

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA

Katedra farmakologie a toxikologie

PŘEHLED NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ PERORÁLNÍCH
KONTRACEPTIV

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce:

Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

Hradec Králové, 2009

Barbora Dřevojánková

Ráda bych tímto poděkovala Doc. PharmDr. Františku Trejtnarovi, CSc., školiteli mé diplomové práce, za poskytnuté materiály, rady a pomoc při řešení a zpracování práce.

Prohlášení:

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

V Hradci Králové dne 2009

Podpis:

Abstrakt

Odborné údaje o prospěšnosti či neprospěšnosti perorálních kontraceptiv (OC) jsou v mnoha případech různorodé a mnohdy i kontroverzní. Proto jsme přistoupili k vypracování diplomové práce rešeršního charakteru, jejímž hlavním cílem bylo shrnout v současnosti dostupné znalosti o nežádoucích účincích dávaných do spojitosti s užíváním OC. Pro posouzení poměru přínosů a rizik OC jsme se současně zabývali i možnými pozitivními stránkami užívání OC. Z žen, které ukončí užívání OC, to polovina učiní pro nežádoucí účinky. Z hlediska výskytu patří k nejčastějším nežádoucím účinkům nepravidelné krvácení, nauzea, váhový přírůstek, změny nálady, pocit napětí v prsou a bolesti hlavy. Většina lehčích nežádoucích účinků s délkou užívání OC samovolně vymizí. Mezi jasně prokázaná závažná rizika OC patří především kardiovaskulární komplikace - mozková mrtvice, tromboembolická nemoc, infarkt myokardu a také hypertenze. Riziko těchto potíží se zvyšuje s vyšším obsahem estrogenní složky – tj. ethinylestradiolu (EE). Zatím ale nebylo prokázáno, že snižování obsahu EE pod 50 µg vede k další významné redukci tromboembolií. Riziko kardiovaskulárních problémů není ovšem závislé jen na obsahu estrogenní složky OC. Kontraceptiva obsahující progestiny desogestrel nebo gestoden, mají prokazatelně vyšší riziko tromboembolických účinků než OC s levonorgestrellem. Další nežádoucí účinky OC se řadí mezi možná rizika. Sem bychom mohli zařadit nepravidelné krvácení, vliv na libido ženy, deprese, přírůstek tělesné hmotnosti, nevolnost a zvracení, bolest hlavy, napětí v prsou, vulvodynie, riziko smrti plodu, migrénu, mykózy pohlavních orgánů a riziko HIV. Dalšími možnými nežádoucími účinky OC jsou dle současných údajů karcinom prsu a karcinom děložního čípku. Zvýšené riziko karcinomu prsu je především u žen s rodinnou anamnézou a u žen, které používaly OC několik let před první graviditou. U cervikálního karcinomu je situace složitější, protože dřívější studie dokazující vyšší riziko u žen s OC nezohledňovaly přítomnost dalších rizikových faktorů pro rozvoj cervikálních dysplazií. Novější studie, které berou v úvahu tyto faktory, už neprokázaly zvýšenou incidenci karcinomu čípku u uživatelék OC. Některé studie ovšem ukazují, že existuje zvýšení rizika v závislosti na délce užívání OC. Mezi neprokázaná rizika užívání OC patří především rakovina žaludku. Hlavním přínosem OC je především ochrana před nežádoucí graviditou a tím umožnění efektivního plánování rodičovství. Vedle toho ovšem existuje mnoho dokladů o dalších zdravotních benefitech spojených s užíváním OC. K prokázaným přínosům užívání OC patří snížení rizika karcinomu ovárií a endometrialního karcinomu, snížený výskyt funkčních ovariálních cyst, děložních zánětů, mimoděložního těhotenství, prevence hyperandrogenního syndromu, menstruačních potíží a premenstruačního syndromu. K možným pozitivním účinkům OC lze především zařadit snížení rizika kolorektálního karcinomu, benigních onemocnění prsu, děložních myomů a osteoporózy.

Abstract

Scientific data describing benefits and unprofitablenesses of oral contraception (OC), may diverse in many cases or could be also controversial. Therefore we have decided to draw up a background research diplomathesis, whose main objective was to summarize the currently available knowledge of the adverse effect in connection with the use of OC. To assess the relative benefits and risks of OC, we also examined the potential positive effects of OC use. More than half of the women terminate the use of OC because of the side effects. Irregular bleeding, nausea, weight gain, mood changes, feeling the tension in the chest and headache were reported as the most common side effects. Most of them disappear with the length of use. The clearly demonstrated serious risks of OC use include cardiovascular complications - stroke, thrombembolic disease, myocardial infarction and hypertension. The risk of this problem increases with higher content of estrogen, e.g. ethinylestradiol (EE). So far, however, there hasn't been proved that a reduction of EE below 50 µg results in a further significant reduction of thrombembolic events. The risk of cardiovascular problems is not dependent only on the estrogen content in OC. Contraceptives containing desogestrel or gestodene have been shown to have a higher risk of trombembolic events compared to OC with levonorgestrel. Other adverse effects can be classified as potential risks of OC. These include irregular bleeding, effect on the female libido, depression, weight gain, nausea and vomiting, headache, tension in the chest, vulvodynia, the risk of a fetal death, migraine, mycosis genitalia and the risk of HIV. According to the current data, possible side effects of OC are breast cancer and cervical cancer. Women with a positive family history and women who used OC for several years before the first pregnancy have increased risk of the breast cancer. The situation regarding cervical cancer is more complicated, because previous studies showing a higher risk in women with OC did not take into account the presence of other risk factors related to the cervical dysplasia development. Recent studies that take into account these factors didn't prove higher incidence of cervical cancer among OC users. Some studies, however, described that there is increased risk, depending on the duration of OC use. Cancer of the stomach belongs to the unproved risks. The main benefit of OC, of course, is that OC is a highly effective protection against unwanted pregnancy and allows effective family planning. In addition, there are many other proofs of health benefits associated with OC use. The proven benefits of OC use include decrease in risk of endometrial and ovarian cancer, functional ovarian cysts, uterine inflammation, and extra-uterine pregnancy. The OC use also prevents from hyperandrogenic syndrome, menstrual problems and premenstrual syndrome. As the potential positive effects of OC are suggested lower incidence of colorectal cancer, benign breast disease, uterine myomas and osteoporosis.

Obsah

Seznam zkratk	8
1. ESTROGENY A GESTAGENY	10
1.1. Účinky estrogenů	10
1.1.1. Účinky na vývoj	10
1.1.2. Neuroendokrinní kontrola menstruačního cyklu	10
1.1.3. Metabolický účinek	12
1.2. Účinky gestagenů	13
1.2.1. Neuroendokrinní děje	13
1.2.2. Reproktivní systém	13
1.2.3. Mléčná žláza	14
1.2.4. Účinek na CNS	14
1.2.5. Metabolický účinek	14
2. KONTRACEPCE	16
2.1. Všeobecné vlastnosti kontracepce	16
2.2. Přehled jednotlivých typů kontracepcí	17
2.2.1. Přirozené metody regulace fertility	17
Kalendářní metoda	17
Hlenová metoda	17
Změny děložního hrdla	18
Teplotní metoda	18
Metoda krystalizace slin	18
Kojení jako antikoncepce	18
2.2.2. Chemická kontracepce	19
Spermicidní kontraceptiva	19
Antikoncepční houbička	19
2.2.3. Bariérová kontracepce	19
Prezervativ (kondom)	20
Poševní pesar (diafragma)	20
Cervikální klobouček (pesar)	20
Femidom (ženský kondom)	21

Vaginální výplachy.....	21
2.2.4. Nitroděložní kontracepční tělísko (IUD)	21
2.2.5. Hormonální kontracepce	22
2.2.5.1. Přípravky kombinované hormonální kontracepce	23
2.2.5.2. Přípravky gestagenní antikoncepce.....	24
2.2.5.3. Postkoitální antikoncepce	25
2.2.6. Imunologická antikoncepce	26
3. MECHANISMUS ÚČINKU KOMBINOVANÉ HORMONÁLNÍ KONTRACEPCE	27
4. OBSAHOVÉ LÁTKY HORMONÁLNÍCH KONTRACEPTIV	28
5. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY OC	34
5.1. Nepravidelné krvácení	36
5.2. Libido	36
5.3. Deprese	37
5.4. Obezita	40
5.5. Nevolnost a zvracení	41
5.6. Bolest hlavy a napětí v prsou	41
5.7. Vulvodynie	42
5.8. Mykóza zevních rodidel a pochvy	44
5.9. Vliv na játra	44
5.10. Riziko HIV	44
5.11. Systematický lupus erythematosus (SLE)	45
5.12. Riziko smrti plodu	45
5.13. Hypertenze	47
5.14. Migréna	48
5.15. Mozková mrtvice	49
5.16. Tromboembolická nemoc (VTE)	49
5.17. Trombóza žilních splavů mozkových	52
5.18. Riziko rakoviny	52
5.18.1. Rakovina prsu	55
5.18.2. Rakovina děložního krčku	61
5.18.3. Rakovina jater	63
5.18.4. Neurofibrom	65

5.18.5. Rakovina žaludku	66
5.19. Ostatní komplikace OC	67
6. POZITIVA UŽÍVÁNÍ HORMONÁLNÍCH KONTRACEPTIV	68
6.1. Dysmenorea	68
6.2. Anémie	68
6.3. Vliv na metabolismus lipidů	69
6.4. Benigní myomy	70
6.5. Ovlivnění endokrinních potíží	70
6.6. Ovlivnění dermatologických potíží	71
6.7. Osteoporóza	71
6.8. Presenilní demence	73
6.9. Arteriální onemocnění	73
6.10. Maligní gynekologické nádory	74
6.11. Negynekologické nádory	77
6.12. Ochrana před zánětem vejcovodů, vaječnicků a pánevní pobříšnice	78
6.13. Ochrana před endometriózou	78
6.14. Prevence mimoděložního těhotenství	78
6.15. Inkontinence	78
7. KONTRAINDIKACE OC	80
8. ZÁVĚR	82
9. POUŽITÁ LITERATURA	85

Seznam zkratk:

