

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie



Sledování spotřeby hormonální antikoncepce v České republice

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Lenka Ťupová, Ph.D.

Hradec Králové 2023

Barbara Zahradníková, DiS.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně po konzultacích s vedoucí práce. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové dne

.....

Barbara Zahradníková, DiS.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	11
ÚVOD	12
TEORETICKÁ ČÁST.....	13
1 Antikoncepční metody a jejich historický vývoj.....	13
2 Hormonální antikoncepce.....	16
2.1 Kombinovaná hormonální antikoncepce	16
2.2 Progestinová (gestagenní) antikoncepce	20
2.3 Nouzová postkoitální antikoncepce	21
3 Indikace HAK	23
3.1 Ochrana početí	23
3.2 Ostatní indikace	23
3.2.1 Silné nebo prodloužené menstruační krvácení – menoragie	23
3.2.2 Bolestivá menstruace – dysmenorea	23
3.2.3 Premenstruační syndrom (PMS)	24
3.2.4 Androgenní projevy – akné, hirsutismus, syndrom polycystických ovárií	24
3.2.5 Endometrióza	24
3.2.6 Perimenopauzální symptomy	25
3.2.7 Ovariální cysty	25
3.2.8 Prevence anémie z nedostatku železa.....	25
3.2.9 Další	25
4 Lékové formy HAK	26
4.1 Tablety	26
4.1.1 Monofázická kombinovaná HAK	26
4.1.2 Konstruktivní (fázická) HAK.....	26
4.1.3 Gestagenní HAK	27

4.2	Parenterální HAK	28
4.2.1	Transdermální náplast	28
4.2.2	Vaginální kroužek	28
4.2.3	Nitroděložní tělísko	28
4.2.4	Depotní injekce	29
4.2.5	Subkutánní implantát.....	30
5	Kontraindikace a nežádoucí účinky	31
5.1	Kontraindikace.....	31
5.2	Nežádoucí účinky	32
6	Lékové interakce	34
7	Spotřeba léčiv	35
7.1	Definice spotřeby léčiv a hlavní cíle	35
7.2	Organizace zabývající se spotřebou léčiv.....	36
7.3	Studie spotřeby léčiv	36
7.4	Klasifikace léčiv	37
7.5	Jednotky spotřeby léčiv	37
7.6	Metodologie ATC/DDD pro výpočet spotřeby léčiv	38
7.7	Výpočet spotřeby léčiv	38
	PRAKTICKÁ ČÁST	39
8	Metodika.....	39
9	Výsledky.....	41
9.1	Srovnání spotřeby kombinované a gestagenní HAK.....	41
9.2	Srovnání spotřeby kombinované HAK dle lékové formy	43
9.3	Srovnání spotřeby kombinované HAK dle ATC kódů.....	45
9.4	Srovnání spotřeby gestagenní HAK dle lékové formy	47
9.5	Srovnání spotřeby gestagenní HAK dle ATC kódů	49
9.6	Srovnání spotřeby nitroděložních tělísek různých výrobců	51

9.7	Srovnání spotřeby nouzové antikoncepce oproti celkové spotřebě HAK	53
9.8	Srovnání spotřeby nouzové antikoncepce	55
10	Diskuze.....	57
	ZÁVĚR.....	62
	SEZNAM GRAFŮ	63
	SEZNAM TABULEK.....	64
	SEZNAM OBRÁZKŮ	65
	REFERENCE	66

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat PharmDr. Lence Ťupové, Ph.D. za vedení mé diplomové práce, cenné rady, odborný dohled a ochotu, kterou mi v průběhu zpracování práce věnovala. Děkuji také Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv za poskytnutí dat pro praktickou část diplomové práce. Poděkování patří také mé rodině, která mě podporovala po celou dobu studia.

ABSTRAKT

Název: Sledování spotřeby hormonální antikoncepce v České republice

Autor: Barbara Zahradníková, DiS.

Vedoucí práce: PharmDr. Lenka Ťupová, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod: Hormonální antikoncepce je skupina léčiv používaných k zabránění otěhotnění. Kromě toho jsou využívány i v celé řadě dalších indikací, jako například zmírnění akné vulgaris, omezení silného menstruačního krvácení, úpravě menstruačního cyklu nebo zmírnění premenstruačních symptomů.

Cíl: Cílem diplomové práce bylo zanalyzovat a zhodnotit spotřebu všech typů hormonální antikoncepce na území České republiky (ČR) v období od roku 2008 do roku 2022 pomocí dat získaných z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Metodika: Pro hodnocení byla využita retrospektivní analýza spotřeby hormonální antikoncepce. Spotřeba byla hodnocena na základě počtu balení dodaných do zdravotnických zařízení v období mezi roky 2008-2022. Získaná data byla roztríděna dle jednotlivých ATC kódů a následně porovnávána dle stanovených parametrů, např. typu hodnocené hormonální antikoncepce nebo lékové formy.

Výsledky: Za sledované období jasně dominovala spotřeba kombinované antikoncepce (89,62 %) nad gestagenním typem antikoncepce (10,38 %). V případě kombinované HAK tvoří největší podíl spotřeby monofázické perorální tablety (91 %), konkrétně kombinace ethinylestradiolu a gestodenu. Z gestagenní HAK byla od roku 2008 do 2012 nejvíce využívána intramuskulární injekce s obsahem medroxy-progesteron acetátu, od roku 2012 jsou však rovněž nejvíce zastoupené perorální tablety, konkrétně s obsahem desogestrelu. Celkově byl za sledované období od roku 2008 pozorován trend postupného, avšak mohutného poklesu spotřeby hormonální antikoncepce, a to o 51 % k roku 2022. Současně byl pozorován nárůst spotřeby nouzové antikoncepce mezi roky 2008 až 2022 o téměř 58 %. Tento nárůst však není úměrný poklesu kombinované ani gestagenní HAK a jejich sníženou spotřebu nijak nevyrovnává.

Závěr: Celková spotřeba HAK za sledované období výrazně klesla, a to v obou skupinách dvou základních typů, tj. kombinované i gestagenní HAK. K poklesu spotřeby mohla přispět řada faktorů, např. přísnější kontrola rodinné anamnézy pro výskyt trombotických onemocnění před předepsáním HAK, zvyšování porodnosti v letech 2013-2021 nebo zvýšená spotřeba nouzové antikoncepce ve sledovaném období.

Klíčová slova: Spotřeba léčiv, hormonální antikoncepce, faktory ovlivňující spotřebu, nežádoucí účinky;

ABSTRACT

Title: Oral Contraceptive Consumption in the Czech Republic

Author: Barbara Zahradníková, DiS.

Supervisor: PharmDr. Lenka Ťupová, Ph.D.

Introduction: Hormonal contraception is a group of drugs used to prevent pregnancy. In addition, it is also used in the number of other indications, such as reducing the manifestations of acne vulgaris, reducing heavy menstrual bleeding, regulating the menstrual cycle or relieving premenstrual symptoms.

Objective: The aim of the diploma thesis was to analyse and evaluate the consumption of all types of hormonal contraception in the Czech Republic in the period from 2008 to 2022 using data obtained from the database of the State Institute for Drug Control (SIDC).

Methods: A retrospective consumption analysis was used for the evaluation. Consumption was evaluated based on the number of packages delivered to healthcare facilities in the period between 2008-2022. The obtained data were classified according to individual ATC codes and then compared according to established parameters, e.g. type of evaluated hormonal contraception or dosage form.

Results: During the monitored period, the consumption of combined contraception clearly dominated (89,62 %) over the progestagen type of contraception (10,38 %). In the case of combined hormonal contraception, the largest part of consumption consists of monophasic oral tablets (91 %), namely the combination of ethinylestradiol and gestodene. From 2008 to 2012, the intramuscular injection containing medroxy-progesterone acetate was the most common form of progestin hormonal contraception. Since 2012, oral tablets have also been the most represented, specifically those containing desogestrel. In general, during the observed period from 2008 to 2022, a trend of a gradual but massive decrease in the consumption of hormonal contraception was observed, up to 51 %. At the same time, an increase in the consumption of emergency contraception between 2008 and 2022 was observed, up to almost 58 %. However, this increase is not proportional to the decrease in combined or progestin hormonal contraception and does not compensate for their reduced consumption.

Conclusion: During the observed period, the total consumption of HAK decreased significantly, in both groups, that is combined and progestin type of HAK. A number of factors may have contributed to the decrease in consumption, e.g. stricter control of family history

for the occurrence of thrombotic diseases before prescribing HAK, increasing birth rates in the years 2013-2021 or increased consumption of emergency contraception in the monitored period.

Key words: Drug consumption, Oral Contraceptive, Adverse Effect;

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

ČR – Česká republika

PI – Pearlův index

HAK – hormonální antikoncepce

LH – luteinizační hormon

FSH – folikuly stimulující hormon

EE – ethinylestradiol

TEN – tromboembolická nemoc

IM – infarkt myokardu

CMP – cévní mozková příhoda

PMS – premenstruační syndrom

SHGB – globulin vázající pohlavní hormony

CYP P450 – cytochrom P450 (skupina enzymů)

WHO – Světová zdravotnická organizace

ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky

ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace

DDD – definovaná denní dávka

DUR – přehled spotřeby léčiv

DUE – hodnocení spotřeby léčiv

SmPC – souhrn údajů o přípravku

LP – léčivý přípravek

ÚVOD

Hormonální antikoncepce (HAK) je skupina léčiv, která se používá k prevenci otěhotnění, fungující na principu inhibice osy hypotalamus-hypofýza-vaječníky, která řídí reprodukční cyklus. Mimo hlavní indikaci antikoncepce je HAK využívána v řadě dalších indikací např. při úpravě menstruačního krvácení, bolestivé menstruaci, premenstruačním syndromu, akné, hirsutismu a dalších. Termín HAK v této práci zahrnuje dvě základní skupiny, kombinovanou hormonální antikoncepci, která obsahuje estrogeny a progestinovou složku a druhou čistě gestagení antikoncepci. (1)

Sledování spotřeby léčiv se řadí mezi farmakoepidemiologické studie, které poskytují informace o pohybu léčiv ve společnosti, vlivu regulačních opatření, marketingových strategiích a může sloužit jako ukazatel rizik farmakoterapie. (2)

Cílem teoretické části diplomové práce bylo popsat druhy hormonální antikoncepce, jejich indikace, lékové formy, kontraindikace, nežádoucí účinky a lékové interakce. Dále přiblížit informace týkající se spotřeby léčiv, jejich výpočty a jednotky.

Cílem praktické části diplomové práce bylo zjistit trend vývoje spotřeby hormonální antikoncepce v ČR v období od roku 2008 do roku 2022 s ohledem na celkovou spotřebu a rovněž distribuci spotřeby mezi jednotlivými typy HAK dle obsahu účinných látek nebo lékové formy. Výsledky práce mohou přispět k pochopení preferencí spotřeby HAK v české populaci během sledovaného období.

TEORETICKÁ ČÁST

1 Antikoncepční metody a jejich historický vývoj

Antikoncepcí je rozuměn společný termín pro metody, které zabraňují otěhotnění po pohlavním styku. Jedná se o metody reverzibilní, ale i ireverzibilní, s různým stupněm účinnosti, která je vyjádřena tzv. Pearlovým indexem (PI). Hodnota PI je definována jako „počet otěhotnění na 100 žen během jednoho roku pravidelného sexuálního života, které danou antikoncepční metodu používají jako jedinou“. U většiny metod je vhodné rozlišit PI u ideální uživatelky (dokonalé použití), která danou metodu antikoncepce používá vždy správně, a u běžné uživatelky (typické použití), to je případ, kdy se metoda nepoužívá vždy správně např. vynechání pilulky. Některé typy mohou také chránit před sexuálně přenosnými nemocemi. (3–5)

Tabulka 1 Přehled antikoncepčních metod a přibližných hodnot Pearlova indexu (6)

Antikoncepční metody	Ideální uživatelka	Běžná uživatelka
Přirozené metody		
- Kojení (6 měsíců)	0,9	2
- Kalendářová metoda		15
- Coitus interruptus (=přerušovaná soulož)	4	20
Bariérové metody		
- Mužská – kondom	2	13
- Ženská – pesar (diafragma)	4-8	12
- Chemická bariérová antikoncepce – spermicidy	18	28
Hormonální metody		
Perorální antikoncepce		
o Kombinovaná	0,3	7
o Gestagenní	0,3	7
- Vaginální kroužek	0,3	7
- Injekční antikoncepce	0,2	4
- Implantát	0,1	0,1
- Hormonální náplasti	0,3	7
Nitroděložní tělíska		
- Hormonální	0,5	0,7
- S mědí	0,6	0,8
Intercepce (postkoitální antikoncepce)		
- Ulipristal-acetát	<1	
- Levonorgestrel	1	

Sterilizace		
- Podvázání vejcovodů	0,5	0,5
- Vasektomie	0,1	0,15

Historie antikoncepce

Snahy o prevenci oplodnění jsou patrné již od dob starověku, kdy existují písemné zmínky o Staroegyptě a jejich výrobě pesarů z krokodýlího trusu či akácievé gummy, napouštění tamponu fermentovanou šťávou z akácií nebo o namáčení houbiček do citronové šťávy či octa, které měly působit lokálně spermicidně. Ve středověku se ženy uchylovaly k požívání různých rostlin (silphium, granátové jablko), tekutého olova nebo měděné slané vody, popřípadě k dalším neefektivním praktikám typu zadržování dechu při sexu s následným kýcháním a poskakováním dozadu. Až v 16. století se rozšířilo použití kondomu, který původně měl zabránit šíření pohlavních nemocí (syfilis), a následně byl využíván k prevenci početí. Z počátku se vyráběl z ryb, zvířecích střev nebo textilních materiálů, až později se začal vyrábět z pryže a latexových materiálů.

Počátkem 20. století začaly vznikat antikoncepční poradny, založené a vedené např. Margaret Sangerovou (USA), Marií Stopesovou (Anglie), ale i v Praze, na tehdejší II.gynekologicko-porodnické klinice, vedené Dr. Slámovou. V těchto poradnách byly jako antikoncepce doporučovány kondomy, pesary, poševní hubky a tampony, dočasná sterilizace zářením a také lokální pěnnotvorné přípravky. (7)

Obrázek 1 Enovid (8)



Ke skutečnému průlomů ve vývoji antikoncepce došlo až v polovině 20. století, kdy ve Spojených státech byla schválena první antikoncepční pilulka s obchodním názvem Enovid, s obsahem 150 mikrogramů mestranolu a 10 mg norethynodrelu, dnešní pilulka obsahuje pětkrát méně estrogenů a desetkrát méně progesteronu. První antikoncepční přípravek v ČR nesl název Antigest a na trhu se objevil v roce 1965. V 60. letech se také objevila i gestagenní

antikoncepce Depo-Provera v injekční formě, a Nacenyl jako první „minipilulka“. Rovněž došlo k vývoji umělých hmot a tím ke vzniku nových typů nitroděložních tělísek, v ČR model DANA (Dobrá A Neškodná Antikoncepce). (9, 10)

Vývoj antikoncepční pilulky je významný milník v historii 20. století, který způsobil revoluci v životě žen. Ve své funkci byla mnohem spolehlivější než většina dosud známých metod a poskytla ženám kontrolu nad vlastní plodností, sexuálním životem a plánováním rodiny. (11)

2 Hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce je vysoce účinná, reverzibilní metoda prevence otěhotnění, fungující na principu využití účinku analog fyziologicky se vyskytujících hormonů v organismu, tj. estrogenů (estradiol, estron, estriol) a gestagenů (progesteron).

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku HAK funguje na základě inhibice osy hypotalamus-hypofýza-vaječníky, která řídí reprodukční cyklus – na této regulaci se podílejí jak estrogeny, tak progestiny.

Účinek estrogení složky je založen na potlačení produkce folikuly stimulujícího hormonu (FSH), čímž dochází k zabránění vývoje dominantního folikulu a částečnému potlačení ovulace. Podílí se také na udržení integrity endometria, a tak snižuje výskyt jeho nepravidelného odlučování a výskyt nepravidelného krvácení.

Progestinová složka zajišťuje antikoncepční účinek tím, že inhibuje nárůst luteinizačního hormonu (LH), čímž dojde k potlačení ovulace. Další přídatné účinky progestinu jsou ovlivnění struktury (zahuštění) cervikálního hlenu, který tak omezuje průnik spermií do vnitřních rodidel, snížení motility vejcovodů a v neposlední řadě dochází k atrofii endometria, a tak znemožnění nidace blastuly. (12, 13)

Dle obsahu hormonů (nebo jejich analog) se rozlišují dvě základní kategorie HAK, a to kombinovaná HAK, která obsahuje kombinaci estrogenu a progestinu, a poté čistě gestagení antikoncepci, která obsahuje samotný progestin.

2.1 Kombinovaná hormonální antikoncepce

Kombinovaná hormonální antikoncepce je tvořena dvěma obvykle syntetickými hormony, které jsou analogy estrogenu a progestinu. Konkrétní přípravky se liší kombinací jednotlivých analog a obsahem dávky.

Účinné látky

Estrogení složkou je v téměř všech u nás používaných přípravcích ethinylestradiol (EE). Dle jeho denní dávky dělíme kombinovanou HAK na středně dávkovanou (40-50 µg EE), nízko dávkovanou (30-35 µg EE) a velmi nízko dávkovanou (15-20 µg EE). Denní dávka estrogenu má souvislost s výskytem charakteristických žádoucích i nežádoucích účinků, což může ovlivnit výběr konkrétního přípravku. Dříve byla užívána i vysoko dávkovaná HAK s obsahem > 50 µg EE. U dávky vyšší než 50 µg EE však bylo potvrzeno velmi vysoké riziko

nežádoucích účinků na kardiovaskulární systém (KVS) např. hluboká žilní trombóza (HŽT), plicní embolie (PE), ischemická choroba srdce a mozku, a proto přestaly být užívány. Dávky nižší než 50 µg EE vykazují rovněž riziko rozvoje KVS komplikací, avšak významně nižší. HAK s velmi nízkým obsahem EE by neměla být podávána u adolescentních dívek z důvodu potencionálně negativního vlivu na růst kostní hmoty. U adolescentek je proto vhodná HAK se střední nebo nízkou dávkou EE. Pokud je antikoncepce využívána také k potlačení akné, je doporučováno použít přípravek středně nebo nízkou dávkovaný.

