine device	1	6	of men	
	condom	4.8	28		
	natural family planning (e. g. temperature methods, Knaus-Ogino)	1.4	8		
	sterilisation	women	1.4		8
		men	0.45		2

(Rott, 2012, p. 15-21)

Příloha č. 4

thrombophilia		DVT risk, OR	
		without COC	with OC
factor V Leiden mutation	heterozygous	5	16
	homozygous	10	*
prothrombin G20210A mutation	heterozygous	3	6
	homozygous	no data due to rarity	*
factor V Leiden mutation + prothrombin G20210A mutation	heterozygous heterozygous	4–15	8–17
congenital deficiency	protein S	5–11	5
	protein C	3–15	6–24
	antithrombin type I/II	4–50 depending on type	13 28% of OC users suffer thrombosis
factor VIII elevation		5–8	9–13
antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulants, anti-cardiolipin antibodies, anti-β <sub>2</sub> -glycoprotein I antibodies)		2–16 depending on antibody or combination	insufficient study results
hyperhomocysteinaemia		risk rises by 1.3 for each 5 μmol	insufficient study results
lipoprotein (a) > 300 mg/l		1.8	no data
MTHFR C677T polymorphism		not elevated	not elevated
* Data form a metaanalysis of heterozygous and a few homozygous cases. The VTE risk for homozygote carriers with OC use has thus far not been sufficiently studied and could lie considerably higher.			

(Rott, 2012, p. 15-21)

## Příloha č. 5

Comparison of Recommendations for Use of Combined Hormonal Contraceptives			
Clinical Situation	WHO <sup>64, a</sup>		CDC <sup>65, a</sup>
History of VTE	4	4	4 if higher risk of recurrence of estrogen-associated VTEs, known thrombophilia, active cancer, recurrent VTEs; 3 if lower risk of recurrence, no risk factors
History of VTE, currently on anticoagulation therapy (for at least 3 mo)	4	4	4 if higher risk of recurrence (known thrombophilia, active cancer, history of recurrent VTEs) <sup>b</sup> ; 3 if lower risk of recurrence, no risk factors <sup>b</sup>
Acute VTE	4	4	4
First-degree family history of VTE	2	2 (3 if family member was <45 y old)	2
Major surgery with prolonged immobilization	4	4 (suggest COCs be discontinued at least 4 wk before surgery)	4
Major surgery without prolonged immobilization	2	2	2
Known thrombogenic mutations (eg, factor V Leiden, prothrombin mutation, and protein S, protein C, and antithrombin deficiencies)	4	4	4
Obesity	2	2 (BMI < 35); 3 (BMI 35–39); 4 (BMI ≥ 40)	2
Postpartum (nonbreastfeeding) <21 d	3	3	3
Systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies	4	4	4

WHO indicates World Health Organization; UKMEC, United Kingdom Medical Eligibility Criteria; CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

<sup>a</sup> Grading scale: 1 indicates no restriction (use method in all circumstances); 2, the advantages generally outweigh the risks (generally use method); 3, the risks usually outweigh the advantages (use not usually recommended unless no alternatives are available); and 4, the condition represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used (method not to be used).

<sup>b</sup> Clarification: women on anticoagulant therapy are at risk for gynecologic complications of therapy, such as hemorrhagic ovarian cysts and severe menorrhagia. Hormonal contraceptive methods can be of benefit in preventing or treating these complications. When a contraceptive method is used as a therapy, rather than solely to prevent pregnancy, the risk/benefit ratio may differ and should be considered on a case-by-case basis.

(Trenor a kol., 2011, p. 347-357)