3-KDG	3- <u>ketodesogestrel</u>
AHR	přízpusobený poměr rizik (<u>a</u> adjusted <u>h</u> azard <u>r</u> atio)
APC	<u>a</u> ktivovaný <u>p</u> rotein <u>C</u>
AT III	<u>a</u> ntitrombin III
BMD	hustota kostní tkáň (<u>b</u> one <u>m</u> ineral <u>d</u> ensity)
BMI	index tělesné hmotnosti (<u>b</u> ody <u>m</u> ass <u>i</u> ndex)
BRCA 1, 2	<u>b</u> reast <u>c</u> ancer susceptibility genes 1, 2
CBG	globulin vázající kortizol (<u>c</u> ortisol- <u>b</u> inding <u>g</u> lobulin)
CI	interval spolehlivosti (<u>c</u> oincidence <u>i</u> nterval)
CMP	<u>c</u> évní <u>m</u> ozková <u>p</u> říhoda
CPA	<u>c</u> yp <u>ro</u> teron- <u>a</u> cetát
DMPA	<u>d</u> epotní <u>m</u> edroxyprogesteron <u>a</u> cetát
DNG	<u>d</u> ienogest
DSG	<u>d</u> esogestrel
EE	<u>e</u> thinylestradiol
ERT	estrogenní substituční terapie (<u>e</u> strogen <u>r</u> eplacement <u>t</u> herapy)
FSH	<u>f</u> olikulo <u>s</u> timulační <u>h</u> ormon
GnRH	gonadotropiny uvolňující hormon (<u>g</u> onadotropin- <u>r</u> eleasing <u>h</u> ormon)
GSD	<u>g</u> estoden
HCC	hepatocelulární karcinom (<u>h</u> epato <u>c</u> ellular <u>c</u> arcinoma)
HDL	lipoproteiny s vysokou hustotou (<u>h</u> igh- <u>d</u> ensity <u>l</u> ipoprotein)
HIV	virus lidské imunodeficiency (<u>h</u> uman <u>i</u> mmunodeficiency <u>v</u> irus)
HPV	lidský papilomavirus (<u>h</u> uman <u>p</u> apiloma <u>v</u> irus)
HR	poměr rizika (<u>h</u> azard <u>r</u> atio)
HRT	hormonální substituční terapie (<u>h</u> ormonal <u>r</u> eplacement <u>t</u> herapy)
HSV- 2	<u>h</u> erpes <u>s</u> implex <u>v</u> irus 2
IC	injekční forma kontraceptiv (<u>i</u> njectable <u>c</u> ontraceptive)
IM	<u>i</u> nfarkt <u>m</u> yokardu
IUD	nitroděložní kontracepční tělísko (<u>i</u> ntra <u>u</u> terine <u>d</u> evice)
KVO	<u>k</u> ardio <u>v</u> askulární <u>o</u> nemocnění
LDL	lipoproteiny s nízkou hustotou (<u>l</u> ow- <u>d</u> ensity <u>l</u> ipoprotein)
LH	<u>l</u> uteinizační <u>h</u> ormon
LNG	<u>l</u> evonogestrel
MPA	<u>m</u> edroxyprogesteron- <u>a</u> cetát
NF1	neurofibromatóza 1. typu (<u>n</u> euro <u>f</u> ibromatosis type 1)
NGM	<u>n</u> orgestimát
OA	<u>o</u> sobní <u>a</u> namnéza
OC	perorální kontracepce (<u>o</u> ral <u>c</u> ontraception)
OR	poměr šancí (<u>o</u> dds <u>r</u> atio)

PA	postkoitální antikoncepce
PAI-1	inhibitor aktivátoru plasminogenu 1
PARA	progestin vykazující aktivitu vůči receptorům aldosteronu (progesteron with aldosteron receptor antagonism)
PCOS	syndrom polycystických ovarií (polycystic ovary syndrome)
PE	pulmonální embolismus (pulmonary embolism)
PI	Pearlův index
PMS	premenstruační syndrom
POC	OC obsahující pouze progesteron (progesterone only contraceptive)
RA	rodinná anamnéza
RR	relativní riziko (relative risk)
SHBG	globulin vázající sexuální hormony (sex hormone-binding globulin)
SLE	systematický lupus erythematosus
TAFI	trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy (trombin-activatable fibrinolysis inhibitor)
TBG	globulin vázající tyroxin (thyroxine-binding globulin)
TK	krevní tlak
VLDL	lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (very low-density lipoprotein)
VTE	venózní tromboembolismus (venous thromboembolism)
WHO	World Health Organization

1. ESTROGENY A GESTAGENY

1.1. Účinky estrogenů

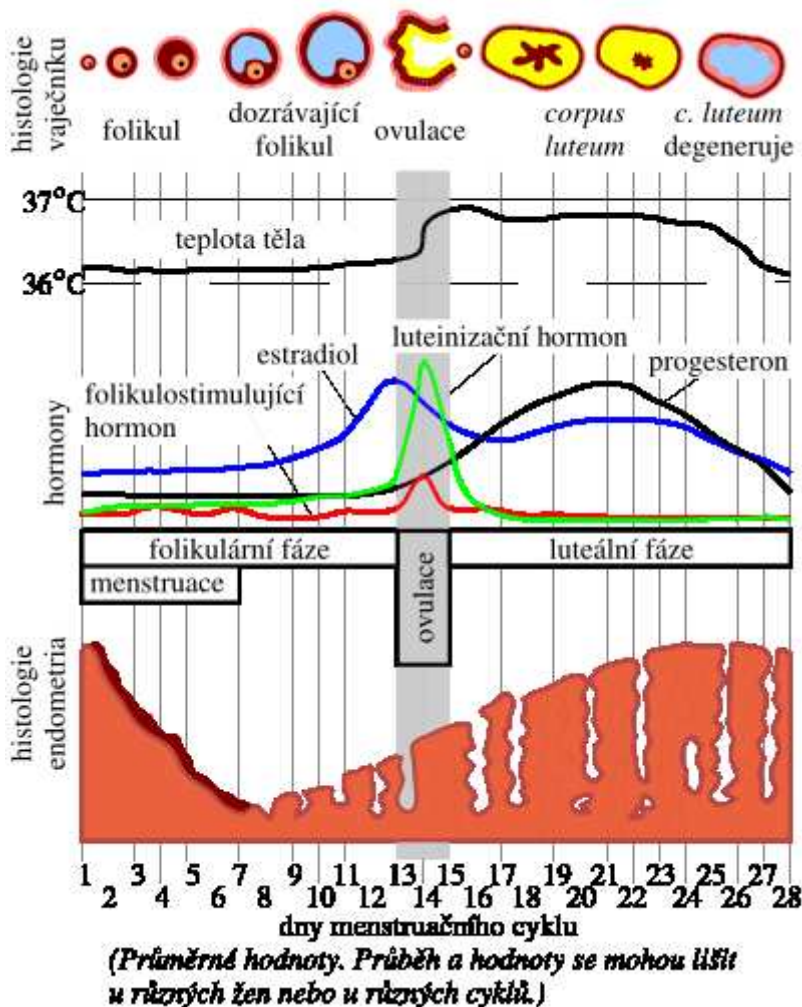
1.1.1. Účinky na vývoj

Estrogeny jsou hormony zodpovědné za změny, ke kterým dochází u dívek v období dospívání, především mohou za správný vývoj sekundárních znaků (např. za správný růst a rozvoj vaginy, dělohy a Fallopiovy trubice). Spolu s dalšími hormony ovlivňují zvětšování prsou působením na růstové prsní kanálky a také umožňují přírůstek tuku. Přispívají k tvarování ženského těla, tvorbě kostry a také ovlivňují růst kostí. Dále se estrogeny podílí na růstu ochlupení v podpaží, na pohlavních orgánech a mohou za pigmentaci genitálních oblastí a bradavek. U všech těchto znaků dospívání se uplatňuje také působení androgenů, mezi které patří testosteron a androstendion. Tyto hormony se také nacházejí ve vaječnících. Estrogeny ovlivňují i správný vývoj u mužů. Deficit estrogenů do věku začínající puberty se nemusí projevit, ale postupně dochází ke zpomalení růstu, také je zpomalené dozrávání kostí a brzké epifyzární ukončení. Deficit dále vede k hypergonadotropismu, makroorchidismu (stav charakterizovaný trvale zvětšenými varlaty), vzrůstá hladina testosteronu a deficit estrogenů také může mít vliv na metabolismus tuků, sacharidů a může ovlivnit fertilitu (Loose-Mitchell & Stancel, 2001).

1.1.2. Neuroendokrinní kontrola menstruačního cyklu

Menstruační cyklus u žen je kontrolován neuroendokrinní kaskádou zahrnující hypotalamus, hypofýzu a vaječníky. Neuronální oscilátor neboli „hodiny“ v hypotalamu vysílají pravidelné intervaly, díky kterým dojde k uvolnění gonadotropin-releasing hormonu (GnRH) do hypotalamo-hypofyzární části. GnRH dále interaguje s receptorem pro gonadotropiny a způsobí uvolnění luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) z předního laloku hypofýzy. Gonadotropiny (LH a FSH) jsou zodpovědné za růst a vývoj Graafova folikulu ve vaječniku a za produkci estrogenů a progestinů (obr. 1). Produkce těchto hormonů působí zpětnou vazbou na hypofýzu a hypotalamus. Jelikož produkce GnRH je intermitentní, LH a FSH jsou produkovány pulsačně, což je determinováno neurálními hodinami nazývanými hypotalamický GnRH pulsní generátor. Intermitentní výdej přirozených hormonů je základem pro udržování normálního ovulačního menstruačního cyklu (Loose-Mitchell & Stancel, 2001).

Obrázek 1. Změny během menstruačního cyklu (dle Silberagl & Despopoulos, 1993)



Pohlavní hormony (estrogeny, gestageny a androgeny) se tedy tvoří pod vlivem gonadotropinů (FSH a LH) v ováriích. Menstruační cyklus zahrnuje 4 základní fáze:

1. proliferační fáze

Začíná po ukončení krvácení a trvá do ovulace (uvolnění vajíčka). V této fázi se obnovuje a roste děložní sliznice tak, že je připravena pro nidaci oplozeného vajíčka a pro těhotenství. V ovariu dozrává v této fázi pod vlivem FSH jeden folikul, který produkuje ve stoupajícím množství estrogeny (obr. 1). Děložní branka je malá a uzavřená, cervikální hlen řídne a po zaschnutí tvoří typická dlouhá vlákna (arborizace).

2. ovulační fáze

Nastává přibližně 14. den. Ke 13. dnu značně stoupne produkce estrogenů, tím je stimulováno zvýšení sekrece LH, který vyvolá ovulaci. Krátce nato rovněž stoupá bazální teplota (měřená hned ráno po probuzení) asi o 0,5 °C (obr. 1). Cervikální hlen je během

ovulace řídký a vodnatý a děložní branka je poněkud pootevřena, což umožňuje průnik spermií.

3. sekreční fáze (fáze žlutého tělíska)

Je charakterizována rozvojem žlutého tělíska a změnami žlázek děložní sliznice. Ty vylučují sekret. Děložní sliznice reaguje na progesteron maximálně 22. den čili v době, kdy má dojít k nidaci vajíčka. Jestliže toto nenastane, pokračující sekrece estrogenů a progesteronu inhibuje produkci GnRH, což vede k zanikání žlutého tělíska (obr. 1). Následný prudký pokles sekrece těchto hormonů způsobí kontrakci arteriol a ischemizaci endometria. Následuje odlučování děložní sliznice a menstruace.

4. menstruační fáze

Tato fáze trvá 3 až 7 dnů. Poté se vlivem ovariálních hormonů celý menstruační cyklus opakuje (Silbernagl & Despopoulos, 1993).