Dále se jako estrogenní složka používá přirozený estradiol (hemihydrát estradiolu) nebo jeho esterový derivát estradiol-valerát, které ve srovnání s EE mají nižší vliv na proteiny koagulační kaskády a tím lepší bezpečnostní profil a menší riziko KVS komplikací.

Nově se používá i nativní estrogen estetrol, který je produkován lidskými fetálními játry během těhotenství. Poprvé byl izolován již v 60. letech minulého století z moči těhotných žen, ale podrobnější studie začaly probíhat až počátkem 21. století. Současně používaný estetrol je syntetizován z rostlinných zdrojů. Jeho výhodou oproti syntetickému EE je nízký vliv na krevní srážlivost, minimální dopad na hladinu triglyceridů a výhodný poměr LDL a HDL lipoproteinu, čímž se snižuje KVS riziko.

Kromě antikoncepčního účinku může estetrol vykazovat příznivý vliv na různé tkáně díky své agonistické (kost, děloha, mozek, pochva) a antagonistické (prsa) aktivitě. Proto je také dále studován v souvislosti s léčbou a prevencí osteoporózy, klimakterického syndromu, syndromu vulvovaginální atrofie a rakoviny prsu. V ČR je esterol registrován v kombinaci s drospirenonem od roku 2021 v indikaci antikoncepce. (13–19)

Progestinová složka antikoncepce nemá dominantního zástupce. Spektrum používaných účinných látek je velmi různorodé. Progestiny se liší především stupněm androgenní aktivity (mírou projevu mužských vlastností a rysů), dle toho se rozdělují na:

- progestiny s reziduální androgenní aktivitou – levonorgestrel,
- progestiny s minimální (klinicky nevýznamnou) androgenní aktivitou – norgestimát, desogestrel, gestoden, norelgestromin, etonogestrel,
- progestiny s antiandrogenní aktivitou – cyproteron-acetát, dienogest, nomegestrol-acetát, chlormadinon-acetát,
- progestiny s antiandrogenní a antiminelokortikoidní aktivitou (účinek blokující mužský pohlavní hormon a blokující minelokortikoidy) – drospirenon. (14, 20–23)

Tabulka 2 Přehled registrovaných léčivých přípravků kombinované HAK s jejich obsahem a indikacemi (19, 24)

Způsob podání	Léková forma	Estrogenní složka	Progestinová složka	Obchodní název	Indikace		
Perorální	Tablety	Estradiol-valerát	Dienogest	Qlaira	Antikoncepce Léčba silného menstruačního krvácení		
		Hemihydrát estradiolu	Nomegestrol-acetát	Zoely	Antikoncepce		
		Estetrol	Drospirenon	Drovelis	Antikoncepce		
		Ethinyl-estradiol	S reziduální androgenní aktivitou	Levonorgestrel	Asumate, Ebelya, Leverette, Lirien, Loette, Microgynon, Minisiston, Seasonique, Tri-regol, Triquilar	Antikoncepce Léčba akné vulgaris	
				S minimální androgenní aktivitou	Norgestimát	Menyan	Antikoncepce
					Desogestrel	Adele, Bellvalyn, Gracial, Marvelon, Mercilon, Natalya, Novynette, Regisha, Regulon	Antikoncepce
			Gestoden	Artizia, Birgi, Ditinell, Gentilion, Harmonet, Katya, Lindynette, Logest, Lunafem, Lusienne, Minesse, Minulet, Mirelle, Moyete, Nelya, Stodette, Sunya, Tanielle, Vidette, Violetta, Vonille,	Antikoncepce		

			S antiandrogenní, aktivitou	Cyproteron- acetát	Diane, Minerva, Vreya	Antikoncepce Léčba akné vulgaris a/nebo hirsutismu
				Dienogest	Aidee, Ardiena, Ayreen, Bonadea, Calleto, Diecyclen, Dienille, Foxinette Neo, Jeanine, Mistra, Omisson, Paoletta, Sirmya	Antikoncepce Léčba středně závažné formy akné
				Chlormadinon- acetát	Belara, Clormetin, Flaya, Lydely	Antikoncepci Léčba středně těžké papulo- pustulózní akné
			S antiandrogenní a antiminelarokortikoidní aktivitou	Drospirenon	Abella, Axia, Axia daily, Daylette, Emona, Feminegi, Jangee, Lentioo, Luisea, Maitalon, Maloo, Mywy, Nyssiela, Rhonya, Sidreta, Sidretella, Softine, Softinelle, Suzia, Sylviane, Velmari, Veyanne, Yadine, Yasminelle, Yollie, Yosefinne, Belanette, Eloine, Yaz (estrogenní složkou je klatharát ethinylestra- diol-betadexu)	Antikoncepce
Parenterální	Transdermální náplast	Ethinyl- estradiol	Norelgestromin	Evra	Antikoncepce	
	Vaginální kroužek	Ethinyl- estradiol	Etonogestrel	Adaring, Nuvaring, Ornibell, Teyla	Antikoncepce	

Obecnou výhodou užívání kombinované HAK je pravidelný pseudomenstruační cyklus (pravidelné děložní krvácení bez typických změn sliznice endometria), zmírnění intenzity menstruace a menstruačních bolestí. Další výhodou je redukce projevů hyperandrogenního syndromu (akné, hirsutismus, syndrom polycystických ovarií) nebo potlačení perimenopauzálních příznaků.

Mezi potencionální nevýhody patří zejména projevy vedlejších účinků, např. bolesti hlavy, napětí prsou a jejich zvětšení, vaginální kvasinkové infekce, nevolnost, změny hmotnosti a kožní změny. Nevhodné je podání u pacientek predisponovaných pro rozvoj hluboké žilní trombózy, infarktu myokardu (IM), ischemické mozkové příhody a rakoviny děložního čípku. (25–27)

2.2 Progestinová (gestagení) antikoncepce

Jedná se o druh HAK obsahující pouze gestagen (progestin), tj. syntetický analog progesteronu.

Mechanismus působení progestinu je založen na třech principech:

- Změně biofyzikálních vlastností cervikálního hlenu, který tak zabraňuje vstupu spermií do děložního kanálu a dělohy.
- Snížení kontrakce a motility vejcovodů.
- Snížení hladin LH a FSH uprostřed cyklu, a tak zabránění ovulace.

Většina užívaných progestinů funguje na základě prvních dvou mechanismů. Mechanismus inhibice ovulace dominuje u progestinů desogestrelu a drospirenonu. (28, 29)

Výhodou progestinové antikoncepce je možnost použití v období kojení a u žen s kontraindikací nebo nesnášenlivostí estrogeneru. Výhodou je rovněž častá absence nebo snížení projevů menstruace včetně její bolestivosti a doprovodných křečí. U některých uživatelék však může naopak docházet naopak k nepravidelnému krvácení a špinění. (29–31)

Tabulka 3 Přehled registrovaných léčivých přípravků progestinové HAK s jejich obsahem a indikacemi (19, 24)

Způsob podání	Léková forma	Účinná látka	Obchodní název	Indikace
Perorální	Tablety	Desogestrel	Azalia, Cerazette, Daise- nette Neo, Evellien, Florette, Lamy, Torri	Antikoncepce
		Drospirenon	Zlynda	Antikoncepce
Parenterální	Subkutánní injekce	Medroxyprogesteron	Sayana	Antikoncepce
	Intramuskulární injekce	Medroxyprogesteron -acetát	Depo-Provera	Antikoncepce Endometrióza Adjuvantní nebo paliativní léčba recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu endometria nebo ledvin Léčba hormon-dependentního karcinomu prsu Léčba vasomotorických potíží v menopauze
	Nítróděložní inzerty	Levonorgestrel	Jaydess, Kyleena, Levosert, Levosert Shi, Mirena	Antikoncepce po dobu 3 až 5 let Léčba silného menstruačního krvácení Ochrana endometria před hyperplazií během hormonálně substituční terapie estrogeny

2.3 Nouzová postkoitální antikoncepce

Nouzová antikoncepce zabraňuje otěhotnění po nechráněném pohlavním styku nebo po selhání původně použité antikoncepční metody. (32)

V ČR jsou v současnosti dostupné preparáty obsahující progestin levonorgestrel nebo ulipristal-acetát, tj. selektivní modulátor progesteronových receptorů s antiprogestinovou aktivitou.

Mechanismus účinku v preovulační fázi cyklu spočívá v inhibici ovulace nebo v posunutí ovulace o 5-7 dnů, dále dochází k poruše zrání folikulu. V postovulační fázi není mechanismus

zcela objasněn. Pravděpodobně dochází ke změnám endometria, které brání implantaci oplodněného vajíčka. (33)

Při užití je důležité podat léčivý přípravek co nejdříve po nechráněném pohlavním styku, protože spolehlivost účinku významně klesá s prodlužující se délkou podání. Léčivé přípravky s obsahem levonorgestrelu je možné podat nejpozději do 72 hodin po nechráněném styku, s obsahem ulipristal-acetátu do 120 hodin po nechráněném styku. Od listopadu 2011 jsou přípravky nouzové antikoncepce v ČR dostupné bez lékařského předpisu, což zvyšuje dostupnost preparátu a také rychlejší možnost jeho podání. (32–34)

Tabulka 4 Přehled registrovaných léčivých přípravku nouzové antikoncepce(19, 24)

Způsob podání	Léková forma	Účinná látka	Obchodní název	Indikace
Perorální	Tablety	Levonorgestrel	Afternon, Egianti, Escapelle, Navela, Nopregy, Nulsora, Postinor, Postinor-2	Nouzové kontraceptivum pro použití do 72 hod po nechráněném pohlavním styku anebo po selhání použité metody kontracepce
		Ulipristal-acetát	Ellaone, Ulipristal Acetate Aristo	Nouzová antikoncepce pro použití během 120 hodin (5 dnů) od nechráněného pohlavního styku nebo po selhání použité metody antikoncepce.

3 Indikace HAK

3.1 Ochrana početí

Nejčastějším důvodem užívání antikoncepce je zabránění otěhotnění.

Kombinovaná hormonální antikoncepce je indikována jako první volba z důvodu účinnosti u všech žen bez rizikových faktorů a kontraindikací.

Progestinová antikoncepce je volena u žen v období kojení, protože neovlivňuje tvorbu mléka a nemá negativní vliv na růst a vývoj kojence. Dále je metodou volby u žen s kontraindikací nebo nesnášenlivostí estrogenu (ženy se zvýšeným rizikem TEN, ženy se současným nebo minulým arteriálním onemocněním jako IM nebo cévní mozková příhoda (CMP), ženy s diabetem, hypertenzí, kuřačky nad 35 let věku). (30, 31)

3.2 Ostatní indikace

3.2.1 Silné nebo prodloužené menstruační krvácení – menoragie

Na snížení příznaků menoragie se HAK podílí vyvoláním umělého krvácení z vysazení, které bývá slabší a předvídatelnější než přirozené menstruační krvácení. Cyklicky užívaná HAK snižuje krevní ztráty až o 50 %. Účinnost lze zvýšit prodloužením cyklu nebo kontinuální terapií. Z kombinovaných preparátů je volen estradiol-valerát a dienogest. Přípravky s jejich obsahem jsou pro indikaci léčby silného menstruačního krvácení přímo schváleny.

Krevní ztráty také účinně redukuje levonorgestrelové nitroděložní tělísko a je rovněž schváleno pro použití v této indikaci. (35–38)

3.2.2 Bolestivá menstruace – dysmenorea

Dysmenorea neboli bolestivá menstruace je zapříčiněna prudkým snížením koncentrace progesteronu a estrogenu na konci cyklu způsobujících kaskádu změn v endometriu, včetně produkce a uvolňování prostaglandinu, zodpovědných za bolestivé kontrakce dělohy. (1)

HAK snižuje bolestivost potlačením ovulace a tím dochází ke snížení proliferace endometria (a tedy i uvolňování prostaglandinu). (39)

Za první volbu k potlačení dysmenorey jsou využívány monofázické kombinace estrogenu s progestinem. V případě nedostatečného účinku je doporučováno podávání v dlouhých cyklech nebo kontinuální podávání. Dysmenoreu lze rovněž potlačit pomocí progestinové antikoncepce, zejména u žen, kde je kombinovaná antikoncepce nevhodná. (40)

3.2.3 Premenstruační syndrom (PMS)

Premenstruační příznaky jsou velmi časté a projevují se jako citlivost prsou, nadýmání, bolesti hlavy, únava a podrážděnost. Vyskytují se během luteální fáze cyklu a obvykle vymizí na konci menstruace. Princip mechanismu HAK v řešení PMS je založen na potlačení ovulace, čímž rovněž snižuje projevy premenstruačních příznaků. Významným zástupcem v léčbě PMS je kombinace EE a drospirenonu se silným antimineralokortikoidním účinkem. Účinnost je zvýšena také změnou režimu z 21/7 na 24/4. (40)

3.2.4 Androgenní projevy – akné, hirsutismus, syndrom polycystických ovárií

Za vznik projevů akné, hirsutismu a syndromu polycystických ovárií jsou odpovědné hormony androgeny. Terapeutický účinek HAK je zprostředkován na základě snížení celkové syntézy androgenů (testosteron, androstendion, dehydroepiandrosteronsulfát atd.) ve vaječnicích a nadledvinkách. Dalším mechanismem je stimulace tvorby globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG), a tím snížení volné, metabolicky aktivní frakce testosteronu. (41)

Všechny léčivé přípravky s obsahem kombinované HAK mají pozitivní vliv na akné a hirsutismus z důvodu převažující hlavní estrogenní složky nad gestagenní, i když ne všechny mají k tomu schválenou indikaci. K léčbě akné jsou preferovány přípravky s nízkou dávkou EE (30-35 µg) a progestinem s antiandrogenní nebo minimální androgenní aktivitou. Nejčastěji používaný antiandrogen je cyproteron-acetát, dalšími často používanými jsou dienogest a chlormadinoacetát. V současnosti všechny tři mají schválenou indikaci k léčbě akné. Ve výjimečných případech lze využít také levonorgestrel – progestin s reziduální androgenní aktivitou nebo norgestimát a desogestrel – progestiny s minimální androgenní aktivitou. (25, 42, 43)

3.2.5 Endometrióza

Další neantikoncepční indikace HAK je ovlivnění endometriózy, kdy klíčové body patofyziologie tohoto onemocnění jsou tvorba estrogenů, tvorba prostaglandinu a rezistence na progesteron. Při podání HAK tak dochází k potlačení ovariální sekrece estrogenů vedoucích ke změnám v buňkách endometria. Výsledkem této léčby je zejména zmírnění nejčastějších příznaků endometriózy, a to dysmenorey a pánevních bolestí. K tomuto účelu je doporučováno podávání monofázické kombinované HAK v kontinuálním schématu užívání. Druhou volbou léčby endometriózy je zavedení nitroděložního tělíska s levonorgesterelem. (44–46)

3.2.6 Perimenopauzální symptomy

Perimenopauzou je rozuměno období, ve kterém žena začíná pociťovat klimakterické příznaky (návaly horka, noční pocení), objevují se poruchy menstruačního cyklu, ale zároveň ještě dochází k ovulacím, a tudíž může žena stále otěhotnět. Perimenopauzální příznaky lze zmírnit užíváním nízkých dávek kombinované HAK až do menopauzy (věk 50-51 let), poté je vhodné podávání ukončit nebo v případě přetrvávajících příznaků je žena převedena na užívání hormonální substituční terapie. (25)

3.2.7 Ovariální cysty

Působení kombinované HAK snižuje riziko vzniku především luteálních (vznikajících ze žlutého tělíska), nebo méně často folikulárních cyst, mechanismus potlačení ovulace neboli prasknutí folikulu a následné uvolnění vajíčka. Folikul začíná růst již v období bez přísunu hormonu, proto je účinnější podávat antikoncepci v kontinuálním režimu. (1, 25)

3.2.8 Prevence anémie z nedostatku železa

Pseudomenstruační krvácení navozené kombinovanou HAK je slabší, a tím pádem dochází k menším ztrátám železa a klesá riziko vzniku anémie. (25)

3.2.9 Další

Prevence rakoviny ovarií, endometria, kolorekta

Kombinovaná HAK snižuje riziko rakoviny vaječnicků na základě potlačení ovulace a udržení trvale nízkých hladin FSH a LH, které ovlivňují povrchový epitel vaječnicku – výchozí bod většiny karcinomů vaječnicků. Ochrana před rakovinou ovarií se zvyšuje s délkou užívání antikoncepce. Studie ukazují, že kombinovaná HAK také snižuje riziko rakoviny endometria a kolorekta. (40)

Existují také zmínky o dalších výhodách užívání kombinované HAK jako prevence opakovaných mimoděložních těhotenství, prevence vzniku benigních onemocnění prsu, prevence revmatoidní artritidy nebo prevence zánětlivého onemocnění pánve. (1, 25, 40)

4 Lékové formy HAK

4.1 Tablety

4.1.1 Monofázická kombinovaná HAK

Většina přípravků HAK je monofázická, tj. každá tableta obsahuje stejné množství účinné látky v režimu podávání po dobu 21 (24) dnů s čtyř až sedmidenní pauzou (Obrázek 2a), kdy se dávka zcela vynechá nebo se užívá ve formě placebo tablet bez obsahu účinné látky. Antikoncepční ochrana je však i v těchto dnech zachována. V intervalu bez podání hormonů dochází k prudkému poklesu jejich hladin, což vede k vyvolání děložního krvácení, tj. pseudomenstruaci. Tento pokles může zároveň vyvolat nepříjemné pocity jako bolesti hlavy, poruchy nálad, pánevní bolesti a křeče, bolesti a napětí prsou, otoky a meteorismus.

V případě potřeby lze cykly dle potřeby prodlužovat (42, 63 nebo 84 dní s následující sedmidenní pauzou) nebo lze zvážit zcela kontinuální režim podávání bez vysazení. Tuto úpravu dávkování lze využít pro potlačení symptomu PMS, kontrolu bolesti u endometriózy, potlačení dysmenorey, řešení symptomů perimenopauzy a také nepříjemných pocitů souvisejících s intervalem bez podání hormonů. (22, 47, 48)

4.1.2 Konstruktivní (fázická) HAK

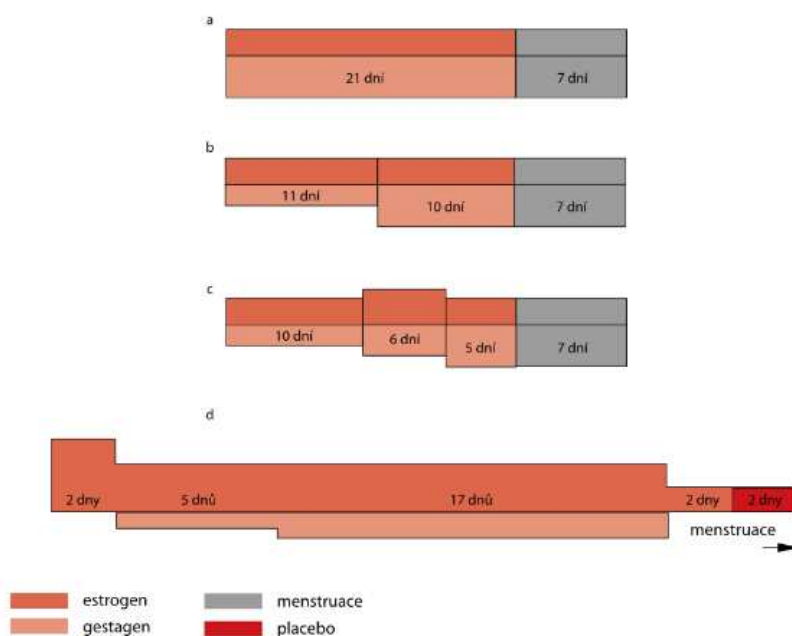
Konstrukce (fázicita) přípravku znamená rozložení obsahu hormonů v tabletách během jednoho cyklu, což má napodobovat přirozené kolísání hormonů během cyklu nebo upravovat nepravidelnosti cyklu. Nevýhodou vícefázických preparátů jsou vyšší nároky na správnost užívání a v případě zapomenutí hrozí selhání antikoncepční ochrany. Navíc vícefázické přípravky nelze podávat kontinuálním nebo prodlouženým režimem.

Podle konstrukce se přípravky souhrnně dělí na:

- a. Jednostupňové, monofázické, konvenční – dávka obou hormonů je konstantní ve všech tabletách.
- b. Dvoustupňové, bifázické – obsahují dva druhy tablet, kdy dávka estrogenů je stálá, dávka progestinů je v druhé polovině užívání vyšší.
- c. Třístupňové, trifázické – obsahují tři druhy tablet, kdy nejrozšířenějším typem je varianta, kdy se dávka estrogenů v prostřední fázi zvyšuje a v první a poslední fázi je stejná, dávka progestinu postupně narůstá.
- d. Čtyřfázické, sekvenční – první dvě tabletky obsahují pouze estrogen, v dalších pěti tabletkách se obsah estrogenu snižuje a zároveň se přidán progestin,

v dalších 17 tabletách se dávka progestinu zvyšuje, tabletky na poslední dva dny obsahují zase pouze estrogen, a cyklus uzavírají dvě tabletky s placebem. (22, 48–50)

Obrázek 2 Rozdělení kombinované HAK podle konstrukce účinných látek v různých fázích cyklu (50)



Postup při vynechání tablet

Pokud se užití tablety opozdí o méně jak 12 hodin, není antikoncepční účinnost narušena a vynechanou tabletu je nutné užít co nejdříve. Pokud se užití tablety opozdí o více jak 12 hodin, může dojít ke snížení antikoncepční účinnosti. Vynechanou tabletu je nutné užít co nejdříve, a navíc po dobu alespoň 7 dní je nutno používat bariérovou metodu antikoncepce (např. kondom). (51, 52)

4.1.3 Gestagenní HAK

Gestagenní antikoncepce ve formě tablet („minipilulek“) je podávána denně bez pauzy na krvácení. Důležité je podávat minipilulku ve stejnou dobu každý den, protože účinné hladiny léčiva se v krevním řečišti udržují po dobu 22 hodin, a po pozdním podání by mohlo dojít k selhání metody. Pokud dojde ke zpoždění podání o 3 a více hodin, je nutno použít záložní metodu antikoncepce. Oproti kombinované HAK má tedy vyšší procento selhání. Delší prodlevu v podání umožňují preparáty s obsahem drospirenonu anebo desogestrelu, které efektivněji inhibují ovulaci. (12, 29)

4.2 Parenterální HAK

4.2.1 Transdermální náplast

Tato léková forma se vyskytuje pouze v kombinované formě. Transdermální náplast je aplikována 1x týdně, tři týdny po sobě s následující sedmidenní pauzou, odpovídá tak monofázické konstrukci. Náplast se aplikuje na suchou, nepodrážděnou a neochlupenou kůži hýždí, zevní část paže nebo horní část trupu, nesmí se aplikovat na prsa. Výhodou je dobrá přilnavost náplasti ve sprše, sauně nebo během cvičení. Nevýhodou můžou být lokální kožní reakce, viditelnost náplasti, a také nižší účinnost u žen s hmotností nad 90 kg. (47, 53–56)

4.2.2 Vaginální kroužek

Vaginální kroužek je tvořen kombinací estrogeneru a progesteronu s postupným uvolňováním. Tato léková forma je dostupná pouze jako kombinovaná antikoncepce. Zavádí se do pochvy na tři týdny a poté se vyjme a za sedm dní se zavede nový inzert. Výhodou jsou stabilnější hladiny hormonů v krevní plazmě, omezení first-pass efektu (tím i snížení dávky, omezení nežádoucích účinků a interakcí), absence gastrointestinálních potíží spojených s perorálním podáním, jednoduchá aplikace bez nutnosti gynekologa. Nevýhodou kroužku může být vaginální dyskomfort (podráždění, výtok), prasknutí kroužku, někdy spontánní vypuzení z pochvy nebo dyskomfort během pohlavního styku. (53, 54)

4.2.3 Nitroděložní tělísko

V současné době existují na trhu medikovaná tělíška s obsahem samotného progestinu levonorgestrelu, který se postupně uvolňuje a působí přímo na děložní sliznici. (57)

Antikoncepční účinek je zajištěn **dvěma mechanismy**. Progestin levonorgestrel zvyšuje vazkost hlenu děložního hrdla, a činí ho nepropustným pro spermie. Druhý způsob ochrany je zajištěn mechanicky samotným inzertem (i po vyčerpání obsažených hormonů) tím, že vyvolá obrannou reakci organismu s následným vyplavením makrofágu a leukocytů, které zlikvidují spermie v děloze. (58, 59)

Kromě **indikace** pro prevenci početí je nitroděložní tělíško používáno k léčbě menstruačních poruch, např. silného krvácení. Dále je indikováno v období perimenopauzy k prevenci dysfunkčního krvácení, a po přechodu k hormonální substituční terapii. Tělíško zajišťuje přítomnost progestinu v děloze a systémově jsou substituovány pouze estrogény. (58)

Výhodou hormonálních nitroděložních tělíšek je jejich vysoká antikoncepční účinnost (dosahuje téměř nulové hodnoty Pearlova indexu), také nevyžadují adherenci pacientky

při užívání. Další výhodou je redukce nebo úplná absence menstruačního krvácení. Z povahy obsahu progestinu vykazují také kladné vlastnosti gestagenní antikoncepce, jako prevence zánětlivé pánevní nemoci a ochrana před karcinomem endometria. Mají také výhodnější vlastnosti oproti klasické gestagenní antikoncepci, kdy méně vedou k nepravidelnému krvácení, a také výhodnější vlastnosti oproti mechanickým měděným nitroděložním tělískům, oproti kterým nezpůsobují velké krevní ztráty během menstruace. Další výhodou je délka použití až na 5 let, s okamžitým nástupem plodnosti po vytažení tělíska. (57, 59)

Nevýhodnou vlastností je špinění nebo slabé krvácení první tři měsíce po zavedení. Dále také může být obtížná aplikace tělíska u žen, které zatím nerodily. Dále je nutné, aby tělísko aplikoval lékař. (58)

Nehormonální tělíska: Pro úplnost informací o nitroděložních inzertech lze zmínit ještě nemedikovaná tělíska, která jsou tvořena raménkem z plastové hmoty a jsou doplněná měděným drátkem. Podstatou účinku tělíska je „sterilní zánět“, kdy je v děloze přítomno velké množství bílých krvinek, které likvidují spermie. (57)

Výhodou měděných tělísek je úplná absence hormonů, která je výhodná zejména pro ženy odmítající nebo netolerující hormonální antikoncepci. Benefitem je také cena a vysoká spolehlivost, délka použití až na 10 let, s okamžitým nástupem plodnosti po vytažení tělíska. I v tomto případě tělísko aplikuje lékař a není nutný operační výkon.

Nevýhodou může být intenzivnější krvácení během menstruace, nepravidelné krvácení nebo špinění, a u nerodících žen obtížná aplikace. Také postrádají neantikoncepční zdravotní výhody hormonální antikoncepce, kdy tato metoda nechrání před zánětlivou pánevní nemocí. (57, 59, 60)

4.2.4 Depotní injekce

Mezi dlouhodobě působící systémy se řadí intramuskulární injekce, podávané do deltového nebo hýžděového svalu, nebo nověji subkutánní injekce, aplikované do břicha nebo stehna. Aplikaci provádí lékař jednou za 3 měsíce. Tyto lékové formy jsou dostupné pouze s obsahem gestagenu medroxyprogesteronu a medroxyprogesteron-acetátu. Výhodou je vysoká spolehlivost, dle Pearlová indexu se jedná o nejspolehlivější metodu. Nevýhodou je opožděný nástup plodnosti po ukončení aplikace, obvykle několik měsíců až rok a půl od ukončení užívání. Nevýhodou jsou také nežádoucí účinky, nejčastěji nepravidelné krvácení, amenorea, změny hmotnosti a nálady. Další nepříznivý efekt je mírný reverzibilní úbytek kostní hmoty, a proto není doporučováno použití u mladých žen, kde se kostní hmota teprve vytváří. (20, 31, 49)

4.2.5 Subkutánní implantát

Další dlouhodobě působící metodou je zavedení subkutánního implantátu (např. Implanon, v současnosti není v ČR registrován, dostupný na Slovensku). Tato léková forma obsahuje pouze samotný gestagen. Implantát se zavádí na vnitřní stranu nadloktí na 3 roky. Výhodou je opět vysoká spolehlivost. Nevýhodou jsou nepravidelné krvácení a špinění, také nutnost aplikace implantátu lékařem. Ve vzácných případech může dojít k zanícení kůže v okolí implantátu. (20, 61)

5 Kontraindikace a nežádoucí účinky

5.1 Kontraindikace

Kombinovaná HAK

Absolutní kontraindikací je těhotenství, kouření více než 35 cigaret denně u žen starších 35 let, CMP, ICHS, hluboká žilní trombóza a tromboembolie v anamnéze, trombofilní stavy, hormonálně-dependentní nádory (karcinom prsu, endometria, ovaria, dělohy) i v anamnéze, akutní i chronické onemocnění jater, diabetes mellitus s komplikacemi, dlouhodobá imobilizace, neléčená nebo nekorigovaná hypertenze, migrény s aurou/bez aury u žen starších 35 let. (20, 49, 62)

K relativním kontraindikacím se řadí operace většího rozsahu nebo operace dolních končetin, kouření méně než 15 cigaret denně u žen starších 35 let, srdeční vady s rizikem embolie, diabetes mellitus bez komplikací, přítomnost více rizikových faktorů pro TEN (obezita, prokázané hyperkoagulační stavy, výskyt TEN v rodinné anamnéze), závažná dyslipidémie, šestinedělí a prvních 6 měsíců kojení (20, 49, 62)

Gestagenní HAK

Absolutní kontraindikací pro gestagenní antikoncepci je těhotenství, děložní krvácení neznámého původu a rakovina prsu. (31)

K relativním kontraindikacím patří anamnéza mimoděložního těhotenství (platí hlavně pro minipilulky), arteriální onemocnění v anamnéze, recidivující nebo operované ovariální cysty, závažné nemoci jater. (4, 63)

V případě depotního medroxyprogesteron-acetátu se mezi relativní kontraindikace řadí rovněž ischemická choroba srdeční a hypercholesterolémie, velmi vysoké riziko HŽT, osteopénie a osteoporóza, závažná deprese. (4, 63)

Nouzová antikoncepce

Nouzovou antikoncepci není vhodné podávat v těhotenství, avšak pokud již došlo k oplodnění vajíčka a uhníždění do dělohy, nouzová antikoncepce těhotenství nenaruší ani nepoškodí. (64)

Relativní kontraindikací pro podání ulipristal-acetátu je těžké nekontrolovatelné astma, z důvodu jeho antagonistických vlastností na glukokortikoidní receptory. Dále je kontraindikován u závažných onemocnění jater a ledvin. Také není určen k podání během těhotenství.

Účinnost ulipristal-acetátu může být snížena u malabsorpčního stavu, např. Crohnová nemoc. U kojících žen je doporučováno nekojit alespoň týden po jeho podání. (65–68)

Účinnost levonorgestrelu může být snížena u žen s BMI nad 26, a také u malabsorpčních stavů, např. Crohnová nemoc. (66)

Nitroděložní tělíška

Absolutní kontraindikací podání nitroděložního tělíška je nevysvětlitelné krvácení z dělohy, anatomie dělohy (vrozené vady dělohy, uzavřené hrdlo nebo malá děloha u nerodící ženy), dále akutní pánevní záněty, rakovina prsu i v anamnéze.

Relativní kontraindikací podání jsou chronické nebo recidivující záněty dělohy, terapie imunosupresivy, závažná onemocnění jater, velká myomatózní děloha, opakovaná léčba ovariálních cyst, ischemická choroba srdeční a CMP. (69, 70)

Nejzávažnější, ale vzácnou komplikací nitroděložních tělíšek je perforace dělohy. V prvních několika týdnech je také zvýšené riziko zánětlivé nemoci pánve, perforace dělohy nebo expulze tělíška. (71)

5.2 Nežádoucí účinky

Kombinovaná HAK

Mezi více závažné NÚ patří zvýšené riziko hluboké žilní trombózy a tromboembolie, mírné zvýšení krevního tlaku, u rizikových pacientek je riziko IM a u žen migreniček je také zvýšené riziko CMP. (4, 72)

Mezi méně závažné NÚ lze zařadit krvácení z průniku (slabé krvácení, „špinění“ během používání HAK), bolesti a napětí v prsou, nevolnost, mírná retence vody, u některých přípravků také vznik kožních hyperpigmentací.(4)

Gestagenní HAK

Běžným nežádoucím projevem je nepravidelnost až destrukce menstruačního cyklu, způsobená absencí účinku estrogenů, projevující se zejména nepravidelným krvácením a špiněním. Dále může docházet k výskytu ovariálních cyst a mimoděložního těhotenství, toto platí hlavně pro perorální formy. Typické NÚ pro depotní medroxyprogesteron acetát jsou amenorea, mírný pokles kostní hmoty (reverzibilní), přírůstek váhy a pokles libida. (29)

Nouzová antikoncepce

Nežádoucí účinky po podání levonorgestrelu/ulipristal-acetátu zahrnují zejména bolesti hlavy, dysmenoreu, nepravidelné krvácení, nevolnost a zvracení. Zvracení do 3 hodin po podání představuje rizikový faktor pro selhání metody, a je doporučováno dávku nouzové antikoncepce zopakovat. (32, 33, 73).

6 Lékové interakce

Klinicky relevantní lékové interakce, které ovlivňují hormonální antikoncepci, probíhají na úrovni absorpce a metabolismu.

Absorpce HAK může být snížena léky, které vyvolávají průjem nebo zvracení. Je možné, že léky, které zvyšují pH žaludku (inhibitory protonové pumpy, antacida, antagonisté H₂-receptorů), by mohly snížit účinnost ulipristal-acetátu (ostatní HAK nejsou ovlivněny). (74)

Na úrovni **metabolismu** dochází k ovlivnění aktivity jaterních enzymů CYP P450 (isoformy CYP3A4 a CYP2C9) nebo narušení enterohepatálního oběhu.

Podáním **induktorů** dochází ke zvýšení aktivity enzymů a tím ke snížení účinnosti antikoncepce.

Mezi silné induktory CYP3A4 patří:

- antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin),
- antiretrovirotika (efavirenz, nevirapin),
- fytotherapeutika (třezalka tečkovaná),
- antibiotika (rifampicin, rifabutin). (74–76)

Významné induktory CYP2C9 jsou karbamazepin, třezalka tečkovaná, rifampicin a fenobarbital. (74, 75)

Podáním **inhibitorů** dochází ke snížení aktivity enzymů a tím ke zvýšení hladin hormonů a zesílení jejich účinku. Mezi silné inhibitory CYP 3A4 patří:

- antibiotika (klaritromycin),
- antimykotika (itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol),
- antiretrovirotika (ritonavir),
- imunosupresiva (takrolimus). (74)

Významné inhibitory CYP2C9 jsou flukonazol a amiodaron. (74)

Interakce na úrovni enterohepatálního oběhu jsou významné zejména pro antikoncepci s obsahem EE, a méně významné pro antikoncepci s obsahem levonorgestrelu. Pokud dojde k negativnímu ovlivnění střevní mikroflóry (zejména podáním širokospektrých antibiotik), která je potřebná k dekonjugaci EE, sníží se tak množství volné frakce léčiva nutné k účinku. (75, 77, 78)

7 Spotřeba léčiv

7.1 Definice spotřeby léčiv a hlavní cíle

Spotřeba léčiva je definována dle Světové zdravotnické organizace (WHO) jako „marketing, distribuce, předepisování a užívání léčiv ve společnosti, s důrazem na výsledné zdravotní, sociální a ekonomické důsledky“. (79)

Hlavním cílem výzkumu spotřeby léčiv je usnadnit racionální užívání léčiv v populaci, tj. aby byly pacientům předepisovány léky v optimální dávce, cenově dostupné a zejména dle pravidel medicíny založené na důkazech (EBM). (79)

Výzkum spotřeby léčiv se zaměřuje na různé aspekty užívání léčiv, např. lékařské důsledky, které zahrnují rizika a přínosy lékové terapie, sociální aspekty, které mohou souviset s nevhodným užíváním. Ekonomické aspekty se týkají nákladů na léky a léčbu pro pacienty.