Od 45. až 50. roku věku ženy ustává pravidelný cyklus a nastupuje období menopauzy charakterizované poklesem produkce pohlavních hormonů (hlavně estrogenů) v ovariích, které se po definitivní degeneraci posledních folikulů přestanou tvořit. Toto období nazýváme klimakterium. Menstruační krvácení je nepravidelné, až posléze ustane (období menopauzy). Pokles produkce ovariálních hormonů se u ženy při nástupu menopauzy velmi často projevuje jak somatickými, tak i psychickými změnami (Trojan et al., 1996).

1.1.3. Metabolický účinek

Mnoho nereproduktivních tkání (např. kost, endotel cév, játra, CNS a srdce) obsahují receptory pro estrogény. Estrogény mají pozitivní vliv na kostní hmotu. Kost je regulována dvěma základními jednotkami, jednak osteoblasty, které tvoří organickou kostní hmotu (kostní matrix) a dále osteoklasty, které naopak kostní hmotu odbourávají v procesu zvaném remodelace kosti. Estrogény zvyšují počet a aktivitu osteoblastů a naopak snižují počet a aktivitu osteoklastů (Loose-Mitchell, Stancel, 2001). Estrogény mají vliv na metabolismus lipidů. Zvyšují počet receptorů v hepatocytech pro lipoproteiny s nízkou hustotou (low-density lipoproteins = LDL) a tím i clearance LDL-částic z krevní plasmy. To pak v krvi léčených žen vede ke snížení hladiny LDL-cholesterolu a naopak k zvýšení koncentrace kardioprotektivních lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL). Tento efekt je silnější u perorálně podaných estrogenů, které se z portálního oběhu přímo dostávají do jater, než po transdermálním podání. Na druhé straně je zase transdermální forma estrogenů provázena nižší indukcí tvorby lipoproteinů s velmi nízkou hustotou (VLDL lipoproteinů) a tím i nižší hladinou rizikových triacylglyceridů v krvi (Kvasnička, 2001). Některé starší studie zabývající se OC, která obsahovala vyšší hladiny estrogenů i progestinů tvrdí, že estrogény mohou snížit inzulinovou rezistenci. Ale v těchto starších studiích není jisté, jestli tyto účinky byly

způsobeny progestiny nebo estrogeny (Loose-Mitchell & Stancel, 2001). Velmi důležité jsou epidemiologické údaje o rozdílném výskytu kardiovaskulárních chorob u mužů a žen do věku 50 let. V tomto věku se cévní a srdeční choroby u žen vyskytují méně. Po poklesu endogenních estrogenů v postmenopauze je již incidence kardiovaskulárních chorob u žen nad 50 let stejná jako u stejně starých mužů, respektive u nich lehce převažuje. Zdá se, že progresse aterosklerózy je závislá i na snížení produkce ženských hormonů. Pro tuto hypotézu svědčí nižší výskyt kardiovaskulárních chorob u žen, které po chirurgické kastraci užívaly ERT (estrogen replacement therapy) v porovnání s ženami, které po odstranění vaječníků hormonální substituci neměly. V postmenopauze se u žen výrazně zvyšuje morbidita a mortalita na kardiovaskulární nemoci. Po navázání estrogenů na příslušné receptory v cévách se spustí celá řada obranných procesů, které mají cévní stěnu chránit před poškozením patologickými vlivy - například proti oxidačnímu stresu, vyššímu tlaku, zánětu, metabolickým excesům apod. (Kvasnička, 2001). Estrogeny mají mnoho účinků na sérové bílkoviny, především na ty účastníky se krevního srážení a stavby hormonů. Zvyšují hladinu kortizol vázajícího globulinu (CBG), tyroxin vázajícího globulinu (TBG) a globulinů vázajících pohlavní steroidy. Estrogeny způsobují malý vzrůst koagulačních faktorů VII a XII a snížení antikoagulačních faktorů proteinu C, proteinu S a antitrombinu III, což vede k hyperkoagulaci. Některé studie u žen léčených estrogeny samotnými nebo v kombinaci s progestiny poukazují na snížení hladiny proteinu inhibujícího aktivátor plasminu (plasminogen-activator inhibitor protein I = PAI-1) současně se vzrůstem fibrinolýzy (Loose-Mitchell & Stancel, 2001).

1.2. Účinky gestagenů

V literatuře bývají gestageny také označovány jako progestogeny, progestiny a progesterony.

1.2.1. Neuroendokrinní děje

Jediným přirozeným gestagenem je progesteron, který je fyziologicky tvořen žlutým tělískem v luteální fázi menstruačního cyklu (Loose-Mitchell & Stancel, 2001).

1.2.2. Reproductivní systém

Progesteron se uvolňuje během luteální fáze menstruačního cyklu, kdy dochází ke snižování hladiny estrogenu - to je řízeno endometriální proliferací a vede k sekreční transformaci endometria (podmínka nidace). Náhlé uvolnění progesteronu ze žlutého tělíska na konci

cyklu je hlavní determinantou pro zahájení menstruačního krvácení. Progesteron také ovlivňuje žlázy sliznice dělohy a zvyšuje viskozitu cervikálního hlenu, což snižuje průnik spermií. Progesteron je velmi důležitý pro udržení těhotenství, jeho hlavní funkcí je snížení kontraktility dělohy, ale i ostatní funkce jsou důležité. Tyto efekty gestagenů se dříve využívaly u prevence hrozícího potratu (Loose-Mitchell & Stancel, 2001).

1.2.3. Mléčná žláza

Pouze po určité výši hladiny estrogenů a gestagenů může začít laktace. Během normálního menstruačního cyklu je ve folikulární fázi mitotická aktivita v prsním epitelu velmi nízká a vrcholí v luteální fázi. Toto je způsobeno progesteronem, který je spouštěčem mitotické aktivity v mléčné žláze. Tento účinek je přechodný, ale další vystavování působení hormonů vede k rychlému ukončení růstu epiteliálních buněk. To se právě liší od endometria, kde proliferace je větší ve folikulární fázi následkem vzrůstu hladiny estrogenu. V těchto dvou tkáních je tedy hormonální kontrola proliferace rozdílná (Loose-Mitchell & Stancel, 2001).

1.2.4. Účinek na CNS

Gestageny mají termogenní efekt, tzn., že dochází ke zvýšení bazální teploty po ovulaci. Jestliže je tělesná teplota pečlivě měřena každý den menstruačního cyklu její zvýšení o 0.56° C poukazuje na střední fázi cyklu. Teplota roste perzistentně po zbytek cyklu, dokud nedojde k menstruačnímu krvácení. Za toto zvýšení teploty může právě progesteron. Přesný mechanismus tohoto efektu není znám, ale může to být způsobeno změnou vlivu na regulační centrum v hypotalamu. Progesteron také má tlumivý a hypnotický vliv na CNS, což může vysvětlovat zvýšená ospalost po podání hormonů. Tohoto potenciálního efektu se může využívat u pacientek, které mají problémy se spaním (Loose-Mitchell & Stancel, 2001).

1.2.5. Metabolický účinek

Progesteron zvyšuje jednak bazální hladinu inzulínu, ale také zvyšuje hladinu inzulínu po přijmutí potravy, především sacharidů. Oproti estrogenům v podstatě nemá vliv na změnu glukózové tolerance. Ačkoli při dlouhodobém podávání gestagenů, např. norgestrelu, bylo zjištěno mírné snížení glukózové tolerance. Dále gestageny stimulují aktivitu lipoproteinové lipázy a zvyšují ukládání tuku. Progesteron a jeho analogy, např. medroxyprogesteron-acetát (MPA) zvyšují hladinu LDL a účinek na HDL, buď nemají, nebo ho mírně redukuje. Deriváty 19-norprogestinu mohou mít výraznější účinky na plazmatické lipidy, což je dáno jejich výraznější androgenní aktivitou. Velké prospektivní studie ukazují, že snížení MPA příznivě

zvyšuje HDL, což je ale způsobeno konjugovanými estrogény během HRT, ale není prokázáný prospěšný účinek na snížení hladiny LDL. Progesteron může také snížit účinek aldosteronu v ledvinném tubulu a způsobit tak snížení reabsorpce sodíku a tím dojde ke vzrůstu sekrece mineralokortikoidů z kůry nadledvin (Loose-Mitchell & Stancel, 2001).

2. KONTRACEPCE

2.1. Všeobecné vlastnosti kontracepce

Termín kontracepce pochází z anglického slova contraception. V naší literatuře bývá častěji nahrazen termínem antikoncepce. Oba tyto pojmy označují metody, které slouží k zabránění početí. K metodám kontracepce patří přirozené metody regulace fertility, chemická kontracepce, bariérová kontracepce, nitroděložní kontracepční tělísko a hormonální kontracepce. Spolehlivost antikoncepce závisí na complianci, lékových interakcích a v neposlední řadě také na hmotnosti pacientky.

K hodnocení spolehlivosti kontracepčních metod se využívají dvě metody: Pearlův index (PI) udává počet nechtěných otěhotnění vyjádřený na 100 žen, užívajících danou metodu po dobu jednoho roku (Koliba, 2007) (tab. 1). Pearlův index se vypočítá takto: počet nežádoucích otěhotnění $\times 12 \times 100$: počtem sledovaných cyklů (Citterbart et al., 2001). Druhou technikou je metoda „life-table“, která zohledňuje klesající počet selhání s délkou užívání kontracepce. Vyjadřuje kumulativní počet selhání v každém sledovaném intervalu a vedle počtu nechtěných otěhotnění vyjadřuje i počet přerušování užívání kontracepce. V praxi se nejčastěji setkáváme s použitím PI. Čím je PI nižší, tím je metoda spolehlivější. Hormonální OC mají hodnotu PI 0,1 až 0,4, což svědčí o vysoké spolehlivosti této kontracepce (Koliba, 2007). Jestliže jsou OC užívána se 100% compliancí, jejich spolehlivost je 99,9%. Jestliže se compliance sníží, sníží se také spolehlivost a to na 95%. Snížení compliance je dáno např. zapomenutím, špatným nebo nepravidelným užíváním OC (Ornstein & Fisher, 2006).

Tabulka 1. Porovnání spolehlivosti antikoncepčních metod pomocí hodnoty Pearlova indexu (dle Fait, 2006)

Metoda	Pearlův index
Nechráněný styk	80,0–85,00
Spermicidy	0,70–25,00
Kondom	14
Perorální kombinovaná kontracepce	0,10–0,40
Perorální gestageny	0,14–9,60
Depotní gestageny	0–1,00
Nitroděložní tělísko (Cu)	0,20–0,80
Nitroděložní tělísko (levonorgestrel)	0,02–0,20
Ženská sterilizace	0–0,50
Mužská sterilizace	0–0,15

2.2. Přehled jednotlivých typů kontracepcí

Základním rozdělením antikoncepce je dělení na reverzibilní a ireverzibilní (sterilizace), mužskou a ženskou, hormonální a nehormonální.

2.2.1. Přirozené metody regulace fertility

Přirozené metody se v posledních letech znovu dostaly do popředí zájmu v souvislosti s údaji o rizicích a nebezpečí některých antikoncepčních metod. Vzájemná kombinace těchto metod zvyšuje jejich spolehlivost.

Kalendářní metoda

Tato nejstarší přirozená metoda spočívá ve výpočtu neplodných dnů podle délky menstruačního cyklu. Předpokládá se přitom, že vajíčko je schopno oplodnění pouze 12 až 14 h po ovulaci a mužské spermie, které je mohou oplodnit, přežívají 24-48 h. Postupuje se tak, že se stanoví nejkratší a nejdelší menstruační cyklus za posledních 12 cyklů. Od nejkratšího se odečte 19 a výsledek je první plodný den, počítáno od prvního dne poslední menstruace. Od nejdelšího se odečte 11 a výsledkem je poslední plodný den. Pearlův index je 14-35. Tato metoda se dnes pokládá za překonanou a význam si zachovává jen jako bazální postup, na jehož pozadí se provádějí ostatní přirozené metody (Citterbart et al., 2001).

Hlenová metoda

Hlenová metoda vychází z poznatku, že během menstruačního cyklu se mění množství a charakteristika hlenu přítomného ve vulvě. V preovulační sterilní fázi je hlenu málo, je-li přítomen, je hustý, při pokusu o natažení se trhá. Fertilní fáze začíná, když se objeví první známky vlhkosti poševního vchodu. Hlen se postupně stává řidším, vodnatějším, s větší tažností. Poslední den, kdy se tento typ hlenu objeví, je nejplodnější. Následující čtyři dny by měly být posledními fertilními dny. Poovulační fáze je charakterizována prudkým poklesem až vymizením hlenu, pocitu suchosti vulvy. Poovulační fáze je spolehlivěji sterilní než fáze předovulační, což platí pro všechny přirozené metody. Tato pozorování jsou podstatou tzv. metody manželů Billingsových. Metoda má četné zdroje chyb (Citterbart et al., 2001).

Změny děložního hrdla

V předovulační sterilní fázi je děložní hrdlo tuhé, jeho ústí je uzavřené. Jeho změna (změknutí, pootevření hrdla) ukazuje začátek fertlní fáze. Za tři dny po návratu cervixu do původního stavu začíná postovulační sterilní fáze (Citterbart et al., 2001).

Teplotní metoda

Měření bazální teploty zvyšuje bezpečnost ostatních metod neplodných dnů. Teplotu nutno měřit alespoň po dobu 3 měsíců, a to za stejných bazálních podmínek (v ústech, v pochvě nebo v konečníku). Den před zvýšením bazální teploty a první den počínajícího vzestupu se považují za dny pravděpodobné ovulace. Od tohoto dne se odečítají 3 dny a přičítají 3 dny, takže v období 8 až 9 dnů lze považovat ženu za fertlní. Toto platí pouze pro pravidelné cykly, vzestup teploty musí být trvalý o 0,2 až 0,6 C, nutno vyloučit hypertermii jiného původu (Citterbart et al., 2001).

Metoda krystalizace slin

Tato metoda spočívá na principu detekce mikroskopické krystalizace, která je patrná ze vzorku slin stejně jako z některých jiných biologických tekutin (např. cervikálního hlenu) v období ovulace. Krystalizace je způsobena zvýšeným obsahem chloridu sodného. V periovulačním období se v mikroskopickém obraze objevují struktury podobné listu kapradí (arborizace), zatímco jinak je struktura amorfní. Metoda se u nás rozšířila díky existenci kapesních mikroskopů (Citterbart et al., 2001).

Kojení jako antikoncepce

Antikoncepční účinek laktace spočívá ve fyziologické inhibici ovulace vysokou hladinou prolaktinu a útlumem gonadotropinů. Pro antikoncepční účinek je rozhodující počet přísátí k prsu. U nás ženy přikládají dítě k prsu jen 4-6x denně, pro antikoncepční účinek je třeba, aby žena kojila intenzívně minimálně 10x denně, z toho alespoň jednou v noci. Tato metoda antikoncepce je více užívána v tzv. třetím světě (Citterbart et al., 2001).

2.2.2. Chemická kontracepce

Spermicidní kontraceptiva

Jsou to látky, které svou vazbou na spermie způsobují jejich znehodnocení. Spermicidní látky mají tři hlavní funkce: imobilizují a likvidují spermie, tvoří bariéru pro některé bakterie a viry (probíhají klinické studie s 9-nonoxynolem, který vykazuje in vitro inhibici množení bakterií *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis* a inaktivaci *Treponema pallidum*, dále viru *Herpes simplex* a HIV viru a působí rovněž jako lubrikant (Peřinová, 1997). Spermicidní kontraceptiva jsou vhodná především jako doplňková nebo alternativní kontracepce, ale sama neposkytují dostatečnou kontracepční účinnost. Jsou vhodná v kombinaci s bariérovými metodami. Mají dvě komponenty: vlastní spermicidum (v současné době většinou některý derivát fenoxypolyetoxyetanolu) a vehikulum, které samo o sobě může mít určitý inhibiční účinek na aktivitu spermií. Obvyklé lékové formy spermicidních kontraceptiv jsou krém, pěna a vaginální čípky. Krém a pěna se zavádějí pomocí speciálního aplikátoru, jehož náplň odpovídá jedné dávce spermicida, nebo se krém aplikuje na okraj a vnitřní povrch poševního diafragmatu. Krém, pěna a čípky se instalují hluboko do pochvy bezprostředně (10 minut) před pohlavním stykem. Účinek trvá asi 2 hodiny. Výplach pochvy není žádoucí. Pokud má být proveden z hygienických důvodů, pak nejdříve 6 hodin po styku (<http://www.esence.ic.cz/STR/kontraceptiva.htm>). Pearlův index je 4 (Citterbart et al., 2001).

Antikoncepční houbička

Intravaginální tělísko je cylindrická hubka délky 4,5 cm o obvodu 3,5 cm. Je vyrobena z polyuretanu a obsahuje spermicid nonoxynol-9 (je to tudíž kombinace chemické a bariérové kontracepce). Před zavedením se zvlhčí v čisté vodě a zavádí se před děložní hrdlo. Hubka se při styku komprimuje, což vede k vyplavení spermicidu. Výrobce garantuje 24 h svobodného sexuálního života, extrakci doporučuje nejpozději 30 h po zavedení. Pearlův index tohoto přípravku je 5-8 (Citterbart et al., 2001).

2.2.3. Bariérová kontracepce

Bariérové metody kontracepce nabývají dnes opět na aktuálnosti, protože i přes řadu nevýhod, představují jak pro ženu, tak pro muže současně ochranu před pohlavně přenosnými chorobami.

Prezervativ (kondom)

Kondomy jsou patrně jednou z nejstarších používaných metod antikoncepce. V posledních letech získaly značnou oblibu vzhledem ke svému ochrannému účinku proti infekci HIV, která se stala životu nebezpečnou. V literatuře je potvrzeno selhání méně než 0,4 na sto žen za rok, ale průměr je stanoven 5 - 15. Selhání je prakticky vždy podmíněno nesprávným používáním, někdy i v důsledku vadného kondomu (Seidlová, 1997). Kondom představuje pro sperma mechanickou zábranu, aby nemohlo proniknout do vagíny. Z bariérových metod jsou patrně kondomy s ohledem na antikoncepci nejspolehlivější. Nemají žádná zdravotní rizika a jejich jediným vedlejším účinkem může být alergie, která je vyvolána buď gumou, ze které jsou vyrobeny, nebo použitými spermicidními látkami. Výzkum a vývoj v této oblasti směřuje k výrobě kondomů z látek, které by minimalizovaly výskyt nepříjemných vedlejších účinků (Citterbart et al., 2001).

Poševní pesar (diafragma)

Poševní pesar je latexový prstenec vyztužený plochou kovovou pružinou nebo spirálou o průměru 50 - 105 mm, přes něhož je napjatá gumová membrána. Pesar se zavádí co nejvýše do pochvy, před děložní čípek. Ve správné poloze ho udržuje jeho pevný a pružný okraj. Vzhledem k určitému riziku posunutí diafragmy při pohlavním styku se může spolehlivost této metody zvýšit aplikací spermicidů. Použití diafragmy vyžaduje zácvik lékařem. K vedlejším účinkům patří možná alergie na gumu nebo na použítá spermicida. U žen se po zavedení pesaru častěji vyskytují záněty močového měchýře, než je tomu při jiných formách antikoncepce. Lze to částečně vysvětlit tím, že okraj pesaru tlačí na krček močového měchýře a také proto, že vyvoláním sekrece přitahuje bakterie, které jsou pak v pochvě delší dobu, než tomu bývá obvykle (Szarewská & Guillebaud, 1996; Seidlová, 1997). Pearlův index je při správném používání 4 (Citterbart et al., 2001).

Cervikální klobouček (pesar)

Jde o variantu bariérové ženské kontracepce ve tvaru kloboučku zhotoveného z latexu nebo plastu o průměru 22 - 31 mm. Při nasazení těsně přiléhá na děložní čípek a obemyká jej. Tyto kloboučky jsou vhodné pro ženy, které mají chabou poševní svalovinu a u kterých se proto pesar neudrží ve své poloze nebo které při něm mají záněty močového měchýře (Szarewská & Guillebaud, 1996; Seidlová, 1997). Pearlův index je 8-12 (Citterbart et al., 2001).

Femidom (ženský kondom)

Femidom je ve světě k dostání od roku 1992 s představou, že spojuje výhody kondomu i pesaru. Tvoří ho polyuretanová trubice opatřená na horním konci uzavřeným ohebným a na dolním konci otevřeným prstencem. Ženy ho používají podobně jako pesar a mohou si ho před pohlavním stykem samy zavést (obsahuje vnitřní prsteneček, který se podobá prstenci pesarovému, ačkoliv v tomto případě se nemusí dbát na to, je-li děložní čípek opravdu překryt) (Szarewská & Guillebaud J., 1996; Seidlová, 1997).

Vaginální výplachy

Účinek výplachů po koitu čímkoli je nedostatečný, protože spermie lze prokázat ve vejcovodu již asi za 90 s po ejakulaci (Citterbart et al., 2001).

2.2.4. Nitroděložní kontracepční tělísko (IUD)

Nitroděložní kontracepční tělíska (IUD= intrauterine device) jsou vhodná pro starší ženy, které již rodily. Nedoporučují se pro mladé nullipary, zejména pro nebezpečí zvýšeného výskytu hlubokých pánevních zánětů s následnou neplodností. V současné době se již méně často používají inertní IUD, většinou se doporučují tělíska s příměsí mědi nebo gestagenu. Novější tělíska jsou menších rozměrů a skládají se z plastického nosiče a měděného vlákna. Mohou být zavedena po dobu až 5 let, u žen po 40. roce věku mohou být ponechána do menopauzy (Janků, 2002). Mechanismus účinku IUD se vysvětluje několika způsoby. Pravděpodobně působí inhibici migrace spermií z pochvy do horních částí ženského genitálu, IUD vyvolá zvýšenou hyperperistaltiku vejcovodů, vajíčko se dostane do děložní dutiny v takovém stadiu vývoje, kdy není schopno se implantovat. Lokálně vyvolává místní aseptickou zánětlivou reakci v endometriu, charakterizovanou zejména přítomností plazmocytů, která brání implantaci a vede k fagocytóze spermií. Pearlův index se udává 0,8-3 (Citterbart et al., 2001). K nejzávažnějším nežádoucím účinkům se řadí poranění dělohy, pronikání IUD mimo dutinu děložní, pánevní zánět, hypermenorea, dysmenorea, alergie; po zavedení: bolest a krvácení menšího stupně (doporučuje se aplikovat léčivo ze skupiny inhibitorů syntézy prostaglandinů 1/2 hodiny před inzercí), výjimečně epileptický záchvat, vazovaginální reakce (Janků, 2002).