Aspekty a důsledky zkoumané v souvislosti se spotřebou léčiv:

a) Lékařské

- Účinnost léčiv v prevenci, zmírnění a léčení nemocí nebo jejich příznaků a komplikací.
- Krátkodobé a dlouhodobé nepříznivé účinky, zvláštní rizikové faktory spojené s genetikou, nemocemi a prostředím, výživou, věkem, pohlavím, těhotenstvím nebo kojením.
- Poměr benefit/riziko neboli míra, do jaké může nevhodné předepisování nebo užívání snížit přínosy a zvýšit rizika.

b) Sociální

- Postoje k léčivům a zdraví.
- Zneužívání a závislost na léčivech, jejich příčiny a trendy.
- Nesprávné užívání léků (noncompliance, užívání léků k účelům, pro které nebyly předepsány nebo doporučeny).
- Diskriminace a sociální nespravedlnost (např. nedostupnost důležitých léčiv těm, kteří je potřebují).
- Vliv informačních a regulačních opatření.

c) Ekonomické

- Ceny a náklady léků, dovoz versus místní produkce, náklady na nové léky versus staré léky, náklady na originální léky versus generické.
- Poměry cena/účinnost/bezpečnost léčiv.

- Současná a budoucí alokace zdrojů (peníze, personál, zařízení) do rozpočtu na léky a zdravotnictví. (80)

7.2 Organizace zabývající se spotřebou léčiv

V ČR sleduje spotřebu léčiv SÚKL. Údaje pocházejí od distributorů, kteří mají povinnost hlásit objem dodaných léků do lékáren nebo jiných zdravotnických zařízení. Spotřeby jsou sledovány čtvrtletně a jejich rozborů jsou zveřejňovány na internetových stránkách SÚKLu. (81)

Dále se spotřebou zabývá Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS), který získává údaje z povinného hlášení pojišťoven léků vydaných na recept. (81)

Na mezinárodní úrovni se spotřebou léčiv zabývá Spolupracující centrum WHO pro metodologii lékové statistiky. Hlavní činností centra je vývoj a údržba systému ATC/DDD, a poskytování technické podpory zemím při vytváření jejich národního klasifikačního systému. (82)

7.3 Studie spotřeby léčiv

Rozlišujeme dvě hlavní studie spotřeby léčiv, a to přehled spotřeby léčiv a hodnocení spotřeby léčiv.

Přehled spotřeby léčiv (Drug utilisation review – DUR) slouží ke kvantifikaci spotřeby léčiv na úrovni farmaceutických výrobců, zdravotních pojišťoven, lékáren, zdravotnických zařízení. Údaje z této studie slouží dále jako podklady k formování strategie marketingu, podklady při formování lékové politiky (ceny, úhrady), k monitorování vlivu regulačních opatření lékové politiky (pozitivní listy, léky ze závažnými NÚ) a dalších.

Hodnocení spotřeby léčiv (Drug utilisation evaluation – DUE) využívá informací o výskytu určitého účinku léčiva ve vztahu ke spotřebě. Často je pak spotřeba léčiva užívána jako signál (denominátor) určitého rizika farmakoterapie.

Další studie:

Longitudinální studie – hodnotí vývoj spotřeby léčiv v čase;

Ekologické studie – srovnání spotřeby mezi různými místy (např. lůžková zařízení, pojišťovny); (83)

7.4 Klasifikace léčiv

Anatomicko-terapeuticko-chemická (ATC) klasifikace léčiv je mezinárodní systém třídění účinných látek do kategorií podle orgánu nebo systému na který působí, a podle jejich chemických, farmakologických a terapeutických vlastností. (79)

V systému klasifikace ATC jsou účinné látky klasifikovány do kategorií na pěti různých úrovních. První úroveň odpovídá anatomické soustavě, na níž léčivo působí. Na této úrovni je 14 hlavních skupin a jsou označeny velkým písmenem. Druhá úroveň vyjadřuje hlavní terapeutickou skupinu a je označena dvěma číslicemi. Třetí úroveň označuje farmakologickou podskupinu a označuje se jedním písmenem. Čtvrtá úroveň vyjadřuje chemickou podskupinu a v kódu je zapsaná jedním písmenem. Pátá úroveň odpovídá konkrétní chemické látce a je označena dvěma číslicemi. Výsledkem ATC klasifikace je sedmimístný alfanumerický kód (tzv. ATC kód), který nezaměnitelně označuje každou jednotlivou léčivou látku. (84)

Primárně je jedné účinné látce přiřazen jeden ATC kód dle její hlavní indikace, pokud je ale účinná látka používaná v různých silách, s odlišnými indikacemi nebo v různých cestách podání, může mít více ATC kódů. Příkladem účinných látek z řad pohlavních hormonů s více ATC kódy je medroxyprogesteron-acetát nebo ethinylestradiol. (79)

7.5 Jednotky spotřeby léčiv

Nejdůležitější jednotka pro vyjadřování spotřeby léčiv je **definovaná denní dávka (DDD – Defined Daily Dose)**. DDD je předpokládaná průměrná udržovací dávka za den pro léčivo používané pro jeho hlavní indikaci u dospělých. Hodnota DDD je určena na základě přezkoumání dostupných informací o dávkách používaných v různých zemích, proto nemusí nutně odrážet doporučenou, předepsanou nebo aktuálně užívanou denní dávku. Terapeutické dávky pro jednotlivé pacienty se mohou od DDD lišit, protože jsou založeny na individuálních charakteristikách pacienta (věk, hmotnost, etnické rozdíly, typ a závažnost onemocnění) a farmakokinetických okolnostech. Efekt DDD ve stejné ATC skupině by měl být podobný jako po podání DDD základní (klíčové) substance skupiny (tzv. princip ekvipotence). Hodnota DDD je přidělena většině léčivých látek s ATC kódem. (79, 81, 85)

Pro potřeby srovnávání spotřeby léčiv jsou využívány jednotky jako je DDD/1000 obyvatel na den nebo DDD na 100lůžkových dní nebo DDD/obyvatele na rok. (86)

Pro kvantifikaci spotřeby léčiv lze využít také **další jednotky** jako počet tablet, počet spotřebovaných balení, počet předepsaných receptů, hmotnostní jednotky (hmotnost účinné

látky např. v mg, g) nebo finanční jednotky (cena). Tyto alternativní způsoby prezentace údajů lze využít třeba u lékových skupin, u kterých nebyly stanoveny hodnoty DDD (přípravky pro topické užití, nitroděložní tělíška, séra, vakcíny, antineoplastika, extrakty alergenu, celková a lokální anestetika a kontrastní látky) nebo při srovnávání kombinovaných preparátů. (79, 81, 86)

7.6 Metodologie ATC/DDD pro výpočet spotřeby léčiv

Systém ATC/DDD slouží jako národní i mezinárodní nástroj pro sledování a výzkum spotřeby léčiv s cílem zlepšení kvality užívání léčiv. Metodika ATC/DDD je dynamický systém, ve kterém dochází každoročně k úpravám, tzn. při prezentování výsledků je proto nutné uvést použitou verzi ATC/DDD indexu nebo alespoň hodnoty DDD. (81, 87)

Za stanovení DDD a zařazení léčiv do ATC klasifikace včetně aktualizace zodpovídá Spolupracující centrum WHO pro metodologii lékové statistiky. Aktualizovaná verze indexu ATC/DDD je vydávána v lednu každého roku, v průběhu roku pak dochází k minimálnímu množství změn. (81, 86)

Přednosti ATC/DDD systému jsou flexibilita, internacionalizace a vědeckost. Nevýhodou ATC/DDD systému je, že neodráží u všech skupin populace skutečnou předepsanou denní dávku (např. odlišné diagnózy, odlišná strategie dávkování v různých fázích choroby), dále neodráží délku podávání, také je problematické stanovení hodnoty DDD při intermitentním podání. (83)

7.7 Výpočet spotřeby léčiv

K výpočtu **absolutní spotřeby** se využívá vzorec:

$$\frac{A \cdot B}{t}$$

kde A je počet předepsaných balení za určité časové období, B je počet DDD v jednom balení, A.B je výpočet celkového počtu DDD v předepsaných baleních, t je časová jednotka.

K výpočtu **relativní spotřeby** je nutný přepočtení na velikost kohorty (denominátoru), která je nebo může být danému léku exponována. Za denominátor může být považována různá kohorta jednotlivců (např. počet obyvatel, počet pojištěnců, počet nemocných v ústavní péči aj.). (83)

PRAKTICKÁ ČÁST

8 Metodika

V diplomové práci byl využit typ studie spotřeb DUR. Analýza dat má charakter longitudinální studie, která se vyznačuje popisem spotřeby za dané časové období. Spotřeba HAK v této práci byla vyhodnocována za patnáctileté období od roku 2008 do roku 2022.

Podklady pro analýzu spotřeb byly získány z databáze SÚKL na základě hlášení distributorů o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a dalších zdravotnických zařízení. (88) Data byla poskytnuta ve formě počtu dodaných balení a ve většině případů i ve formě DDD pro jednotlivé hodnocené roky.

Přestože nejčastěji využívanou metodologií pro hodnocení spotřeby léčiv je ATC/DDD metodologie, pro výpočet spotřeby HAK v této diplomové práci ji nebylo možné využít. Důvodem je nesourodost jednotek DDD pro jednotlivé typy hormonální antikoncepce (Tabulka 5). U perorálních forem je DDD nejčastěji vyjádřena v počtu tablet, ovšem bez ohledu na obsah účinné látky nebo počet placebo tablet v režimu dávkování 21+7 nebo 24+4. U tablet s vícefázickým dávkováním nebo u nitroděložních tělísek není DDD obvykle stanovena vůbec. U dalších lékových forem je pak DDD vyjádřena v jednotkách hmotnosti, tj. miligramy nebo mikrogramy. Z těchto důvodů bylo přistoupeno k hodnocení spotřeby léčiv na základě absolutního počtu balení dodaných do lékáren nebo zdravotnických zařízení.

Z poskytnutého seznamu s daty byly vyfiltrovány jednotlivé ATC kódy, a pro ně byly vypočítány součty spotřebovaných balení za jednotlivé roky. Při součtu balení v rámci ATC kódu L02AB02 byly vynechány spotřeby balení přípravků Provera a Medroplex 100 a 500 mg, které nemají dle souhrnu údajů o přípravku (SmPC) indikaci hormonální antikoncepce. Z vypočtených výsledků byly následně vytvořené přehledové tabulky a grafy, pro jejichž tvorbu byl využit program Microsoft Office Excel.

Tabulka 5 Přehled ATC kódu a jim odpovídajících DDD (89)

Kategorie HAK	Léková forma	ATC kód	DDD	
Kombinovaná HAK	Tablety	Jednofázová	G03AA07	0 nebo 0,75 nebo 1 tableta
			G03AA09	0,75 nebo 1 tableta
			G03AA10	0,75 nebo 1 tableta
			G03AA11	0,75 tablety
			G03AA12	0,75 nebo 1 tableta
			G03AA14	1 tableta
			G03AA15	0,75 tablety
			G03AA16	0,75 nebo 1 tableta
			G03AA18	Není stanoveno
			G03HB01	0,75 tablety
	G03AA18	Není stanoveno		
	Sekvenční	G03AB08	1 tableta	
		Vícefázová	G03AB05	0,79 tablety
Vícefázová	G03AB03	0,75 tablety		
	Transdermální náplast	G03AA13	3 náplasti/ 1 měsíc	
Vaginální kroužek	G02BB01	1 tableta		
Gestagení HAK	Tablety	G03AC09	1 tableta	
		G03AC10	Není stanovena	
	Subkutánní injekce	G03AC06	1,62 mg	
	Intramuskulární injekce	L02AB02	1 g	
	Nitroděložní inzerty	G02BA03	Není stanovena	
Nouzová	Tablety	G03AD01	1,5 mg	
		G03AD02	30 mg	

9 Výsledky

Spotřební data jsou prezentována v počtu balení dodaných do zdravotnických zařízení v průběhu patnáctiletého období od roku 2008 do roku 2022 a rozdělena dle několika kritérií a zobrazena ve formě tabulek a grafů.

9.1 Srovnání spotřeby kombinované a gestagenní HAK

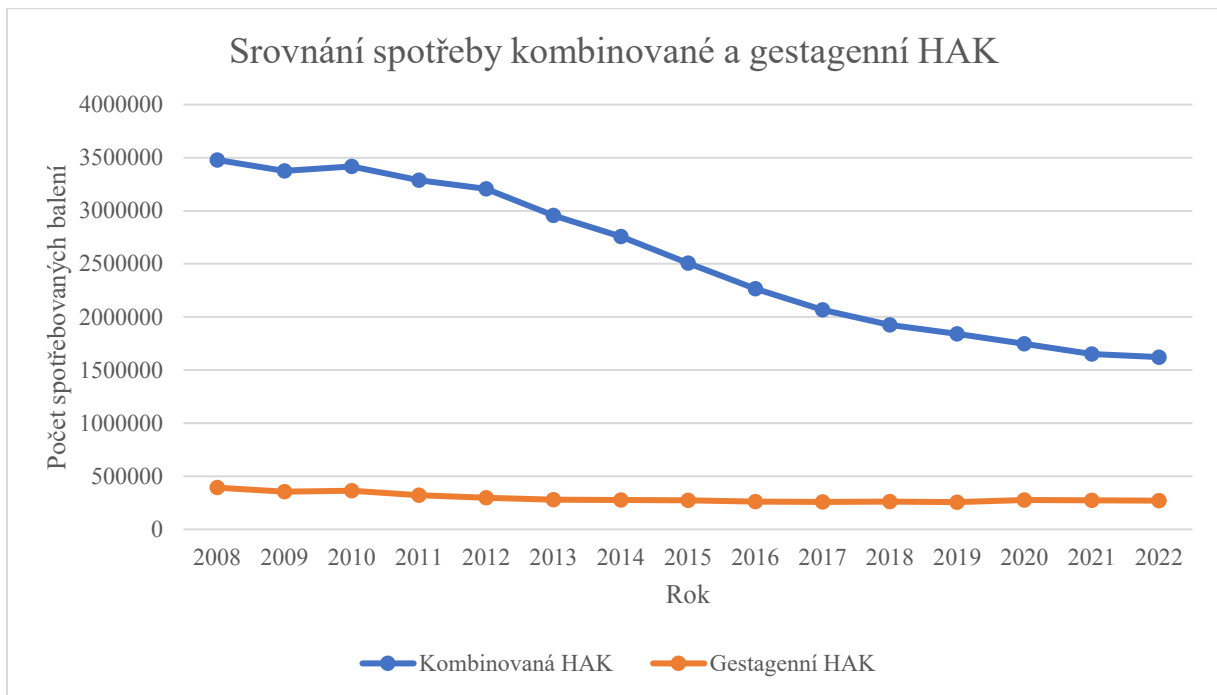
Tabulka 6 popisuje celkové množství spotřebovaných balení kombinované a gestagenní HAK v jednotlivých letech od roku 2008 do roku 2022 v ČR.

Tabulka 6 Srovnání spotřeby kombinované a gestagenní HAK

Rok	Kombinovaná HAK	%	Gestagenní HAK	%
2008	3 478 826	89,85	392 788	10,15
2009	3 376 208	90,49	354 618	9,51
2010	3 418 836	90,36	364 557	9,64
2011	3 289 142	91,12	320 471	8,88
2012	3 207 805	91,52	297 245	8,48
2013	2 955 131	91,32	280 895	8,68
2014	2 756 050	90,86	277 280	9,14
2015	2 506 044	90,21	271 894	9,79
2016	2 265 854	89,64	261 907	10,36
2017	2 068 418	88,95	256 873	11,05
2018	1 924 710	88,04	261 361	11,96
2019	1 841 165	87,77	256 572	12,23
2020	1 747 737	86,35	276 186	13,65
2021	1 651 572	85,83	272 760	14,17
2022	1 622 359	85,77	269 076	14,23
Celkem	38 109 857	89,62	4 414 483	10,38

Graf 1 zobrazuje celkovou spotřebu kombinované a gestagenní HAK v počtu spotřebovaných balení v jednotlivých letech od roku 2008 do roku 2022. Z grafu je patrné, že spotřeba kombinované HAK byla za celkové období významně vyšší (89,62 %) než spotřeba gestagenní HAK (10,38 %). Ke konci sledovaného období se však podíl spotřeb gestagenní HAK lehce zvyšuje. V grafu lze současně vidět kontinuální mohutný pokles spotřeby kombinované HAK, a to více než o 53 % při porovnání mezi roky 2008 a 2022. Spotřeba gestagenní HAK se rovněž snižuje. Za pozorované období činil pokles spotřeby 31 %.

Graf 1 Srovnání spotřeby kombinované a gestagenní HAK



9.2 Srovnání spotřeby kombinované HAK dle lékové formy

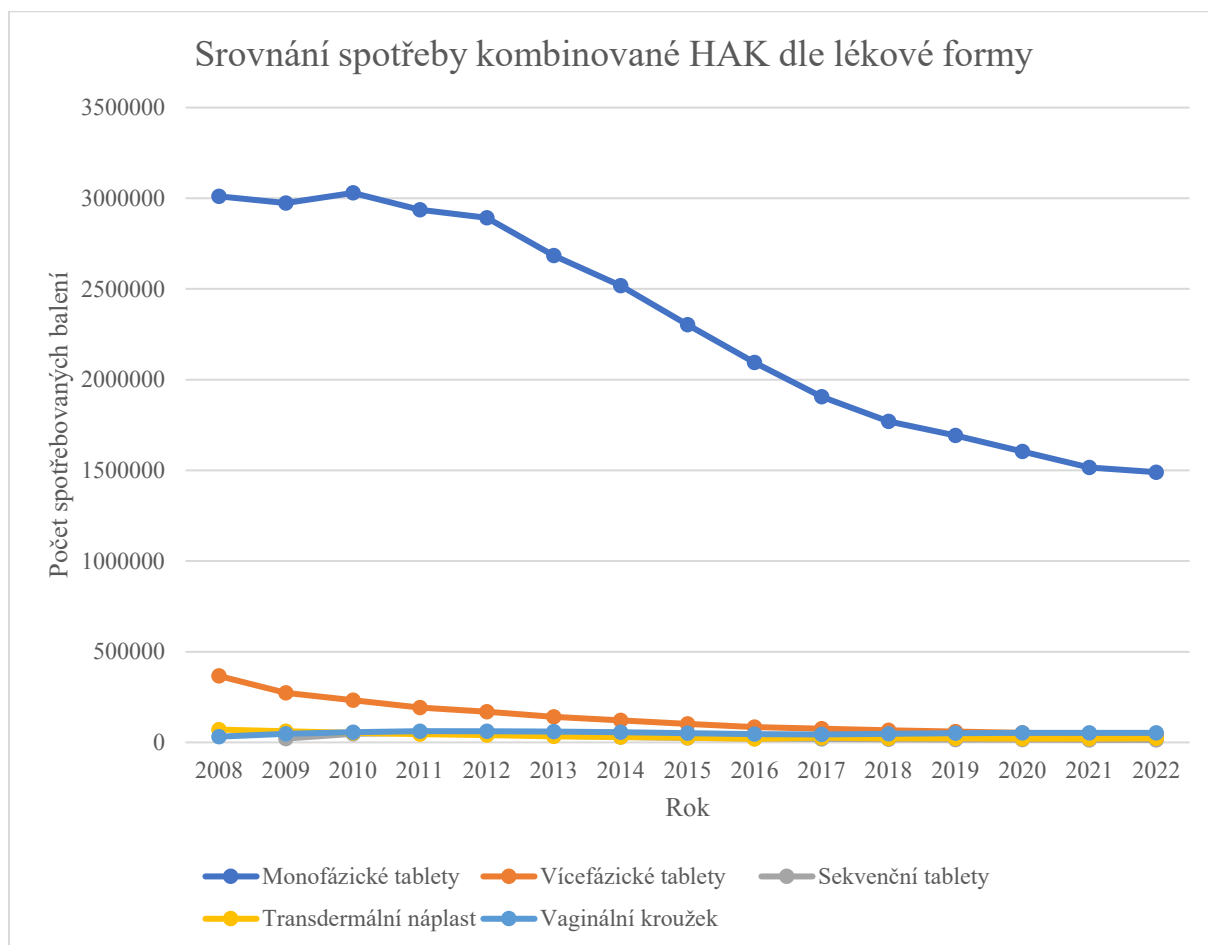
Tabulka 7 popisuje celkový počet spotřebovaných balení pro jednotlivé lékové formy kombinované HAK v jednotlivých letech od roku 2008 do roku 2022 v ČR.

Tabulka 7 Srovnání spotřeby kombinované HAK dle lékové formy

Rok	Monofázické tablety	Vícefázické tablety	Sekvenční tablety	Transdermální náplast	Vaginální kroužek
2008	3 010 304	366 231		70 659	31 632
2009	2 974 110	273 301	20 234	60 741	47 822
2010	3 029 526	232 310	47 526	52 910	56 564
2011	2 936 931	192 377	52 095	45 646	62 093
2012	2 891 676	169 488	45 611	39 482	61 548
2013	2 684 797	140 396	35 964	33 721	60 253
2014	2 517 711	121 663	30 152	29 910	56 614
2015	2 303 054	101 355	25 136	25 929	50 570
2016	2 094 838	85 122	20 838	19 801	45 255
2017	1 905 824	74 776	18 403	25 669	43 746
2018	1 770 752	67 354	16 871	22 787	46 946
2019	1 691 642	58 930	16 407	22 491	51 695
2020	1 604 621	52 772	16 024	21 052	53 268
2021	1 515 772	47 664	14 587	20 967	52 582
2022	1 489 872	43 544	13 551	22 733	52 659
Celkem	34 421 430	2 027 283	373 399	514 498	773 247

Graf 2 zobrazuje trendy ve změně spotřebovaných balení kombinované HAK dle jednotlivých lékových forem v jednotlivých letech od roku 2008 do roku 2022. V průběhu celého hodnoceného období byla největší spotřeba monofázických tablet s celkovým počtem spotřebovaných balení (34 421 430). Naopak nejnižší spotřeba byla pozorována u sekvenčních tablet (373 399). Spotřeba monofázických tablet dosáhla vrcholu v roce 2010 a poté začala významně klesat. Klesající trend se projevil u všech typů kombinované HAK. Nejvýrazněji však u vícefázických tablet, u nichž došlo za sledované období k poklesu ve spotřebě o 88 % při porovnání roku 2008 a 2022. Nejstabilnější je za sledované období spotřeba vaginálních kroužků.

Graf 2 Srovnání spotřeby kombinované HAK dle lékové formy



9.3 Srovnání spotřeby kombinované HAK dle ATC kódů

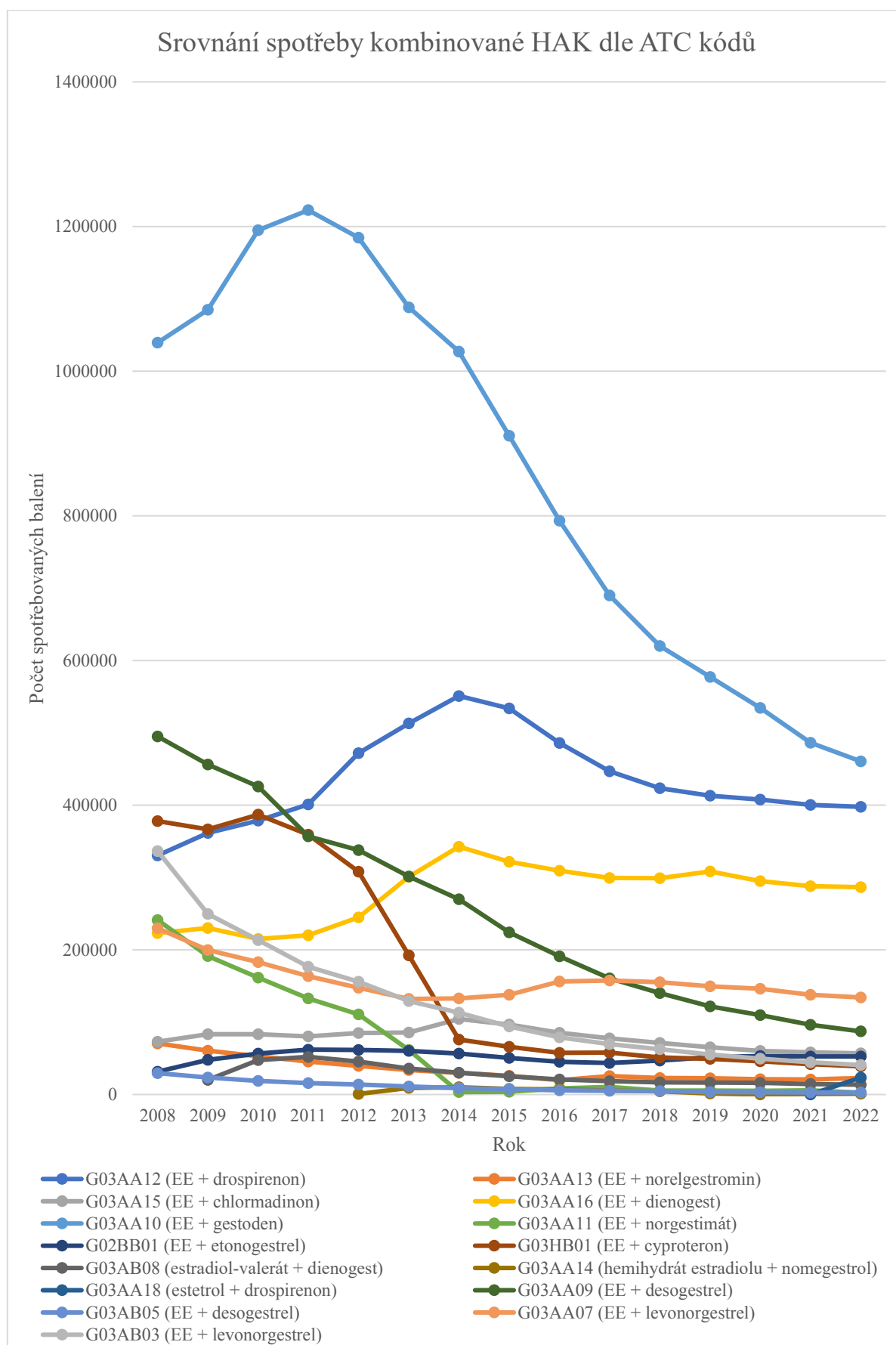
Tabulka 8 popisuje celkový počet spotřebovaných balení kombinované HAK podle jednotlivých ATC kódů v jednotlivých letech od roku 2008 do roku 2022 v ČR.

Tabulka 8 Srovnání spotřeby kombinované HAK dle ATC kódů

Rok	G03 AA12	G03 AA13	G03 AA15	G03 AA16	G03 AA10	G03 AA11	G02 BB01	G03 HB01	G03 AB08	G03 AA14	G03 AA18	G03 AA09	G03 AB05	G03 AA07	G03 AB03
2008	330514	70659	73077	223027	1039491	241344	31632	377967				495135	29554	229749	336677
2009	361609	60741	83506	230078	1084984	191429	47822	366584	20234			456165	23630	199755	249671
2010	378733	52910	83399	215112	1194853	161616	56564	386870	47526			425853	18687	183090	213623
2011	401051	45646	80264	220264	1222629	132836	62093	359388	52095			356806	15835	163693	176542
2012	471934	39482	85177	244746	1184551	110778	61548	308087	45611	914		338027	13659	147462	155829
2013	512953	33721	85780	300936	1088285	61798	60253	192336	35964	9086		301488	11080	132135	129316
2014	551069	29910	104403	342706	1027019	3562	56614	75876	30152	10009		270028	8669	133039	112994
2015	533810	25929	96594	321935	910580	3819	50570	66118	25136	7905		224265	7346	138028	94009
2016	485998	19801	85362	309305	793486	8532	45255	57694	20838	7161		190963	5928	156337	79194
2017	446773	25669	77860	299276	689862	10526	43746	58034	18403	5490		160515	5200	157488	69576
2018	423597	22787	71462	299057	619991	5313	46946	51412	16871	4587		140154	4690	155179	62664
2019	413068	22491	65172	308509	577309	5415	51695	49433	16407	1338		121755	3588	149643	55342
2020	407917	21052	60320	294959	534413	5034	53268	46058	16024	37		109708	3209	146175	49563
2021	400296	20967	58314	287940	486365	5868	52582	41866	14587	637	5	96499	2912	137982	44752
2022	397887	22733	56981	286654	460668	2473	52659	39031	13551	1275	23460	87320	2797	134123	40747
Celkem	6 517 209	514 498	1 167 671	4 184 504	12 914 486	950 343	773 247	2 476 754	373 399	48 439	23 465	3 774 681	156 784	2 363 878	1 870 499

Dle grafu 3 byla v průběhu celého období nejpoužívanější kombinace EE + gestoden (G03AA10). V roce 2011, kdy významně dominovala nad ostatními kombinacemi, dosáhla spotřeba hodnoty 1 222 629 balení. Od roku 2012 byl však pozorován rapidní pokles této kombinace, a přestože v roce 2022 vykazovala stále nejvyšší spotřebu, řádově již byla srovnatelná s jinými kombinacemi. Druhou nejčastěji spotřebovávanou kombinací byl EE + drospirenon (G03AA12) a třetí EE + dienogest (G03AA16). Obě kombinace dosáhly vrcholu shodně v roce 2014 a od té doby byl pozorován pouze mírný pokles. Od roku 2018 je jejich spotřeba relativně stabilní. Za pozorované období se nejvíce propadla spotřeba kombinace EE + cyproteronu (G03HB01), která dosáhla vrcholu v roce 2010 (386 870) a do roku 2014 se propadla o 80 % a stále pozvolně klesá. Významný pokles byl též viditelný u kombinace EE + desogestrel (G03AA09) monofázický a EE + norgestimát (G03AA11). Nejnižší spotřebu za pozorované období vykazovaly kombinace estetrol + drospirenon (G03AA18), hemihydrát estradiolu + nomegestrol (G03AA14) a estradiol-valerát + dienogest (G03AB08).

Graf 3 Srovnání spotřeby kombinované HAK dle ATC kódů



9.4 Srovnání spotřeby gestagenní HAK dle lékové formy

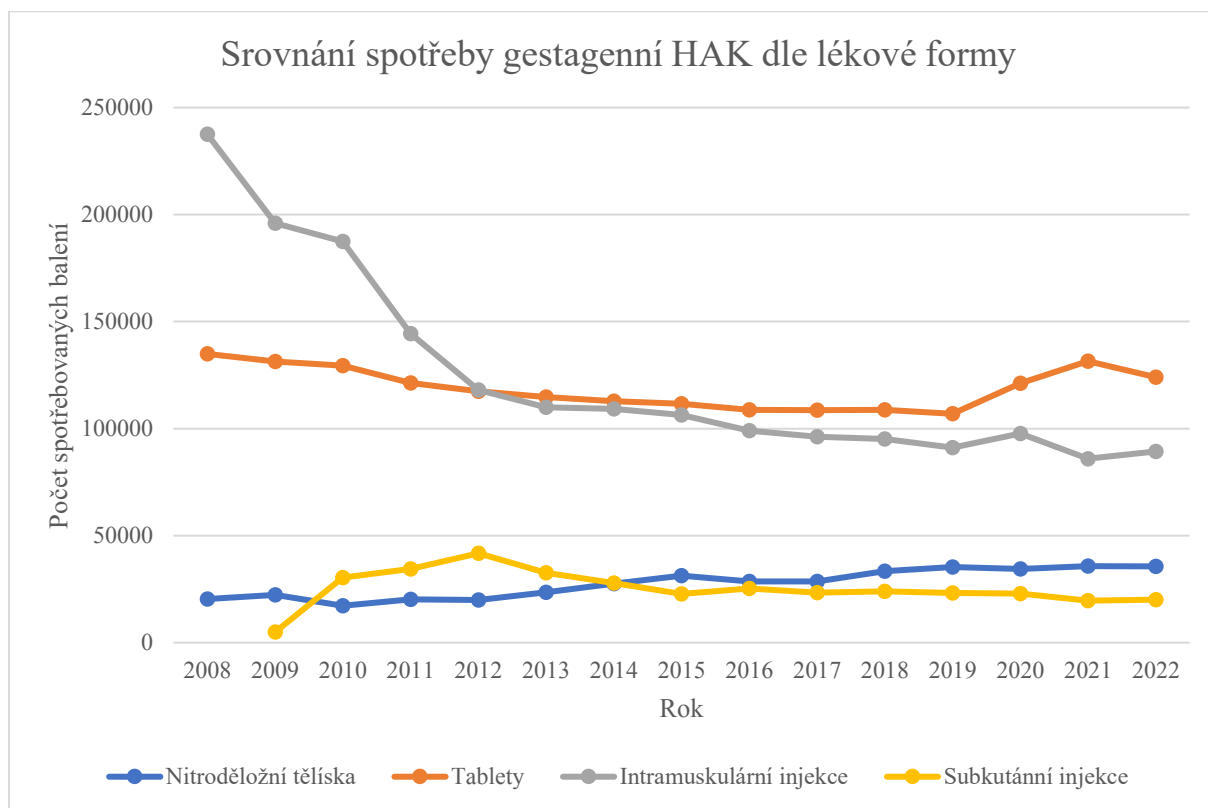
Tabulka 9 popisuje celkový počet spotřebovaných balení pro jednotlivé lékové formy gestagenní HAK v jednotlivých letech od roku 2008 do roku 2022 v ČR.

Tabulka 9 Srovnání spotřeby gestagenní HAK dle lékové formy

Rok	Nitroděložní tělíska	Tablety	Intramuskulární injekce	Subkutánní injekce
2008	20 335	134 914	237 539	
2009	22 360	131 316	196 024	4 918
2010	17 250	129 429	187 490	30 388
2011	20 276	121 289	144 408	34 498
2012	19 980	117 405	118 104	41 756
2013	23 550	114 690	110 040	32 615
2014	27 538	112 755	109 156	27 831
2015	31 293	111 562	106 319	22 720
2016	28 647	108 845	99 043	25 372
2017	28 665	108 591	96 234	23 383
2018	33 465	108 745	95 189	23 962
2019	35 307	106 930	91 181	23 154
2020	34 395	121 206	97 681	22 904
2021	35 745	131 455	85 966	19 594
2022	35 634	123 977	89 363	20 102
Celkem	414 440	1 783 109	1 863 737	353 197

Graf 4 zobrazuje srovnání spotřeby celkového počtu spotřebovaných balení gestagenní HAK dle jednotlivých lékových forem v jednotlivých letech od roku 2008 do roku 2022. Na začátku hodnoceného období v roce 2008 tvořily dominantní spotřebu intramuskulární injekce (237 539). Od té doby jejich spotřeba prudce klesala a v roce 2013 spadla pod úroveň perorálních tablet, kde již zůstala. Spotřeba perorálních tablet byla relativně stabilní v průběhu pozorovaných let. K nejvyššímu propadu došlo v letech 2016-2019. Od roku 2020 však spotřeba začala opět stoupat. Spotřeba subkutánních injekcí a nitroděložních tělísek je významně nižší než u perorálních tablet, nicméně spotřeba nitroděložních tělísek vykazuje vzrůstající trend. K roku 2022 tvořila nitroděložní tělíska přes 13 % spotřebované gestagenní antikoncepce. V roce 2008 to bylo pouze 5,1 %. Subkutánní injekce dosáhly vrcholu spotřeby v roce 2012. Od té doby jejich spotřeba klesla a v období 2015-2022 se držela stabilně přibližně na polovině svého vrcholu.