2.2.5. Hormonální kontracepce

Výzkum hormonální kontracepce, tedy její první klinické zkoušky a zavedení na trh se datuje do padesátých let 20. století, ačkoliv vědecký průkaz zablokování ovulace gestagenem byl publikován již v roce 1937. Vývoj první antikoncepční pilulky v roce 1951 Pincusem, Rockem a Garciou byl následován klinickými zkouškami u žen v Portoriku a na Haiti. Na trh v USA byl první preparát uveden pod názvem Enovid v roce 1956. Tato kontracepce obsahovala 100 µg mestranolu a 10 mg norethynodrelu a byla původně určena k léčbě hormonálních poruch, od roku 1959 pak již jako kontrceptivum. V Evropě se první kontracepční preparát s názvem Anovlar (složení: ethinylestradiol 50 µg + norethisteron acetát 4 mg), objevil v roce 1961. Prvním preparátem v Československu byl v roce 1965 Antigest (100 µg mestranol + methenmanidon acetát 5 mg) (Hrachovec, 2005). Ideální OC by měla mít maximální spolehlivost, bezpečnost, dobrou snášenlivost, příznivé neantikoncepční účinky a minimum nežádoucích účinků. Také by měla být jednoduchá na používání, cenově dostupná a neměla by mít negativní vliv na plodnost po jejím vysazení (Koliba, 2007).

Účinnost kombinované hormonální kontracepce bývá snížena interakcí s léčivými indukujícími aktivitu jaterních enzymů (antiepileptika, antimykotika a antibiotika). Dále může být narušen enterohepatální oběh a absorpce estrogenu (aminopeniciliny, tetracyklin), což se projeví špiněním nebo krvácením z průniku, nebo selháním kontracepčního působení. Při užívání těchto léčiv je důležité v průběhu jejich aplikace a dalších 7 dnů po ukončení jejich podávání aplikovat ještě další antikoncepční opatření (Koliba, 2007).

V USA je průměrný věk první menstruace 12,6 let, pro začátek sexuálního života 17,8 let a průměrný věk pro menopauzu je 51,4 let. Tzn., že plodná a sexuálně aktivní žena, která má dvě děti, stráví obdobím, kdy se snaží otěhotnět a vlastním těhotenstvím pouze tři roky. Z toho bylo vypočteno, že průměrná žena užívá OC okolo 29 let jejího života. V roce 1995 užívaly OC 27% žen ve věku 15-44 let a 45% ve věku 15-30 let. A 85% žen udává, že alespoň jednou během reprodukčního života OC užívaly. V Evropě je toto číslo ještě mnohem vyšší (až 48% žen). A naopak v rozvojových zemích užívá OC 8,5% (Ekvádor) až 22,9% (Maroko) žen. V současné době užívá OC zhruba 100 miliónů žen na celém světě (Davis & Castano, 2004).

V průběhu posledních čtyř desetiletí došlo ke dvěma významným změnám, týkajících se jednak estrogenové, ale také gestagenní složky. V novějších preparátech je jediným zástupcem estrogenů ethinylestradiol (EE) a jeho hladina postupem času výrazně klesla (v současnosti je běžná dávka 20-40 µg, nejnižší používaná dávka je 15 µg EE) (Erkkola, 2007). Nižší dávka tak snižuje rizika daná přítomností estrogenní složky jako např. infarkt myokardu (IM), mrtvici a venózní tromboembolismus (VTE). Na druhou stranu zase nižší dávka estrogenů zvyšuje riziko pro nepravidelné krvácení (Fontenot & Harris, 2008). Druhá změna se týkala gestagenové složky. Snahou bylo najít nové, bezpečné gestageny s co nejnižší androgenní a mineralokortikoidní aktivitou (Erkkola, 2007).

Základní dělení hormonální kontracepce je do tří skupin: kombinovaná (tj. estrogen-gestagenní), gestagenní a postkoitální.

2.2.5.1. Přípravky kombinované hormonální kontracepce lze dělit podle řady kritérií:

- podle způsobu aplikace

- perorálně podávaná kontraceptiva
- antikoncepční náplast
- injekční formy kombinované antikoncepce
- hormonální vaginální pesar

- podle cyklicity

- tradiční způsob užívání je cyklický, a to tak, že hormony se užívají po dobu obvykle 3 týdnů a čtvrtý týden se užívání vynechává a nastává pseudomenstruační krvácení ze spádu. Kombinovaná kontraceptiva je však možno užívat i v dlouhých cyklech (např. tříměsíčních) nebo zcela bez přestávky

- podle fáze

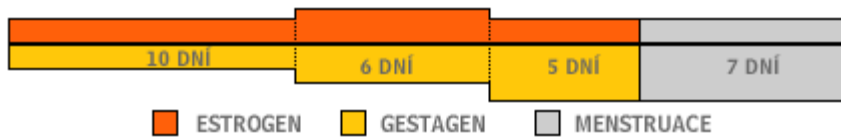
– monofázické, všechny tablety mají stejné složení (monofázické jsou i náplasti a pochopitelně i injekce a vaginální pesary, které se zavádějí jednou za měsíc)



– bifázické (ve druhé polovině cyklu je stejná dávka estrogenu, vyšší dávka gestagenu)



– trifázické (ve druhé třetině cyklu je vyšší – výjimečně stejná – dávka estrogenu a vyšší dávka gestagenu, ve třetí třetině cyklu je opět nižší dávka estrogenu a ještě vyšší dávka gestagenu); tato antikoncepce se nejvíce snaží zachovat pravidelný rytmus menstruace



– kombifázické (ve druhé polovině cyklu je nižší dávka estrogenu a vyšší dávka gestagenu)

– estrofázické (ve třech třetinách cyklu postupně stoupá dávka estrogenu při stejné dávce gestagenu), nejsou v ČR k dispozici

– sekvenční (v první polovině cyklu je pouze estrogen), z praxe byly staženy koncem 60. let

- podle dávky estrogenu

- přípravky s velmi vysokým dávkováním, tj. >50 µg
- přípravky s vysokým dávkováním, tj. 40–50 µg
- přípravky s nízkým dávkováním, tj. 30–35 µg
- přípravky s velmi nízkým dávkováním, tj. 15–20 µg

- podle použitého estrogenu

- mestranol (prohormon, účinný metabolit je ethinylestradiol), přežívá jen několik přípravků, z nichž žádný není v ČR k dispozici
- ethinylestradiol (EE), daleko nejvíce používaný
- mikronizovaný estradiol, otázka budoucnosti, použitelný přípravek nebyl zatím vyvinut (Čepický, 2004)

2.2.5.2. Přípravky gestagenní antikoncepce

Minipilulky

Antikoncepce metodou luteálního doplňování spočívá v každodenním podávání nízké dávky gestagenů (např. norethisteron 0,3 mg – Monogest tbl., nebo lynestrenol 0,5 mg – Exluton tbl.). Malé dávky gestagenu obvykle neblokuje ovulaci, je však tlumena sekrece LH a sekrece endogenního progesteronu. Jejich antikoncepční účinek spočívá v působení na cervikální

hlen, který je po celý cyklus zvýšeně viskózní a brání proniknutí spermií, dále je tlumena motilita vejcovodů, endometrium se nedostatečně transformuje v sekreční fázi a zůstává nízké. U této metody je častější nepravidelné krvácení a hlavně spolehlivost je podstatně menší než u klasických kombinovaných přípravků. Pearlův index 3-10. Vzhledem k těmto vlastnostem si minipilulky nezískaly zvláštní oblibu a hodí se jen ve zvláštních případech, kdy je nevhodné užívat přípravek s estrogenem (např. ženy s migrénou), nebo pro kojící matky (Čepický, 2004).

Injekční progestinová antikoncepce

Potřebu antikoncepční metody, která nevyžaduje každodenní aplikaci hormonů, se snaží řešit metoda injekční aplikace dlouhodobě působících preparátů pohlavních hormonů. Hlavním klinickým problémem je nepravidelné krvácení, zvláště v počátku působení. Preparát se aplikuje jednou za tři měsíce. Novým směrem jsou steroidní implantační preparáty, ze kterých se postupně uvolňuje účinný steroid. Pearlův index je nízký do 1,0. Používá se řada různorodých gestagenů: gestageny s reziduální androgenní aktivitou (norethisteron, lynestrenol –prohormon, účinným metabolitem je norethisteron, levonorgestrel), gestageny s „minimální“ (klinicky nevýznamnou) androgenní aktivitou (desogestrel – prohormon, účinným metabolitem je etonogestrel, gestoden, norgestimát – prohormon, hlavní účinné metabolity jsou norelgestormin a levonorgestrel), gestageny s antiandrogenní aktivitou (cyproteron-acetát, dienogest, chlormadinonacetát) a gestageny s antimineralkortikoidní aktivitou (drospirenon) (Čepický, 2004).

2.2.5.3. Postkoitální antikoncepce

Třebaže máme k dispozici nejrůznější moderní metody kontroly početí, postkoitální antikoncepce (intercese) je nezbytnou nouzovou metodou použitelnou bezprostředně po nechráněném pohlavním styku s rizikem oplodnění. Pokud k nechráněnému styku dojde v období koncepčního optima, tj. ve třech předovulačních dnech a v den ovulace, pohybuje se pravděpodobnost koncepce mezi 15 a 26 %. Postkoitální antikoncepce (PA) je indikována u žen, které měly neočekávaný a nechráněný pohlavní styk a v případech, jako je náhodné selhání jiné antikoncepční metody nebo znásilnění. V individuálních případech se tak zabrání riziku nechtěného těhotenství a psychickým traumatům žen. Moderní metody hormonální PA (morning after pill) jsou založeny na principu zabránění nidace blastocysty, narušení ovoendometriální synchronizace. Metody používané v dřívějších dobách, obvykle výplachy pochvy různými látkami, jsou neúčinné vzhledem k rychlému prostupu spermií cervikálním kanálem (Citterbart et al., 2001). V dnešní době je dosud nejrozšířenější tzv. Yuzpeho metoda. Podává se 100 mg EE a 0,5 mg levonorgestrelu dvakrát po dvanácti hodinách. Časté jsou vedlejší nežádoucí účinky jako nauzea (až u 50 % žen) a zvracení (u 18 % žen). Prakticky

jedinou kontraindikací je tromboembolická nemoc. Obdobnou účinnost mají dvě dávky 0,75 mg levonorgestrelu, rovněž po dvanácti hodinách do 72 hodin po pohlavním styku. Výhodou této metody jsou minimální kontraindikace (přecitlivělost na přípravek) a nižší výskyt nevolnosti (23 %) i zvracení (5 %). Další možností postkoitální antikoncepce jsou déletrvající režimy užívání samotných estrogenů. Lze podávat 15 mg konjugovaných estrogenů dvakrát denně, 5 mg ethinylestradiolu denně, obojí po dobu 5 dnů, nebo 50 mg konjugovaných estrogenů intravenózně denně po dobu dvou dnů. U všech popsaných metod dochází ke krvácení většinou do tří dnů. Stoprocentní účinnost prokázalo několik randomizovaných studií při užití jedné dávky 600 mg antiprogestinu mifepristonu (RU 486). Podle výsledků několika posledních studií se ukazuje, že k inhibici ovulace a implantace je dostatečná dávka 10 mg mifepristonu podaného až do 5 dnů od nechráněného pohlavního styku. Přípravky dostupné na našem trhu, které lze použít k postkoitální antikoncepci jsou např. Postinor, Postinor- 2 (obsahující pouze levonorgestrel), z kombinovaných přípravků (EE a levonorgestrel) to jsou např. Microgynon tbl., Stediril 30 tbl., Minisiston tbl., TriRegol tbl. (tab. 2). Další možnost postkoitální antikoncepce představuje zavedení intrauterinního tělíska do pěti dnů po nechráněném pohlavním styku. Je vhodnou metodou pro ženy, které si přejí touto formou antikoncepce pokračovat, a pro ženy s intervalem od nechráněného pohlavního styku delším než 72 hodin (Fanta, 2002).