Graf 4 Srovnání spotřeby gestagení HAK dle lékové formy



9.5 Srovnání spotřeby gestagenní HAK dle ATC kódů

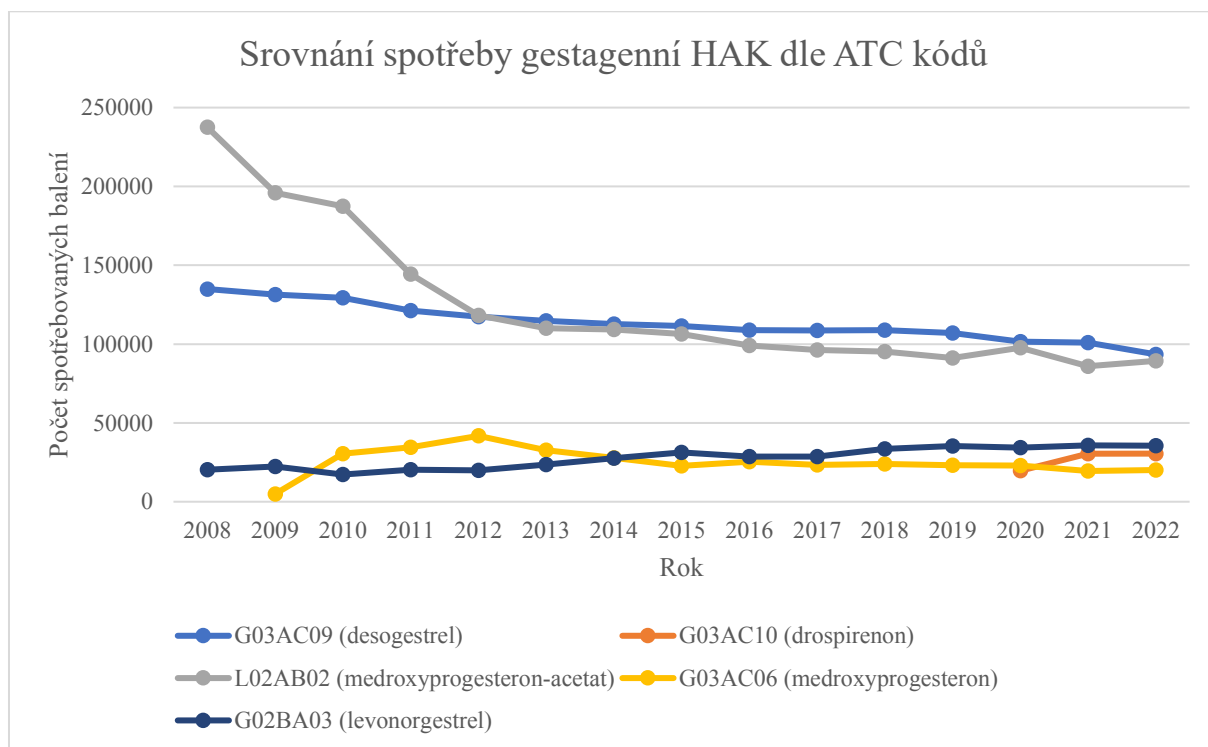
Tabulka 10 popisuje celkový počet spotřebovaných balení gestagenní HAK podle jednotlivých ATC kódů v jednotlivých letech od roku 2008 do roku 2022 v ČR.

Tabulka 10 Srovnání spotřeby gestagenní HAK dle ATC kódů

Rok	G03AC09	G03AC10	L02AB02	G03AC06	G02BA03
2008	134 914		237 539		20 335
2009	131 316		196 024	4 918	22 360
2010	129 429		187 490	30 388	17 250
2011	121 289		144 408	34 498	20 276
2012	117 405		118 104	41 756	19 980
2013	114 690		110 040	32 615	23 550
2014	112 755		109 156	27 831	27 538
2015	111 562		106 319	22 720	31 293
2016	108 845		99 043	25 372	28 647
2017	108 591		96 234	23 383	28 665
2018	108 745		95 189	23 962	33 465
2019	106 930		91 181	23 154	35 307
2020	101 554	19 652	97 681	22 904	34 395
2021	101 011	30 444	85 966	19 594	35 745
2022	93 472	30 505	89 363	20 102	35 634
Celkem	1 702 508	80 601	1 863 737	353 197	414 440

Dle grafu 5 byla do roku 2012 nejpoužívanější gestagenní HAK s obsahem medroxyprogesteronu-acetátu (L02AB02), jejíž spotřeba však výrazně klesla o celkových 63 % za sledované období. Od roku 2014 až do konce sledovaného období byla nejzastoupenější gestagenní antikoncepce s obsahem desogestrelu (G03AC09), její celková spotřeba však rovněž pozvolna klesá, s výraznějším poklesem od roku 2020. Antikoncepce s obsahem drospirenonu (G03AC10) byla uvedena na trh v roce 2020 a již v letech 2021 a 2022 dosáhla výrazné spotřeby přes 30 000 balení. Spotřeba medroxyprogesteronu (G03AC06) dosáhla vrcholu v roce 2012 (41 756 balení), následně klesla přibližně na polovinu a na těchto hodnotách se držela od roku 2015 až po konec sledovaného období. Spotřeba levonorgesterolu (G02BA03) pozvolně narůstala a tento trend byl patrný až do roku 2021 s maximálním počtem spotřebovaných balení v počtu 35 745. V roce 2022 byla spotřeba podobná.

Graf 5 Srovnání spotřeby gestagenní HAK dle ATC kódů



9.6 Srovnání spotřeby nitroděložních tělísek různých výrobců

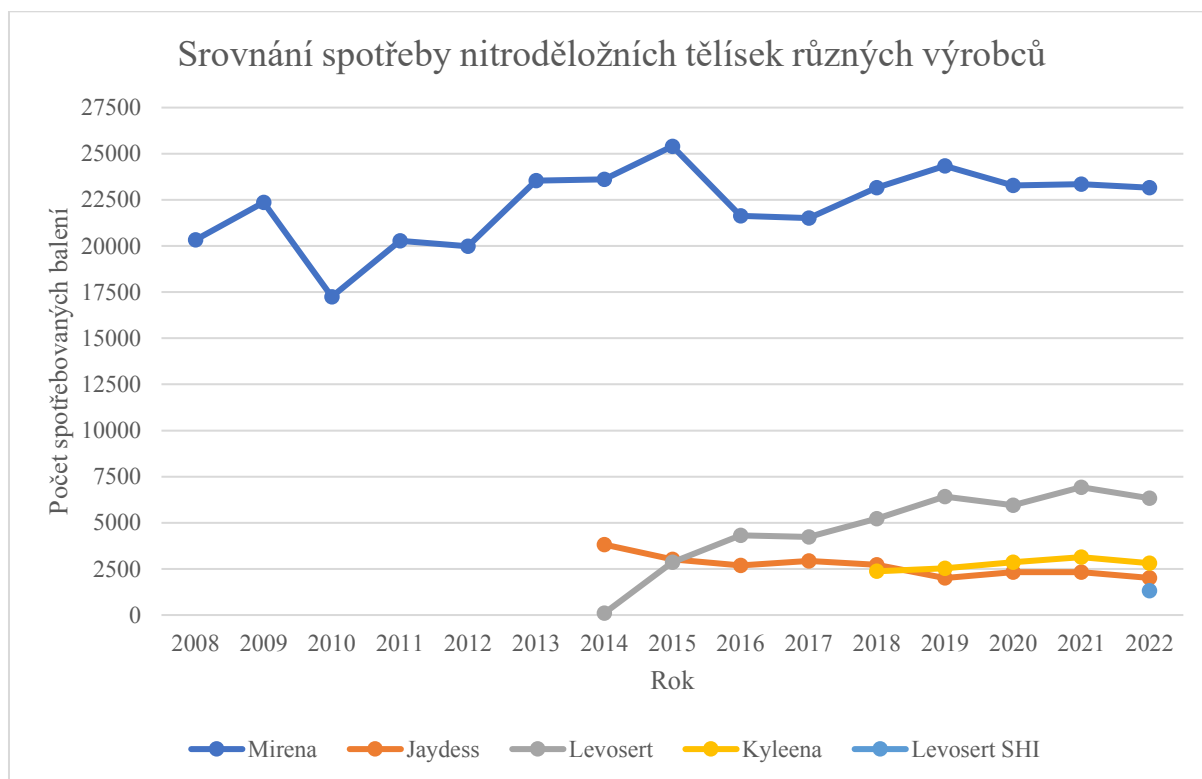
Tabulka 11 popisuje celkový počet spotřebovaných balení nitroděložních tělísek podle výrobců v jednotlivých letech od roku 2008 do roku 2009 v ČR.

Tabulka 11 Srovnání spotřeby nitroděložních tělísek různých výrobců

Rok	Mirena	Jaydess	Levosert	Kyleena	Levosert SHI
2008	20 335				
2009	22 360				
2010	17 250				
2011	20 276				
2012	19 980				
2013	23 550				
2014	23 618	3 821	99		
2015	25 403	3 023	2 867		
2016	21 629	2 691	4 327		
2017	21 505	2 933	4 227		
2018	23 153	2 723	5 219	2 370	
2019	24 345	2 006	6 421	2 535	
2020	23 275	2 321	5 943	2 856	
2021	23 356	2 323	6 929	3 137	
2022	23 154	2 017	6 329	2 809	1 325
Celkem	333 189	23 858	42 361	13 707	1 325

Z grafu 6 je viditelné, že nitroděložní tělíčko Mirena, které je nejdéle na českém trhu, je i nejčastěji aplikovaným tělískem a jeho spotřeba v průběhu sledovaných let pozvolně stoupá. Nejvyšší spotřeba byla zaznamenána v roce 2015 (25 403) a nejnižší v roce 2010 (17 250). Spotřeba Mireny nebyla nijak zvlášť ovlivněna ani příchodem nových nitroděložních tělísek na trh, naopak i jejich spotřeba v čase roste. Aktuálně je druhá nejvyšší spotřeba zaznamenána u tělíška Levosert, dále Kyleena a Jaydess. V roce 2022 bylo na trh uvedeno tělíčko Levosert SHI.

Graf 6 Srovnání spotřeby nitroděložních tělísek různých výrobců



9.7 Srovnání spotřeby nouzové antikoncepce oproti celkové spotřebě HAK

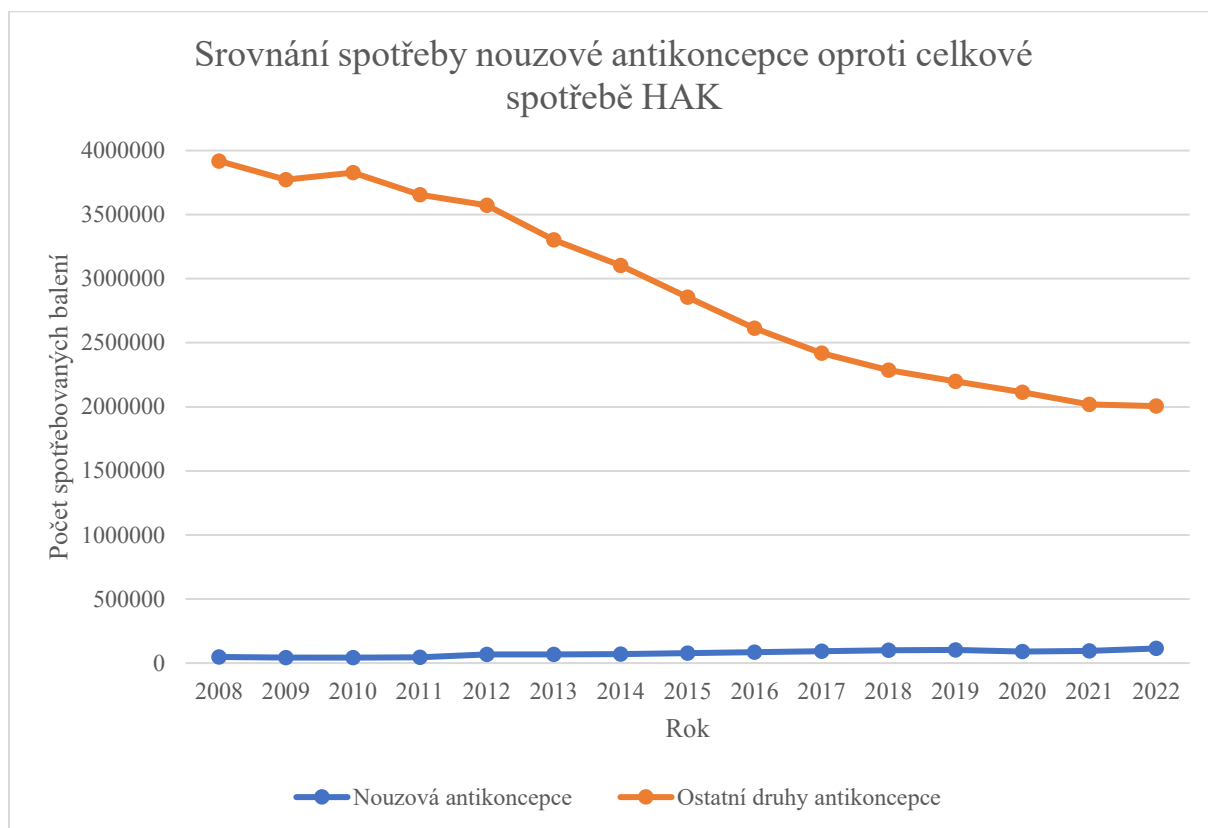
V tabulce 12 jsou popsány spotřeby jednotlivých počtu balení nouzové antikoncepce a ostatních druhů HAK v jednotlivých letech od roku 2008 do roku 2022 v ČR.

Tabulka 12 Srovnání spotřeby nouzové antikoncepce oproti celkové spotřebě HAK

Rok	Nouzová antikoncepce	Ostatní druhy hormonální antikoncepce
2008	46 941	3 871 614
2009	42 927	3 730 826
2010	43 661	3 783 393
2011	46 252	3 609 613
2012	66 622	3 505 050
2013	67 303	3 236 026
2014	70 920	3 033 330
2015	77 418	2 777 938
2016	84 475	2 527 761
2017	92 426	2 325 291
2018	99 202	2 186 071
2019	101 677	2 097 737
2020	90 314	2 023 923
2021	95 002	1 924 332
2022	113 929	1 891 435
Celkem	1 139 069	42 524 340

Graf 7 zobrazuje, že součet spotřeb všech typů hormonální antikoncepce kontinuálně klesal od počátku sledovaného období až do roku 2022, kdy byla zaznamenaná spotřeba nižší o 51 % oproti roku 2008. Spotřeba nouzové antikoncepce naopak vzrostla od roku 2008 po rok 2022 o více než 58 %. Tento nárůst však není úměrný celkovému poklesu HAK.

Graf 7 Srovnání spotřeby nouzové antikoncepce oproti celkové spotřebě HAK



9.8 Srovnání spotřeby nouzové antikoncepce

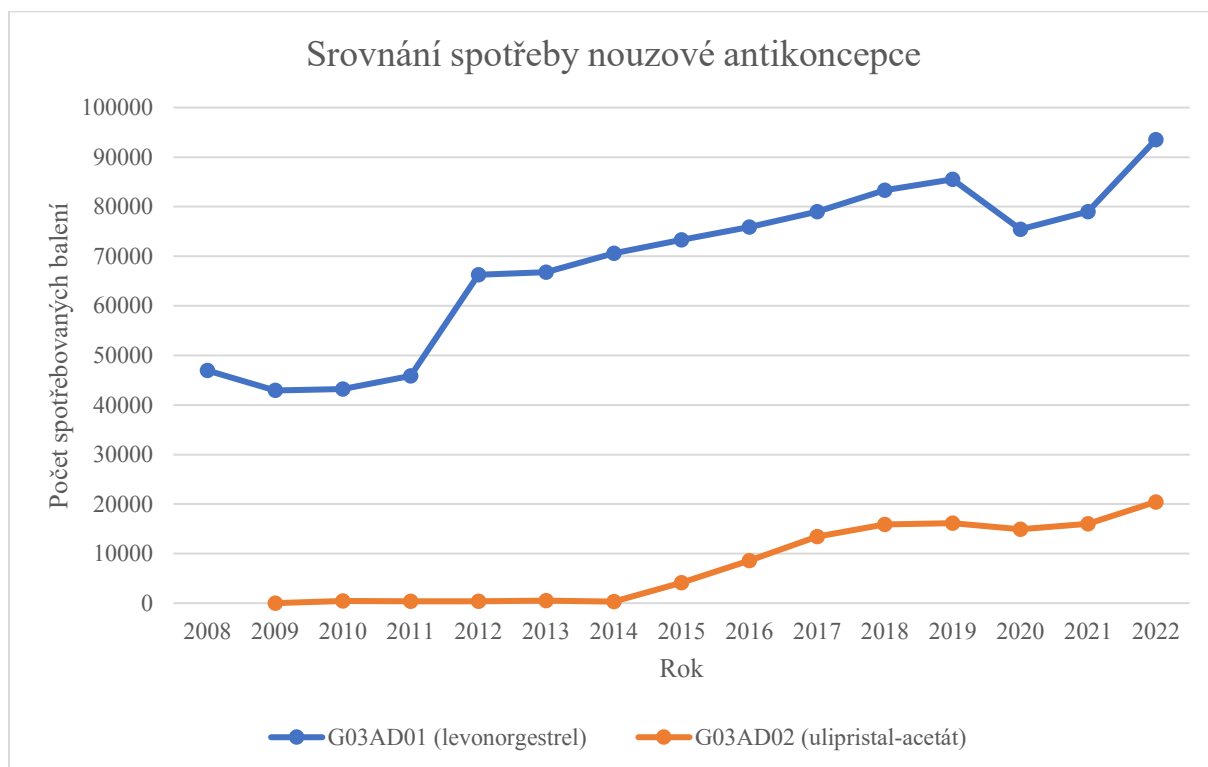
V tabulce 13 jsou uvedeny celková množství spotřebovaných balení nouzových antikoncepcí dle účinných látek v jednotlivých letech od roku 2008 do roku 2022 v ČR.

Tabulka 13 Srovnání spotřeby nouzové antikoncepce

Rok	G03AD01 (levonorgestrel)	G03AD02 (ulipristal-acetát)
2008	46 941	
2009	42 920	7
2010	43 231	430
2011	45 857	395
2012	66 250	372
2013	66 815	488
2014	70 622	298
2015	73 284	4 134
2016	75 895	8 580
2017	78 979	13 447
2018	83 331	15 871
2019	85 507	16 170
2020	75 412	14 902
2021	78 985	16 017
2022	93 503	20 436
Celkem	1 027 532	111 547

Při porovnání spotřeb nouzových antikoncepcí je na grafu 8 vidět výrazně vyšší spotřeba levonorgestrelu oproti ulipristal-acetátu. Výrazný skokový nárůst spotřeby levonorgestrelu byl patrný v roce 2012, kdy meziroční rozdíl oproti roku 2011 činil 20 393 balení, tj. 44,5 %. Od té doby spotřeba stále stoupala s výjimkou mírného propadu v roce 2020 a 2021. Spotřeba ulipristal-acetátu byla sledována od jeho zavedení na trh v roce 2009 a do roku 2014 byla zcela zanedbatelná v řádu stovek balení. V roce 2015 došlo k výraznému nárůstu spotřeby na 4 134 balení a od té doby spotřeba významně rostla. K roku 2022 činila spotřeba 20 436 balení.