Tabulka 2. Příklady hormonálních přípravků dostupných na našem trhu, které lze použít k postkoitální antikoncepci (dle Fanta, 2002)

levonorgestrel	Postinor, Postinor- 2	
kombinované	Microgynon	EE 30 mg, LNG 0,150 mg
	Stediril 30	EE 30 mg, LNG 0,150 mg
	Minisiston	EE 30 mg, LNG 0,125 mg
	TriRegol	EE 30 mg, LNG 0,125 mg
	Triquilar	EE 30 mg, LNG 0,125 mg
	Trinordinol	EE 30 mg, LNG 0,125 mg
	Trisiston	EE 30 mg, LNG 0,125 mg
	Anteovin	EE 50 mg, LNG 0,125 mg

Postinor a Postinor- 2 jsou v ČR registrovány jako vlastní postkoitální kontraceptiva, u ostatních (kromě Anteovinu) se obvykle podávají 2 x 4 tbl.

2.2.6. Imunologická antikoncepce

Antifertilní vakcíny se vývojově zkoumají již řadu let a mohou být zaměřeny buď na hormony, nebo na antigeny gamet. V současnosti jsou známy agonisté hormonů, z nichž anti-hCG je ve fázi testů, a aktivně pokračuje výzkum protilátek proti antigenům spermií (Citterbart et al., 2001).

3. MECHANISMUS ÚČINKU KOMBINOVANÉ HORMONÁLNÍ KONTRACEPCE

Mechanismus účinku kombinovaného podávání estrogenu a gestagenu spočívá v zábraně ovulace a využívá tzv. princip negativní zpětné vazby na hypotalamo-hypofyzární systém. Přirozená produkce pohlavních hormonů ve vaječnicích – 17- β -estradiolu a progesteronu – je řízena centrálně z hypotalamu. Gonadoliberiny (GnRH) produkované v hypotalamu ovlivňují uvolňování gonadotropinů z hypofýzy – FSH a LH. Gonadotropiny vyvolají zvýšenou tvorbu estrogenů a gestagenů ve vaječnicích. Stoupající hladina pohlavních hormonů poté negativní zpětnou vazbou potlačí uvolňování FSH a LH. Při podávání i velice nízkých dávek pohlavních hormonů zvenčí klesá hladina obou gonadotropinů a nedochází tak ke zrání a uvolnění vajíčka z vaječníku a ani k růstu a přípravě děložní sliznice pro přijetí zárodku. Na antikoncepčním účinku se zřejmě podílí i negativní ovlivnění transportu oocyty. Vliv na výdej gonadotropinů pomocí zpětné vazby trvá cca 7–10 dní a není ani tak závislý na celkové hladině, jako spíše na kontinuální, trvalé hodnotě hormonů v krvi. Pro udržení stálé hladiny je nutná pravidelnost v užívání přípravků hormonální kontracepce. OC ovlivňuje také děložní sliznici a tím zabraňuje nidaci vajíčka, zahuštěním cervikálního hleny v děložním hrdle negativně ovlivňuje pronikání spermií do dělohy a také omezuje pohyblivost vejcovodů, která je důležitá pro správnou funkci transportu oplodněného oocyty. Výhodou při užívání OC je také to, že ženy a dívky nemusí trpět obavami a každoměsíčním čekáním, zda se dostaví menstruace, jako tomu je u většiny ostatních antikoncepčních metod. Kromě zábrany početí má užívání hormonální kontracepce ještě celou řadu dalších pozitivních účinků na organismus ženy (Koliba, 2007).

4. OBSAHOVÉ LÁTKY HORMONÁLNÍCH KONTRACEPTIV

Ve všech v současnosti užívaných preparátech OC je estrogenní složkou ethinylestradiol (EE) (obr.2). Má vysokou účinnost po perorálním podání, a to díky ethinylové skupině v pozici C 17, která znemožňuje jeho oxidaci. Prvním metabolickým krokem při jeho degradaci je hydroxylace. EE je dobře absorbován z gastrointestinálního traktu. Díky významnému first-pass efektu (eliminace látky během první pasáže) v játrech a mukóze tenkého střeva je však jeho biologická dostupnost pouze 38–48 %. Podléhá enterohepatální cirkulaci a je vylučován močí ve formě sulfátů a glukuronidů. Jeho výrazný vliv na jaterní metabolismus ve srovnání s přirozenými estrogény je způsoben výrazně pomalejší degradací. Důsledkem jsou vysoké intracelulární hladiny EE v hepatocytu. Maximální sérové koncentrace je dosaženo za 1–2 hodiny. V krvi se EE vyskytuje vázaný především na albumin. Dosažené koncentrace jsou výrazně vyšší při současném podání gestagenu. Příčinou je, že gestageny inhibují aktivitu cytochromu P 450, který se na degradaci EE podílí. Na rozdíl od EE, který je estrogenní složkou OC, je spektrum gestagenů velmi pestré. Pro klinickou praxi jsou důležité vlastnosti gestagenu, přítomnost androgenního či antiandrogenního, event. antimineralokortikoidního přídatného účinku (Koliba, 2007).

Gestageny rozdělujeme do tří základních generací. Ty vznikaly postupně s vývojem jednotlivých gestagenů. První generace se objevila v šedesátých letech a obsahovala deriváty norethindronu- norethindron, norethindron acetát, ethinodiol diacetát, norethynodrel a lynestrenol. Druhá generace je typická pro sedmdesátá léta, zahrnuje norgestrel a levonogestrel. A třetí generace je prodávána v Evropě od osmdesátých let a v USA až od let devadesátých. Zahrnuje desogestrel, gestoden a norgestimát. Z nejnovějších gestagenů se na trhu objevil cyproteron-acetát a drospirenon. Gestageny mohou být také kategorizovány podle stupně androgenicity. Androgenicita je určována jednak podle afinity k androgennímu receptoru, ale také schopností zvýšit hladinu cirkulujícího globulinu vázajícího sexuální hormonu (sex hormon-binding globulin = SHBG), čímž se snižuje hladina volného androgenu. Novější generace gestagenů byla zavedena ve snaze snížit co nejvíce androgenicitu, zlepšit stabilizaci endometria, zlepšit poměr HDL k celkovému cholesterolu a upravit účinek gestagenů na metabolismus sacharidů (Ornstein & Fisher, 2006). V současnosti jsou nejčastější gestagenní komponentou jednotlivých preparátů cyproteron-acetát, levonogestrel, desogestrol, gestogen, norgestimát, dienogest a drospirenon (tab. 3).

Tabulka 3. Přehled dostupných ženských pohlavních hormonů (dle Lincová et al., 2007)

ESTROGENY:	
přirozené	
	-estradiol
	-estron
	-estriol
polosyntetické	
	-estradiol dipropionát
	-estradiol benzoát
	-estradiol valerát
syntetické	
	-ethinylestradiol
	-mestranol
GESTAGENY:	
přirozené	
	-progesteron
deriváty progesteronu	
	-hydroxyprogesteron kaproát
	-hydroxyprogesteron acetát
	-megestrol acetát
	-dydrogesteron
	-chlormadinon acetát
progestiny odvozené od 19-nortestosteronu	
	-norethisteron
	-lynestrenol
	-gonany
	-norgestrel
	-levonorgestrel
	-desogestrel, etonogestrel
	-gestoden
	-norgestimát, norelgestromin
atypické progestiny	
	-tibolon
	-cyproteron acetát
	-dienogest
	-drospirenon
	-gestrinon
	-danazol

Cyproteron-acetát (CPA) je odvozený od 17α -hydroxyprogesteronu (obr. 3). CPA má ze všech gestagenů nejsilnější antiandrogenní efekt. Tomuto efektu odpovídá výrazný inhibiční účinek na funkci mazových žláz. Kromě antiandrogenního účinku má CPA prokázaný účinek gestagení. Dobře se vstřebává z trávicího traktu, jeho biologická dostupnost je téměř 100%. Minimálně se váže na SHBG, většina účinné látky je v plazmě vázána na albumin. CPA v kombinovaném přípravku nesnižuje estrogenu indukovanou koncentraci SHBG.

Levonorgestrel (LNG) je prvním zástupcem gonanů (obr. 3). Nepodléhá first-pass efektu a jeho biologická dostupnost je téměř 100 %. Jeho metabolity jsou jen velmi málo účinné. Eliminační poločas se pohybuje okolo 15 hodin. Maximální sérové koncentrace je dosaženo po perorálním podání za 1–2 hodiny. V séru se vyskytuje asi z 50 % vázaný na SHBG, ze 47 % na albumin, volná frakce činí asi 2,5 %. LNG a LNG- 17β -acetát vykazuje poměrně vysokou afinitu k mineralokortikoidnímu receptoru.

Desogestrel (DSG) je proléčivem (obr. 3). Samotná látka nemá afinitu k progesteronovému receptoru ani k SHBG. Metabolizuje se v mukóze tenkého střeva a v játrech. Aktivním metabolitem je 3-ketodesogestrel (3-KDG), jehož biologická dostupnost je asi 75 %. Ve srovnání s dalšími gestageny se 3-KDG váže z větší části na albumin (65 %), z menší části na SHBG. Relativní vazebná afinita k progesteronovému receptoru je ve srovnání s GSD a LNG nejvyšší, afinita k androgennímu receptoru je stejná jako u gestodenu. Maximální sérové koncentrace je dosaženo dříve po přímém podání 3-KDG, z hlediska biologického účinku je však výhodnější využití jeho proléčiva.