Graf 8 Srovnání spotřeby nouzové antikoncepce



10 Diskuze

HAK je metoda prevence otěhotnění, jejímž principem je využití analog fyziologických hormonů estrogenů a gestagenů. Nejčastějším důvodem užívání HAK je zabránění otěhotnění, ale může být také předepsána v řadě dalších indikací jako např. bolestivá menstruace, PMS, androgenní projevy – akné, hirsutismus nebo perimenopauzální projevy. (1)

Teoretická část této diplomové práce se zabývá popisem základních informací o HAK, mechanismem účinku, skupinami HAK a dostupnými účinnými látkami. Součástí je rovněž souhrnný přehled dostupných registrovaných léčivých přípravků ze skupiny HAK včetně typů lékových forem. Další kapitoly teoretické části se zabývají indikacemi HAK, kontraindikacemi a nežádoucími účinky, lékovými interakcemi. Poslední kapitola teoretické části přibližuje problematiku spotřeby léčiv.

Cílem praktické části diplomové práce bylo zanalyzovat a zhodnotit trend spotřeby všech typů HAK v ČR v průběhu patnáctiletého období, tj. od roku 2008 do roku 2022, pomocí dat získaných z databáze SÚKL. Data jsou prezentována v počtu balení dodaných do zdravotnických zařízení a rozdělena dle několika kritérií.

Prvním kritériem bylo srovnání spotřeb kombinované a gestagenní HAK s následným porovnáním spotřeb dle jednotlivých ATC kódů a lékových forem v každé skupině. Dále byly srovnány spotřeby nitroděložních tělísek různých výrobců, jednotlivé nouzové antikoncepce a také porovnání spotřeb nouzové antikoncepce oproti ostatním druhům HAK.

Rozlišují se dva základní druhy HAK, kombinovaná a gestagenní HAK, kdy na základě vyhodnocených dat (Graf 1) je patrné, že za sledované období mnohonásobně převažuje spotřeba kombinovaných forem (89,62 %) oproti gestagenním formám (10,38 %). Důvodem preference použití kombinované HAK je fakt, že z hlediska účinnosti se jedná o léčiva první volby. K vysoké spotřebě budou nepochybně přispívat i přídatné výhody kombinované HAK jako pravidelný pseudomensturální cyklus, zmírnění intenzity menstruace a menstruačních bolestí, dále také redukce projevů hyperandrogenního syndromu (akné, syndrom polycystických ovárií) nebo potlačení perimenopauzálních příznaků. Podíl také mohou mít nevýhodné vlastnosti gestagenní HAK jako nepravidelné krvácení, častější menstruace nebo špinění mezi menstruacemi. (25–27, 29)

Celkově lze však v Grafu 1 vidět kontinuální pokles spotřeby obou forem HAK, u kombinovaných až o 53 %, u gestagenů o 31 % v průběhu sledovaného období, který může být zapříčiněn celou řadou důvodů.

Jedním z důvodů může být zvýšená obava z tromboembolických nežádoucích účinků (NÚ). Z hlášení NÚ dle databáze Vigibase spravované WHO vyplývá, že hlášení o cévních poruchách u HAK převládá nad ostatními hlášeními NÚ. Nejčastěji se tyto NÚ vyskytovaly u monofázické HAK, nejvíce pak u kombinace EE + gestoden, která je dle analyzovaných dat i nejčastěji užívanou HAK. V celkovém počtu hlášení NÚ (5 973) pro kombinaci EE + gestoden tvoří cévní poruchy 14 % hlášení, nejčastěji byla hlášena hluboká žilní trombóza (521 hlášení). (19, 90, 91)

Z těchto důvodů je doporučována i přísnější kontrola rizikových faktorů před prvním předepsáním HAK, která zahrnuje důkladnou analýzu rodinné anamnézy, zaměřené zejména na výskyt tromboembolických onemocnění, hypertenze a geneticky podmíněných hyperkoagulačních stavů (např. Leidenská mutace). Dále je hodnocen celkový zdravotní stav uživatelky (např. cévní onemocnění, diabetes mellitus, výskyt migrény, jaterní a nádorová onemocnění) a faktory životního stylu (např. kouření). (25)

Dalším důvodem snížené spotřeby může být i fakt, že ženy zkrátka HAK tolik nevyužívají. Pro ochranu početí mohou využívat některý z dalších typů antikoncepce nehormonální povahy, jako je např. kondom nebo spermicidní přípravky a částečný podíl může být vysvětlen růstem porodnosti v určitých intervalech hodnoceného období.

Dle údajů Českého statistického úřadu (ČSÚ) byl mezi lety 2011-2014 zaznamenán výrazný pokles porodnosti, která se od roku 2015 opět postupně zvyšovala. (92)

Nízká porodnost ve zmíněném období mohla být ovlivněna dopady celosvětové finanční i hospodářské krize a stoupající nezaměstnanosti, které jistě mohly upozadit rozhodnutí o založení rodiny. (93)

V reakci na skokový propad porodnosti došlo od roku 2012 k několika právním úpravám týkajících se rodičovských příspěvků. Změnila se např. délka a výše čerpání příspěvků, možnost umístit dítě na několik dní v měsíci do předškolního zařízení bez ztráty příspěvku, dále také zvýšení částky rodičovského příspěvku, která je od poslední novelizace z roku 2020 ve výši 300 tis. Kč a 450 tis. Kč u vícerčat. (94)

Celkově je trendem posledních let snaha usnadnit průběh rodičovské dovolené, propojit průběh práce a péče o dítě. Tyto změny pro rodiče mohly přispět k postupnému nárůstu porodnosti, a tím pádem také postupnému poklesu spotřeby HAK (Graf 1).

Při bližším pohledu na spotřebu kombinované HAK, která i přes významný pokles zůstává dominující variantou, je zjevné, že nejvíce používanou kombinovanou HAK (Graf 3) je G03AA10 (EE + gestoden) a nejčastěji používanou lékovou formou jsou monofázické tablety (Graf 2). Možným důvodem pro značné používání této kombinace může být jednak její rozšířenost a snadná dostupnost vzhledem k velkému množství generik (v roce 2023 registrováno 21 léčivých přípravků – LP), čímž je zajištěna i silná tržní konkurence a přijatelná cena. Další výhodou je minimální androgenní aktivita gestodenu, s čímž souvisí minimální riziko projevu nežádoucích účinků typu akné, mastné pleti nebo hirsutismu. (19, 25)

Monofázické tablety představují nejjednodušší způsob prodlužování cyklu dle potřeby (42, 63 nebo 84 dní nebo kontinuální užívání), které lze využít pro potlačení symptomu PMS nebo dysmenorey. (47)

Z počátku hodnoceného období (do roku 2012) ve spotřebě gestagenní HAK převažoval medroxyprogesteron acetát (Graf 5) ve formě intramuskulární injekce, který je na trhu již od 60. let minulého století (Graf 4). Nepochybnou výhodou pro používání depotních injekcí je zajištění účinku až na 3 měsíce a také jejich vysoká spolehlivost oproti gestagenům ve formě tablet (zde nutnost podávání ve stejnou denní dobu, aby nedošlo k selhání účinku). Výše spotřeby medroxyprogesteron-acetátu mohla být však značně ovlivněna také dalšími indikacemi jako endometrióza a léčba nádorů (endometria, prsu, ledvin), což bohužel není možné v analyzovaných datech rozlišit. (9, 19, 20) Z grafu spotřeby je rovněž patrné kolísání ve spotřebě medroxyprogesteron-acetátu, které může být způsobeno opakovaným přerušením dodávek z výrobních a registračních důvodů. (12, 19, 20)

Od roku 2013 až do konce sledovaného období pak byla nejzastoupenější gestagenní antikoncepce s obsahem desogestrelu (Graf 5) ve formě perorálních tablet (Graf 4). Možným důvodem pro značné používání desogestrelu ve formě perorálních tablet může být její rozšířenost a snadná dostupnost vzhledem k většímu množství generik (v roce 2023 registrováno 7 LP), oproti ostatním gestagenním formám (nitroděložní tělíška 4 LP, subkutánní injekce 1 LP, intramuskulární injekce 1 LP, perorální tablety s obsahem drospirenonu 1 LP). Dalším důvodem je možnost podávání v období kojení a také u žen s kontraindikací nebo nesnášenlivostí estrogenů. (19, 20)

V podstatě jediným typem HAK, jehož spotřeba ve sledovaném období vzrostla, byla nitroděložní tělíska. K roku 2022 tvořila nitroděložní tělíska přes 13 % spotřebované gestagení antikoncepce. V roce 2008 to bylo pouze 5,1 %. Možným důvodem pro růst spotřeby nitroděložních tělísek jsou kromě základní indikace prevence početí také další indikace např. léčba menstruačních poruch a perimenopauzální příznaky, dále také výhody jako vysoká antikoncepční účinnost, redukce až absence menstruačního krvácení nebo délka použití až na 5 let. Nevýhodou, oproti např. perorálním tabletám, je nutnost aplikace lékařem a někdy obtížnost aplikace dosud nerodícím ženám. (57, 58)

Porovnáním spotřeb nitroděložních tělísek různých výrobců lze vidět mnohonásobně vyšší spotřebu tělíska Mirena. Důvodem může být nejdelší doba na trhu, tj. více než 20 let, její možné použití ve třech indikacích, z čehož v indikaci antikoncepce může být zavedená až na 5 let a v ostatních indikacích na 6 let. Méně častá spotřeba ostatních tělísek může být zapříčiněna kratší dobou použití (např. Jaydess se zavádí na 3 roky), kratší dobou na trhu (Kyleena od roku 2018) nebo menším spektrem indikací (Kyleena a Jaydess jedna indikace, Levosert 2 indikace). (19, 95–98)

Speciálním typem hormonální antikoncepce je tzv. nouzová antikoncepce, která je indikována k zabránění otěhotnění po nechráněném pohlavním styku nebo po selhání původně použité antikoncepční metody. (32) V ČR jsou v současnosti dostupné preparáty obsahující progestin levonorgestrel (1,5 mg) nebo ulipristal acetát (30 mg).

Z analyzovaných dat je viditelný postupný nárůst spotřeby nouzové antikoncepce (Graf 7), kdy v průběhu hodnoceného období spotřeba vzrostla až o více než 58 %. Obrovský skok ve spotřebě levonorgestrelu byl patrný v roce 2012 (Graf 8), kdy meziroční rozdíl oproti roku 2011 činil 44,5 %. V tomto roce došlo k legislativní změně z výdeje, na lékařský předpis na volně prodejný lék s omezením („výdej na občanský průkaz“). V roce 2015 došlo k úplnému uvolnění výdeje na volný prodej bez omezení, a v tomto období je na grafu 8 vidět počínající nárůst také spotřeby ulipristal-acetátu. (34, 99)

Viditelný pokles spotřeby levonorgestrelu (Graf 8) je v období let 2020-2021, který lze pravděpodobně přisuzovat koronavirovým opatřením, kdy byl velmi omezen společenský kontakt. V roce 2022 spotřeba opět vzrostla, a to dokonce nad úroveň před koronavirovým obdobím. (100, 101)

LP s obsahem levonorgestrelu byly spotřebovávány více než LP s obsahem ulipristal-acetátu (Graf 8), možným důvodem je existence více generik (v roce 2023 registrováno 8 LP, např. Postinor, Navela) levonorgestrelu oproti dvěma LP s obsahem ulipristal-acetátu. (19)

Tato diplomová práce přinesla přehledný souhrn informací týkající se hormonální antikoncepce, aktuální přehled registrovaných LP na trhu v ČR, a především analýzu současných trendů ve spotřebě HAK včetně bližšího pohledu na spotřebu jednotlivých typů HAK a jejich lékových forem.

Limitem této diplomové práce je fakt, že analyzována data pocházejí z hlášení distributorů o dodávkách LP do lékáren a dalších zdravotnických zařízení, a z těchto údajů nelze přesně zjistit informaci, v jaké indikaci byly předepsány (např. medroxyprogesteron-acetát). I přes tento limit byly cíle práce splněny.

Dobrá dostupnost HAK je významná jak z léčebných, tak celospolečenských důvodů poukazující na jistou vyspělost společnosti. Hodnocení spotřeby HAK ve sledovaném období dosud nebylo popsáno, a proto výsledky této diplomové práce přináší nové originální poznatky. Celková potřeba HAK významně klesala a až v posledních letech se jeví stagnující trend. Možné příčiny poklesu byly důkladně zváženy a diskutovány. Další sledování spotřeby HAK v České republice je vysoce žádoucí a má smysl ji nadále hodnotit.

ZÁVĚR

V diplomové práci byl zhodnocen vývoj spotřeb všech typů HAK dostupných na trhu v ČR mezi lety 2008-2022. Po celé sledované období spotřeba HAK kontinuálně klesá. V případě kombinované HAK se spotřeba snížila od začátku po konec sledovaného období o více než 53 % a gestagenní HAK o 31 %. Zaznamenaný pokles mohl být částečně způsoben přísnější kontrolou rizikových faktorů při předepisování zejména kombinované HAK, která je často spojována s projevy nežádoucích účinků zapříčiněných vyšší srážlivostí krve. Druhým důležitým faktorem vysvětlujícím pokles spotřeb je pravděpodobně nižší zájem o HAK ze strany uživatelů korelující s nárůstem porodnosti ve sledovaném období.

I přes výrazný pokles ve spotřebě zůstala dominujícím typem HAK kombinovaná forma, zejména v lékové formě monofázických tablet.

V případě progestinové antikoncepce převažovala z počátku hodnoceného období spotřeba intramuskulárních injekcí (medroxyprogesteron-acetát), která ovšem zahrnuje např. i onkologické indikace a z prezentovaných dat není možné určit míru spotřeby v indikaci antikoncepce. Od roku 2013 mají největší podíl na spotřebě gestagenních forem perorální tablety s obsahem desogestrelu.

Vzrůstající trend spotřeb vykazují po sledované období pouze nitroděložní tělíska, z nichž nejvyšší spotřebu vykazuje tělísko Mirena.

V případě nouzové antikoncepce došlo za sledované období k celkovému nárůstu spotřeb o 58 %. Preferovaným typem je nouzová antikoncepce s obsahem levonorgesterolu.

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Srovnání spotřeby kombinované a gestagenní HAK	42
Graf 2 Srovnání spotřeby kombinované HAK dle lékové formy.....	44
Graf 3 Srovnání spotřeby kombinované HAK dle ATC kódů	46
Graf 4 Srovnání spotřeby gestagenní HAK dle lékové formy	48
Graf 5 Srovnání spotřeby gestagenní HAK dle ATC kódů.....	50
Graf 6 Srovnání spotřeby nitroděložních tělísek různých výrobců.....	52
Graf 7 Srovnání spotřeby nouzové antikoncepce oproti celkové spotřebě HAK.....	54
Graf 8 Srovnání spotřeby nouzové antikoncepce	56

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Přehled antikoncepčních metod a přibližných hodnot Pearlova indexu	13
Tabulka 2 Přehled registrovaných léčivých přípravků kombinované HAK s jejich obsahem a indikacemi	18
Tabulka 3 Přehled registrovaných léčivých přípravků progestinové HAK s jejich obsahem a indikacemi	21
Tabulka 4 Přehled registrovaných léčivých přípravků nouzové antikoncepce	22
Tabulka 5 Přehled ATC kódu a jím odpovídajících DDD	40
Tabulka 6 Srovnání spotřeby kombinované a gestagenní HAK	41
Tabulka 7 Srovnání spotřeby kombinované HAK dle lékové formy	43
Tabulka 8 Srovnání spotřeby kombinované HAK dle ATC kódů	45
Tabulka 9 Srovnání spotřeby gestagenní HAK dle lékové formy	47
Tabulka 10 Srovnání spotřeby gestagenní HAK dle ATC kódů	49
Tabulka 11 Srovnání spotřeby nitroděložních tělísek různých výrobců	51
Tabulka 12 Srovnání spotřeby nouzové antikoncepce oproti celkové spotřebě HAK	53
Tabulka 13 Srovnání spotřeby nouzové antikoncepce	55

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Enovid (7)	14
Obrázek 2 Rozdělení kombinované HAK podle konstrukce účinných látek v různých fázích cyklu	27

REFERENCE

1. DHONT, Marc. Non-contraceptive benefits of oral contraceptives. *Open Access Journal of Contraception* [online]. 14. říjen 2011 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=11195>
2. TLUSTÁ, Eva, Jiří VLČEK, Andrea KUČEROVÁ-LAMKOVÁ, Lenka BURIÁNKOVÁ a Zdeněk VITÁSEK. Význam sledování spotřeby léčiv ve farmakoepidemiologii na příkladech longitudinálních studií inhibitorů protonové pumpy, antibiotik a metforminu. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2010 [vid. 2023-05-11]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2010/02/02.pdf>
3. Birth Control. *Medline Plus* [online]. [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/birthcontrol.html>
4. ROZTOČIL, Aleš a Pavel BARTOŠ. *Moderní gynekologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 9788024728322.
5. How effective is contraception at preventing pregnancy? *National Health Service* [online]. 2020 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.nhs.uk/conditions/contraception/how-effective-contraception/>
6. Family planning/contraception methods. *World Health Organization* [online]. 9. listopad 2020 [vid. 2023-04-30]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>
7. ČEPICKÝ, Pavel. Historie antikoncepce. *Moderní babičtví 3* [online]. 2004 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2004-3/?pdf=149>
8. JANE HAND. Birth Control and the Contraceptive Pill on the NHS. *People's History of the NHS* [online]. [vid. 2023-04-30]. Dostupné z: <https://peopleshistorynhs.org/encyclopaedia/birth-control-on-the-nhs/>
9. CHRISTIN-MAITRE, Sophie. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* [online]. 2013, **27**(1), 3–12 [vid. 2023-01-17]. ISSN 15321908. Dostupné z: doi:10.1016/J.BEEM.2012.11.004
10. Contraception in Ancient History. *Europeana* [online]. [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.europeana.eu/en/exhibitions/the-pill/contraception-in-ancient-history>