Gestoden (GSD) je neúčinnějším gestagenem ze skupiny gonanů (obr. 3). Dávka nutná k inhibici ovulace stejně jako k transformaci endometria je nejnižší. Důvodem vysoké účinnosti jsou vyšší dosažené koncentrace v séru a silnější vazba k sérovým proteinům. GSD nepodléhá first-pass efektu v játrech a jeho metabolity jsou velmi málo účinné nebo zcela neúčinné. Je tedy na rozdíl od norgestimátu a desogestrelu vlastní aktivní látkou. Kompletně se absorbuje a jeho biologická dostupnost je téměř 100 %. Jeho hladiny stejně jako u ostatních gestagenů podléhají výrazným inter- a intraindividuálním rozdílům. Ze všech gonanů má GSD nejsilnější afinitu k mineralokortikoidnímu a v menší míře i ke glukokortikoidnímu receptoru. Je nejsilnějším inhibitorem enzymů obsahujících cytochrom P 450, které se účastní metabolismu steroidů. Hlavními metabolickými cestami je redukce v poloze 4 a hydroxylace v pozici C1, C6 a C11. Méně jak 1 % látky se vylučuje močí v nezměněné formě. Preparáty obsahující GSD zvyšují hladiny triglyceridů ve větší míře než preparáty s desogestrem a norgestimátem.

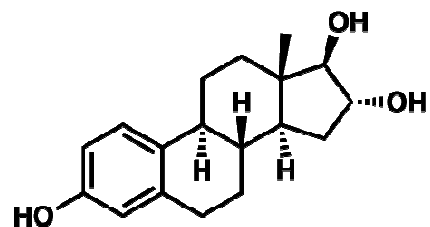
Norgestimát (NGM) je velmi rychle metabolizován sliznicí žaludku, tenkého střeva a mikrozomálním aparátem v játrech (obr. 3). Na účincích norgestimátu se podílí vedle vlastní mateřské látky z větší části i řada dalších, hormonálně aktivních metabolitů. Údaje o poměru jednotlivých metabolitů se v literatuře značně liší. Afinita NGM a jeho hlavního metabolitu LNG 3-oximu k progesteronovému receptoru je výrazně nižší než afinita LNG a LNG- 17β -acetátu. NGM se prakticky neváže na glukokortikoidní a mineralokortikoidní receptory, vykazuje LNG a LNG- 17β -acetát poměrně vysokou afinitu k mineralokortikoidnímu receptoru.

Dienogest (DNG) je stejně jako GSD vlastní aktivní látkou (obr. 3). Jeho metabolity jsou prakticky neúčinné, i když *in vitro* vykazují nízkou afinitu k receptoru progesteronovému, estrogenímu, ale i androgenímu. Dobře se absorbuje z trávicího traktu a jeho biologická dostupnost je 95 %. Maximální koncentrace v krvi je dosažena za 1 hodinu. Eliminační poločas se pohybuje okolo 9 hodin. Po opakovaném perorálním podání dochází pouze k jeho nepatrné kumulaci v séru. Důvodem je především jeho minimální vazebná afinita k SHBG a globulinu vázajícího kortikosteroidy (corticosteroid-binding globulin = CBG). Afinita k progesteronovému receptoru je poměrně nízká a dávka inhibující ovulaci je ve srovnání s jinými gonany výrazně vyšší. Významnou vlastností preparátů s DNG jsou udávané slabé antiandrogenní účinky.

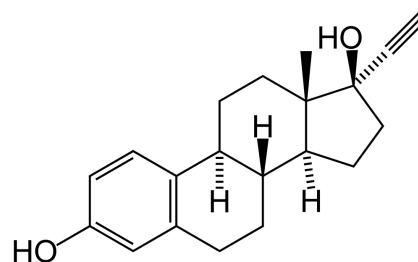
Drospirenon je teprve nedávno syntetizovaný gestagen, který se svými vlastnostmi, na rozdíl od gestagenů syntetizovaných dříve (medroxyprogesteron acetátu, levonorgestrelu), podstatně více blíží přirozenému progesteronu (obr. 3). Drospirenon vykazuje kromě antiandrogenního účinku specificky také parciální antimineralkortikoidní účinek – PARA účinek (progestin s antagonistickou aktivitou vůči receptorům pro aldosteron). Kombinace těchto dvou účinků poskytuje příznivější profil kardiovaskulární bezpečnosti. V závislosti na dávce kombinace obsahující drospirenon mírně snižovaly hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku ve srovnání s placebem. Drospirenon je derivátem 17 α -spironolaktonu, přičemž u zvířat i u člověka vykazuje agonistickou aktivitu na progesteronových receptorech, inhibiční aktivitu na receptorech pro aldosteron či testosteron a klinicky zanedbatelnou aktivitu na estrogenových či glukokortikoidních receptorech. Jemu vlastní antiandrogenní a antimineralkortikoidní působení tak může představovat aditivní a zároveň velice pozitivní přínos ve smyslu ovlivnění lipidového spektra či snížení krevního tlaku. Příznivý účinek je možné očekávat i u pacientek s *acne vulgaris* či u žen trpících hirsutizmem. Po perorálním podání se drospirenon velice rychle a téměř kompletně absorbuje. Maximálních koncentrací, tj. 37 ng/ml, je po jednorázové aplikaci dosaženo přibližně za 1–2 hodiny. Biologická dostupnost je udávána v intervalu 76–85 %, přičemž její hodnota není prakticky ovlivněna současným příjmem potravy. Drospirenon je v organizmu prakticky kompletně biotransformován. K jeho nejdůležitějším metabolitům přitom patří jeho kyselá forma, vzniklá otevřením laktonového kruhu, α -4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfát. Oba metabolity vznikají bez zapojení cytochromu P-450. Toto je významný příznivý fakt s ohledem na možné lékové interakce.

Jednotlivé antikoncepční přípravky a přípravky pro hormonální substituční terapii se liší především v použité gestagenové složce, a od ní se také odvozují rozdíly v profilu nežádoucích účinků. Více vyjádřená proandrogenní složka má za důsledek nepříznivé účinky na lipidové spektrum až případný nárůst kardiovaskulárního rizika, dále potom akné a hirsutismus. Mineralokortikoidní aktivita způsobuje zase retenci sodíku a vody a následný vzestup tělesné hmotnosti. Na druhé straně antiandrogenní a antialdosteronové účinky ovlivňují příznivě kardiovaskulární funkce (Koliba, 2007).

Obrázek 2. Chemická struktura estrogenů

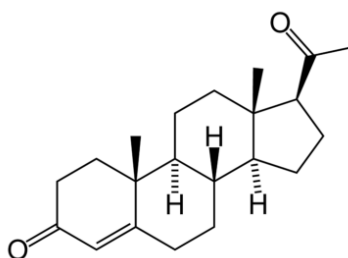


estradiol

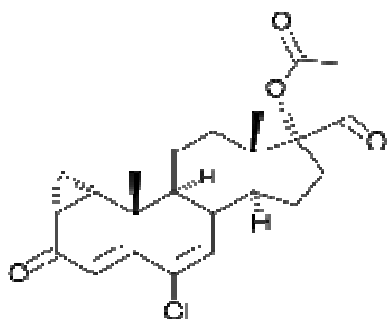


ethinylestradiol

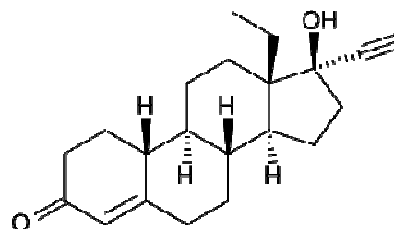
Obrázek 3. Chemická struktura gestagenů



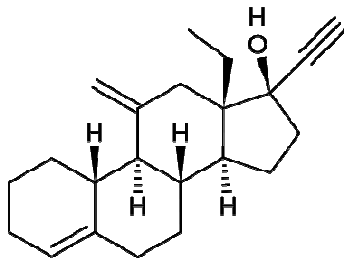
progesteron



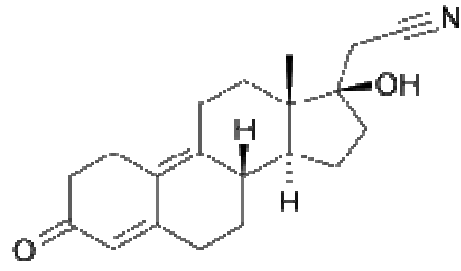
cyproteron-acetát



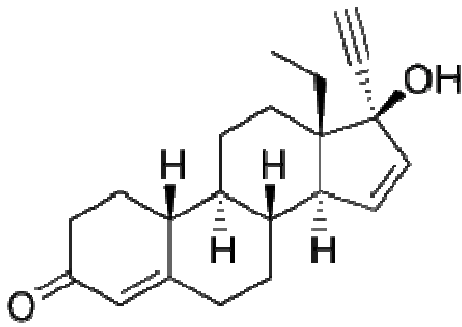
levonorgestrel



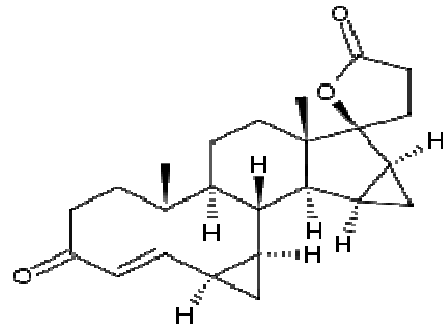
desogestrel



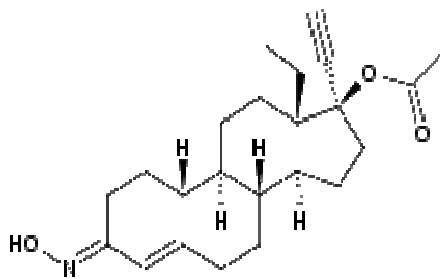
dienogest



gestoden



drospirenon



norgestimát

5. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY OC

O riziku, které vyplývá z užívání OC, se napsalo velice mnoho, bohužel ne vždy pravdivého. Mnoho žen přestane OC užívat i přesto, že si nepřejí otěhotnět, důvodem ukončení užívání bývají nejčastěji nežádoucí účinky. Bylo prokázáno, že pouze jedna polovina až dvě třetiny žen, které začaly užívat OC, je užívají ještě po jednom roce. K největšímu úbytku dochází během prvních 3-6 měsíců. V září 1998 byly uveřejněny výsledky studie provedené v Severní Karolině (USA), která se na souboru 1 657 žen snažila zjistit, proč některé ženy užívání kontraceptiv přerušují. Uvedená studie při hodnocení stavu 6 měsíců po předepsání kontraceptiva došla k číslu 68% („nové uživatelky“), resp. 84% („staré uživatelky“, které v začátku studie pouze přešly na jiný typ přípravku). Z těch, které se rozhodly užívání ukončit, to 46% učinilo pro vedlejší účinky, 23% ztratilo důvod (přerušování sexuálního vztahu, otěhotnění), 6% považovalo pravidelné užívání za obtížné, 5% začalo mít obavu z dlouhodobého užívání hormonů, 3% uvedlo, že přípravky jsou pro ně příliš drahé, 9% ukončení kontracepce doporučil jejich gynekolog. Jako vedlejší účinky byly nejčastěji udávány: nepravidelné krvácení (12%), nauzea (7%), váhový přírůstek (5%), změny nálady (5%), pocit napětí v prsech (4%), bolesti hlavy 4% aj. (Rosenberg & Waugh, 1998) (tab. 4).