11. The pill. *Europeana* [online]. [vid. 2023-05-11]. Dostupné z: <https://www.europeana.eu/en/exhibitions/the-pill/a-gamechanger>
12. BRITTON, Laura E., Amy ALSPAUGH, Madelyne Z. GREENE a Monica R. MCLEMORE. An Evidence-Based Update on Contraception: A detailed review of hormonal and nonhormonal methods. *The American journal of nursing* [online]. 2020, **120**(2), 22 [vid. 2023-01-17]. ISSN 15387488. Dostupné z: [doi:10.1097/01.NAJ.0000654304.29632.A7](https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000654304.29632.A7)
13. Novinky v oblasti kombinované hormonální antikoncepce. *Farmakoterapeutické informace, Měsíčník pro lékaře a farmaceuty* [online]. 2020 [vid. 2023-01-24]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/fi-listopad-2020>
14. HAVLÍN, Miroslav. Riziko tromboembolické nemoci mladistvých uživatelů hormonální antikoncepce-aktuální pohled-1. díl. *Pediatric pro praxi* [online]. 2017, **18**(5), 300–305 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/lek/2018/90/03.pdf>
15. Typ progestinu a estrogeneru a riziko trombotických komplikací při užívání perorálních kontraceptiv. *Prolékárny* [online]. 2017 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.prolekarniky.cz/novinky/typ-progestinu-a-estrogeneru-a-riziko-trombotickych-komplikaci-pri-uzivani-peroralnich-kontraceptiv-7304>
16. CREININ, Mitchell D, Carolyn L WESTHOFF, Céline BOUCHARD, Melissa J CHEN, Jeffrey T JENSEN, Andrew M KAUNITZ, Sharon L ACHILLES, Jean-Michel FOIDART a David F ARCHER. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception* [online]. 2021, **104**, 222–228 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: [doi:10.1016/j.contraception.2021.05.002](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.05.002)
17. FRUZZETTI, Franca, Tiziana FIDECICCHI, Maria Magdalena Montt GUEVARA a Tommaso SIMONCINI. Estetrol: A New Choice for Contraception. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2021, **10**(23), 10 [vid. 2023-01-17]. ISSN 20770383. Dostupné z: [doi:10.3390/JCM10235625](https://doi.org/10.3390/JCM10235625)
18. GÉRARD, Céline, Jean-François ARNAL, Maud JOST, Jonathan DOUXFILS, Françoise LENFANT, Coralie FONTAINE, René HOUTMAN, David F ARCHER, Robert L REID, Rogério A LOBO, Ulysse GASPARD, Herjan J T COELINGH BENNINK, Mitchell D CREININ a Jean-Michel FOIDART. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of

- menopause. *Expert Review of Clinical Pharmacology* [online]. 2022, 121–137 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: doi:10.1080/17512433.2022.2054413
19. Databáze léků. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2023-04-30]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/
 20. ČEPICKÝ, Pavel a Zuzana LÍBALOVÁ. Gestagenní antikoncepce. *Moderní babičtví 15* [online]. 2008 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2008-15/?pdf=14>
 21. ČEPICKÝ, Pavel a Zuzana LÍBALOVÁ. Jak si vybral přípravek kombinované hormonální antikoncepce. *Moderní babičtví 16* [online]. 2008 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2008-16/?pdf=8>
 22. VLČEK, Jiří a Magda VYTRÍŠALOVÁ. *Klinická farmacie II*. Praha: Grada, 2014. ISBN 9788024745329.
 23. SmPC Qlaira. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2023-01-24]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
 24. *Databáze Mediately* [online]. [vid. 2023-04-30]. Dostupné z: <https://mediately.co/cz>
 25. ČEPICKÝ, Pavel. Kombinovaná hormonální antikoncepce (COC). *Úvod do antikoncepce pro lékaře negynekology* [online]. 2002 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.levret.cz/publikace/knihy/2002/uvod-do-antikoncepce/kapitola?k=6>
 26. Contraception: Hormonal contraceptives. *National Library of Medicine* [online]. 2021 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441576/>
 27. KOLIBA, Petr. Rizika a přínos hormonální antikoncepce. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2007, 9(11), 520–524 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/11/09.pdf>
 28. FSRH Guideline Progestogen-only Pills. *BMJ sexual & reproductive health*, [online]. 2022, 48, 1–75 [vid. 2023-01-17]. ISSN 25152009. Dostupné z: doi:10.1136/BMJSRH-2022-POP
 29. MONTERROSA-CASTRO, Alvaro, Velia REDONDO-MENDOZA a Angelica MONTERROSA-BLANCO. Current Knowledge of Progestin-Only Pills. *Electronic Journal*

- of General Medicine* [online]. 2021, (6), 2516–3507 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: doi:10.29333/ejgm/11217
30. The progestogen-only pill. *National Health Service* [online]. [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.nhs.uk/conditions/contraception/the-pill-progestogen-only/>
 31. HORVATH, Sarah, Courtney A SCHREIBER a Sarita SONALKAR. Contraception [online]. 2018 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279148/>
 32. LALITKUMAR, P. G.L., Cecilia BERGER a Kristina GEMZELL-DANIELSSON. Emergency contraception. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* [online]. 2013, **27**(1), 91–101 [vid. 2023-01-17]. ISSN 15321908. Dostupné z: doi:10.1016/J.BEEM.2012.09.003
 33. KŘEPELKA, Petr. Postkoitální antikoncepce v roce 2014. *Remedia* [online]. 2014 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.remédia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/postkoitalni-antikoncepce-v-roce-2014-6342/>
 34. Informace SÚKL pro zdravotnické pracovníky a lékárny. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 3. listopad 2011 [vid. 2023-04-30]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/le-civa/informace-sukl-pro-zdravotnicke-pracovniky-a-lekarny>
 35. SEBEROVÁ, Daniela. Doporučený postup k výdeji levonorgestrelu bez lékařského předpisu s omezením [online]. 2011 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/pharm/podzim2020/FDAFP_FAF/um/DP-levonorgestrel.pdf
 36. STEWARD, Mary a Kirsten BLACK. Choosing a combined oral contraception. *Australian Prescriber* [online]. 2015 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.nps.org.au/assets/ef8ba906a03e7080-f2801769e605-Choosing-a-combined-oral-contraceptive-pill.pdf>
 37. ARMSTRONG, Carrie. ACOG Guidelines on Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. *American Family Physician* [online]. 2010, **82**(3), 288–295 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2010/0801/p288.html>
 38. GLASIER, Anna. Non-contraceptive benefits of contraception. *Women's Health Medicine* [online]. 2005, **2**(5), 33–34 [vid. 2023-01-17]. ISSN 17441870. Dostupné z: doi:10.1383/WOHM.2005.2.5.33

39. THE ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Human Reproduction Update* [online]. 2005, **11**(5), 513–525 [vid. 2023-01-17]. ISSN 1355-4786. Dostupné z: doi:10.1093/HUMUPD/DMI019
40. SCHINDLER, Adolf E. Non-Contraceptive Benefits of Oral Hormonal Contraceptives. *International Journal of Endocrinology and Metabolism* [online]. 2013, **11**(1), 41 [vid. 2023-01-17]. ISSN 17269148. Dostupné z: doi:10.5812/IJEM.4158
41. KŘEPELKA, Petr. Hormonální antikoncepce v léčbě akné. *Dermatologie pro praxi* [online]. 2011, **5**(3), 126–130 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/der/2011/03/03.pdf>
42. NEVORALOVÁ, Zuzana. Nové přístupy v léčbě akné. *Pediatrie pro praxi* [online]. 2013, **14**(6), 352–356 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2013/06/02.pdf>
43. KOLIBA, Peter, Markéta DIBONOVÁ a Bortelová KAROLÍNA. Léčba akné z pohledu gynekologa. *Dermatologie pro praxi* [online]. 2021, **15**(4), 186–190 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2021/04/02.pdf>
44. HRUŠKOVÁ, Hana. Endometrióza: výrazný dopad na kvalitu života ženy. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2011, **13**(10), 394–396 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://internimedicina.cz/pdfs/int/2011/10/07.pdf>
45. HRUŠKOVÁ, Hana. Konzervativní léčba genitálních forem endometriózy. *Actual Gyn* [online]. 2012, **4**, 59–63 [vid. 2023-01-17]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: https://www.actualgyn.com/pdf/cz_2012_74.pdf
46. BRANT, Ashley R., Peggy Peng YE, Stephanie J. TENG a Pamela S. LOTKE. Non-Contraceptive Benefits of Hormonal Contraception: Established Benefits and New Findings. *Current Obstetrics and Gynecology Reports* [online]. 2017, **6**(2), 109–117 [vid. 2023-01-17]. ISSN 2161-3303. Dostupné z: doi:10.1007/S13669-017-0205-3
47. KŘEPELKA, Petr. Faktory ovlivňující výběr kombinované hormonální kontracepce. *Remedia* [online]. 2010 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.remedia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/faktory-ovlivnujici-vyber-kombinovane-hormonalni-kontracepce-3817/>

48. ALLEN, Rebecca. *Combined estrogen-progestin oral contraceptives: Patient selection, counseling, and use* [online]. 22. listopad 2022 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/combined-estrogen-progestin-oral-contraceptives-patient-selection-counseling-and-use?search=withdrawal%20side%20effects%20during%20the%20hormone-free%20interval&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
49. LÁDOVÁ, Kateřina, Josef MALÝ a Tereza HENDRYCHOVÁ. Hormonální antikoncepce [online]. 2012 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/pharm/podzim2020/FDAFP_FAF/um/DP-HAK-2012-09-28-pdf.pdf
50. ŠIHOVEC, Jan a kolektiv. *Farmakologie*. Praha: Grada, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8.
51. SmPC Tri-regol. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2023-01-24]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
52. SmPC Minisiston. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2023-01-24]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
53. FANTA, Michael. Kontraseptiva v gynekologické praxi. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2008, **22**(4), 149–152 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/far/2008/04/07.pdf>
54. HARDING, Mary. Combined Hormonal Contraception (Pill, Patch, Vaginal Ring). *Fertility and Reproduction* [online]. 2017 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://patient.info/doctor/combined-hormonal-contraception-pill-patch-vaginal-ring>
55. Contraceptive patch. *National Health Service* [online]. 2021 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.nhs.uk/conditions/contraception/contraceptive-patch/>
56. SmPC Evra. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2023-01-24]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
57. ČEPICKÝ, Pavel. Nitroděložní a gestagenní antikoncepce. *Moderní babičtví I* [online]. 2003 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2003-1/?pdf=162>

58. ČEPICKÝ, Pavel. Nitroděložní tělísko s levonorgestrem Mirena®- nejen antikoncepce. *Moderní babičtví 4* [online]. 2004 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2004-4/?pdf=132>
59. JANKŮ, Petr. Intrauterinní kontracepce. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2002, 4(8), 20–23 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.internimedici.cz/pdfs/int/2002/08/18.pdf>
60. Copper Intrauterine Device (IUD). *Washington University School of Medicine* [online]. [vid. 2023-01-24]. Dostupné z: <https://contraceptivechoice.wustl.edu/wp-content/uploads/2015/07/Copper-IUD-Fact-Sheet.pdf>
61. Contraceptive implant. *National Health Service* [online]. 2021 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.nhs.uk/conditions/contraception/contraceptive-implant/>
62. HRACHOVEC, Petr, Marie BELEJOVÁ, Tomáš KILIÁN a Ivana OBORNÁ. Hormonální kontracepce. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2005, 19, 221–224 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2005/04/06.pdf>
63. ČEPICKÝ, Pavel. Gestagenní antikoncepce. *Úvod do antikoncepce pro lékaře negynekology* [online]. 2002 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.levret.cz/publikace/knihy/2002/uvod-do-antikoncepce/kapitola?k=5>
64. TUROK, David. Patient education: Emergency contraception. *UpToDate* [online]. [vid. 2023-05-11]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/emergency-contraception-beyond-the-basics>
65. KOYAMA, Atsuko, Laura HAGOPIAN a Judith LINDEN. Emerging Options for Emergency Contraception. *Clinical Medicine Insights. Reproductive Health* [online]. 2013, 7(7), 23 [vid. 2023-01-17]. ISSN 1179-5581. Dostupné z: [doi:10.4137/CMRH.S8145](https://doi.org/10.4137/CMRH.S8145)
66. Emergency Contraception. *TeachMeObGyn* [online]. 2022 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://teachmeobgyn.com/sexual-health/contraception/emergency-contraception/>
67. Emergency Contraception March 2017 (Amended December 2020). *Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare* [online]. 2017 [vid. 2023-01-17]. Dostupné

- z: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceu-clinical-guidance-emergency-contraception-march-2017/>
68. SmPC EllaOne. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2023-01-24]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
 69. ČEPICKÝ, OBULA, DVOŘÁK, FAIT, HLAVÁČKOVÁ, LÍBALOVÁ, KOŠTÁL, ROKYTA, UNZEITIG a UZEL. Doporučení k předpisu nitroděložního systému s levonorgestrelm. *Moderní babičtví 14* [online]. 2007 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2007-14/?pdf=25>
 70. NELSON, Anita L. Contraindications to IUD and IUS use. *Contraception* [online]. 2007, **75**(6 SUPPL.) [vid. 2023-01-17]. ISSN 00107824. Dostupné z: doi:10.1016/J.CONTRACEPTION.2007.01.004
 71. VRANIĆ, Edina a Taib DELIĆ. Intrauterine devices - Past, present and future perspectives. *Farmaceutski Vestnik* [online]. 2006, **57**(1), 14–23 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/287921996_Intrauterine_devices_-_Past_present_and_future_perspectives
 72. ČEPICKÝ, Pavel. *Gynekologické minimum pro praxi*. Praha: Grada, 2021. ISBN 978-80-271-3027-6.
 73. FANTA, Michael. Postkoitální antikoncepce. *Interní medicína - mezioborové přehledy* [online]. 2002 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2002/08/17.pdf>
 74. Clinical Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception. *Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare* [online]. 2017 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://cpb-eu-w2.wpmucdn.com/blogs.brighton.ac.uk/dist/5/8842/files/2022/02/fsrh-guidance-drug-interactions-hormonal-contraception-jan-2019.pdf>
 75. ČEPICKÝ, Pavel. Hormonální antikoncepce. *Remedia* [online]. 2009, **14**, 259–266 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.remédia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/hormonalni-antikoncepce-764/>
 76. KOUSALOVÁ, Lucie, Jana BARANOVÁ a Pavel ANZENBACHER. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450. *Přehledové články klinické farmakologie*. nedatováno.

77. ČERNÝ, D. Mýty a fakta o antikoncepci. *Prolékarníky* [online]. 2019 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.prolekarniky.cz/tema/novinky-ve-farmacii/detail/fakta-a-myty-o-hormonalni-antikoncepci-aneb-co-zaznelo-na-letosnich-lekarnickych-dnech-117328>
78. Volba antikoncepce u specifických skupin žen. *Prolékaře* [online]. 2017 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/volba-antikoncepce-u-specifickych-skupin-zen-145/volba_antikoncepce_u_specifickych_skupin_zen-142
79. Introduction to Drug Utilization Research. *World Health Organization* [online]. 2003 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42627/924156234X.pdf?sequence=1>
80. WETTERMARK, Björn, Monique ELSEVIERS, Anna Birna ALMARSDÓTTIR, Morten ANDERSEN, Ria BENKO, Marion BENNIE, Irene ERIKSSON, Brian GODMAN, Janet KRŠKA, Elisabetta POLUZZI, Katja TAXIS, Robert vander STICHELE a Vera VLAHOVIĆ-PALČEVSKI. *Drug Utilization Research: Methods and Applications* [online]. 1st edition. B.m.: Wiley-Blackwell, 2016. ISBN 9781118949788. Dostupné z: doi:10.1002/9781118949740
81. KOŘÍSTKOVÁ, Blanka a Milan GRUNDMANN. Metodika studia spotřeb léků. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2006, **20**, 219–222 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2006/04/08.pdf>
82. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* [online]. 2022 [vid. 2023-04-20]. Dostupné z: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/who_collaborating_centre/
83. VLČEK, Jiří a Radka DALECKÁ. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky*. 2.vydání. Praha: Remedia, s.r.o., 2004. ISBN 80-903555-0-1.
84. Structure and principles. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology* [online]. 2022 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
85. Definition and general considerations. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology* [online]. 2018 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/

86. Use of ATC/DDD. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology* [online]. 2022 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: https://www.whocc.no/use_of_atc_ddd/
87. Purpose of the ATC/DDD system. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology* [online]. 2018 [vid. 2023-01-17]. Dostupné z: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/
88. Věstník SÚKL. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2023-04-30]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/vestnik-sukl>
89. *Automatizovaný informační systém léčivých přípravků AISLP*. Praha: INPHARMEX, spol. s r.o.
90. VigiAccess. *World Health Organization* [online]. [vid. 2023-05-07]. Dostupné z: <https://www.vigiaccess.org/#/faq>
91. VENDULA RYNDOVÁ. *Analýza spontánního hlášení nežádoucích účinků hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie*. Hradec Králové, 2021. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.
92. Rodička a novorozeneček. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. nedatováno [vid. 2023-05-11]. Dostupné z: www.uzis.cz
93. DUBSKÁ, Drahomíra. Dopady světové finanční a hospodářské krize na ekonomiku ČR. *Český statistický úřad* [online]. [vid. 2023-05-11]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/20534938/11561010.pdf/8f3b035f-7e22-4998-8263-631a9cb6a01d?version=1.0>
94. ŠVARCOVÁ, Petra. *Rodičovský příspěvek a rodičovská dovolená* [online]. Olomouc, 2021 [vid. 2023-04-30]. Univerzita Palackého v Olomouci . Dostupné z: https://theses.cz/id/8qjzcq/Diplomova_prace_-_Rodicovsky_prispevek_a_rodicovska_dovoldocx.pdf?lang=sk
95. SmPC Kyleena. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2023-04-30]. Dostupné z: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/14982>
96. SmPC Jaydess. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2023-04-30]. Dostupné z: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/12332>

97. SmPC Levosert. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2023-04-30]. Dostupné z: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/15606>
98. SmPC Mirena. *Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2023-04-30]. Dostupné z: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/10354>
99. Změna výdeje léčivých přípravků POSTINOR-2 a ESCAPELLE v lékárnách. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 28. květen 2015 [vid. 2023-04-30]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/lekarny/zmena-vydeje-lecivych-pripravku-postinor-2-a-escapele-v>
100. VALC, Jakub. Právní úprava interrupcí v Polsku a (ne)možnost jejího obcházení cestou potratové turistiky. *Právník* [online]. 2022, **8**, 729–752 [vid. 2023-04-30]. Dostupné z: doi:10.1080/09688080.2018.1467361
101. Koronavirus. *Zákony pro lidi* [online]. [vid. 2023-05-11]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/obor/koronavirus>