Častější nežádoucí účinky OC mají charakter diskomfortu bez dlouhodobého ohrožení zdraví ženy. Patří sem bolesti hlavy, napětí v prsou, zvětšení prsou, nervozita, podrážděnost a zvýšení hmotnosti. Za nejčastější mechanismus jejich vzniku je považována retence tekutin. Mezi vzácné komplikace jsou někdy řazeny migrény, změny libida, změny nálady, emoční labilita, zvracení a nesnášenlivost kontaktních čoček (Fait, 2006).

K vážnějším nežádoucím účinkům OC (tab. 5) patří především ovlivnění kardiovaskulárního systému. Výskyt kardiovaskulárních onemocnění (KVO) se týká především starších žen a souvisí s menopauzálním přechodem. V tomto období dochází k depleci estradiolu a naopak se zvyšuje hladina androgenů, což podporuje stabilitu destiček a tvorbu sraženin. Mnoho randomizovaných klinických studií potvrdilo, že estrogen a progestin, užívané v kontraceptivech a také v hormonální substituční terapii (HRT) nevykazují ochranný účinek na kardiovaskulární systém a mohou zvyšovat riziko koronárního srdečního onemocnění u zdravých žen. Z kardiovaskulárních onemocnění se nejčastěji jako nežádoucí účinek OC udává infarkt myokardu (IM), venózní tromboembolismus (VTE) a cerebrovaskulární mrtvice. World Health Organization (WHO) podpořila kontrolní studie, provedené během devadesátých let, zabývající se rizikem KVO ve vztahu s užíváním OC a jejich interakcí s kouřením, obezitou a jinými rizikovými faktory. Tyto studie odhalily zvýšené riziko IM při užívání OC, které obsahovaly vyšší dávky estrogenů než OC užívaná dnes, která jsou nízkodávková. Pro zabránění rozvoji KVO je důležité se vyhnout dobře známým rizikovým faktorům KVO, kam patří např. narůstající věk, kouření, obezita, rodinná predispozice vysokého cholesterolu, hypertenze a srdeční onemocnění. U těchto faktorů není užívání OC doporučováno (Syed et al., 2008). Přehled udávaných nežádoucích účinků

shrnuje tabulka 4. Část těchto nežádoucích účinků je možno přičítat účinkům estrogenní složky OC, část je přičítána složce gestagenní (tab. 6).

Tabulka 4. Důvody přerušení užívání OC (dle Rosenberg & Waugh, 1998)

Nežádoucí účinek	Četnost
Nepravidelné krvácení	12 %
Nevolnost	7 %
Hmotnostní přírůstek	5 %
Změny nálady	5 %
Napětí v prsou	4 %
Bolesti hlavy	4 %
Doporučení lékaře	9 %
Snaha o graviditu	13 %
Ukončení vztahu s partnerem	10 %
NÚ Související s metodou	Četnost
Složitě užívání	6 %
Obavy z hormonů	5 %
Finanční důvody	3 %
Jiné, nespecifikované	17 %

Tabulka 5. Varující znamení pro ukončení užívání OC (dle Ornstein & Fisher, 2006)

Symptom	Možný problém
Prudká abdominální bolest	Pánevní nebo jaterní trombóza Nádor jater Onemocnění žlučníku Pankreatitida
Bolest na hrudníku nebo krátký dech bez námahy	Pulmonární embolismus
Prudká bolest hlavy	Mrtvice Migréna Hypertenze
Oční problémy (např. rozmazané vidění, záblesky světla, slepota)	Mrtvice Migréna
Prudká bolest dolních končetin	Hluboká venózní trombóza Tromboflebitida

Tabulka 6. Nežádoucí účinky OC způsobené jednotlivými hormony (dle Ornstein & Fisher, 2006)

NÚ způsobené gestagenem	NÚ způsobené estrogenem
Nárůst chuti k jídlu/hmotnostní přírůstek	Nevolnost a zvracení
Změny nálady/deprese	Zvětšení prsou
Snížení libida/redukce vaginální sekrece	Změna váhy/retence tekutin
Únava	Vaskulární migrenózní bolesti hlavy
Akné, mastná pleť, hirsutismus	Bělavý výtok z pochvy
Alopecie	Nadměrné tvoření pigmentu v obličeji
Napětí v prsou	Rozšíření kapilár
Tromboembolismus (třetí generace OC)	Tromboflebitida/tromboembolismus
Snížená/nepravidelná menstruace	
Změna v metabolismu lipidů/karbohydrátů	
Svědění	

5.1. Nepravidelné krvácení

Na začátku užívání OC se často objevuje nepravidelné krvácení a špinění. Protože estrogeny stabilizují endometrium, pacientky, které užívají OC s nižší dávkou estrogenů, mají vyšší pravděpodobnost, že se setkají s těmito nežádoucími účinky, než pacientky užívající OC s vyšší dávkou. Krvácení, které pokračuje i po delším užívání OC je nejčastěji způsobeno zapomenutím užití tablety, nebo nepravidelným užíváním. Avšak v tomto případě je nutno vyloučit možnost pohlavního onemocnění. I gestageny mohou ovlivňovat krvácení, proto jednou z možností vyřešení tohoto problému bývá změna v dávce nebo typu gestagenu. Také výměna jednofázových pilulek za třífázové může pomoci. Některé pacientky při užívání OC trpí amenoreou (vynechání menstruačního cyklu), objevuje se především při dlouhodobém užívání 20 µg estrogenů. Po vyloučení možnosti těhotenství, se doporučuje podávat vyšší dávky estrogenů nebo jejich krátkodobé podávání (Ornstein & Fisher, 2006).

5.2. Libido

Sexualita a kontracepce jsou velmi těsně spojeny. Ženy začínají se sexuálním životem již v období, kdy si většinou ještě nepřejí otěhotnět (průměrný věk žen, které začínají se sexuální aktivitou v USA je 17,8 let) (Abma et al., 1997). A právě zde, díky vysoké spolehlivosti, pomáhají OC zbavit se strachu z nechtěného těhotenství. Několik autorů se

zabývalo tématem, jak ovlivňuje strach z těhotenství sexuální aktivitu žen. V jedné z nejnovějších studií provedené Grahamem et al. (2004) bylo potvrzeno, že strach z otěhotnění snižuje sexuální touhu žen. Vztahem OC a ovlivnění libida se zabývalo mnoho studií. 30 z těchto studií bylo zhodnoceno na Columbijské univerzitě (Davis et al., 2004). U retrospektivních nekontrolovaných studií (n= 17) bylo zjištěno, že u mnoha žen došlo během užívání OC ke zvýšení libida. U nekontrolovaných prospektivních studií (n= 4) ženy udávaly, že došlo pouze k nepatrnému ovlivnění jejich libida během užívání OC. Nehomogenní výsledky byly zaznamenány u prospektivních a průřezových kontrolovaných studií (n= 4). Zde ženy, užívající OC uvedly, jak snížení, tak i zvýšení jejich libida v porovnání se ženami, které OC neužívaly. Nakonec byly také prozkoumány randomizované, placebem kontrolované studie (n= 5). Zde u nejnovějších, řádně vedených studií bylo zjištěno snížení libida u uživatelk OC v porovnání s uživatelkami placebo. Celkově tedy ženy uvádějí jak pozitivní, negativní, ale také nulový vliv na jejich libido během užívání OC (Ornstein & Fisher, 2006). Bylo navrženo několik teorií, které mohou vysvětlit negativní vliv OC na libido. Někteří autoři poukazují na to, že estrogeny a androgeny v OC mohou zvyšovat libido, zatímco progesteron obsažený v preparátech libido snižuje (Gambrell et al., 1976). Jiní autoři říkají, že ženy užívající OC se zajímají méně o sex z toho důvodu, že nepociťují svou plodnost, chybí jim riziko otěhotnění. Dalším možným vysvětlením může být to, že dochází u žen k negativním změnám nálady a tak je nepřímě ovlivněna jejich sexuální touha (Davis & Castano, 2004).

5.3. Deprese

Někdy se udává, že podávání OC může vyvolat depresi. To však jen zcela výjimečně souvisí s přímým účinkem hormonů na mozek. Stane-li se to, pomůže obvykle výměna preparátu za jiný, s jiným poměrem obou hormonů, nebo přidáním vitamínu B6. Většina depresí souvisí se změnou životního stylu, kterou používání spolehlivé antikoncepce často přináší a která, ač se to na první pohled nezdá, nemusí být vnímána vždycky jenom pozitivně (Čepický, 1993). Segeblad et al. (2008) provedl studii, která zahrnovala 30 žen neudávajících změnu v náladě po užívání OC (skupina 1), 28 žen, u kterých došlo k ovlivnění nálady (skupina 2), 33 žen, které přestaly užívat OC právě z důvodu ovlivnění nálady (skupina 3) a 27 žen, které přerušily užívání kvůli jiným nežádoucím účinkům (skupina 4) (tab. 7).

Výsledky ukázaly, že ženy, které přestaly užívat OC kvůli ovlivnění jejich nálady, měly signifikantně vyšší riziko spontánního potratu, než jiné skupiny žen (tab. 7).

Tabulka 7. Sociodemografické a klinické rozdílnosti u zkoumaných skupin žen (dle Segebladh et al., 2008)

	Skupina 1 (n=30)	Skupina 2 (n=28)	Skupina 3 (n=27)	Skupina 4 (n=33)
Věk žen	24.6±2.1	24.8±2.7	26.0±3.9	25.2±2.9
Parita, počet dětí	0	1 (3.6%)	2 (7.4%)	3 (9.1%)
Legální potraty, n	0	1 (3.6%)	2 (7.4%)	7 (21.2%)
BMI (kg/m ²)	21.6±2.1	21.1±2.2	22.9±3.2	21.7±3.8
Stálý partner, n	20 (66.7%)	21 (75.0%)	14 (51.9%)	24 (71.7%)
Studentky, n	27 (90.0%)	21 (75.0%)	18 (66.7%)	30 (90.9%)
Užívání alkoholu průměrně g/týden (rozmezí)	50.0 (0-172)	25.0 (0-115)	37.5 (0-238)	35 (0-172)
Kuřačky, n	3 (10.0%)	1 (3.6%)	2 (7.4%)	3 (9.1%)

Ačkoliv většina žen nezaznamená žádnou změnu nálady, i přesto kvůli podráždění, náladovosti a depresivním příznakům dochází k nejčastějšímu ukončení léčby. 7% žen užívajících OC udává zvýšenou úzkostlivost a 10% žen zvýšenou depresivní náladu, proto 14-21% žen z těchto důvodů ukončí užívání OC (tab. 8). Ale není prokázáno, že všechny tyto nežádoucí účinky souvisí právě jen s užíváním hormonů. Důležitou roli zde hrají změny v charakterových vlastnostech, změny ve schopnosti navázat mezilidské vztahy a obměna socioekonomických faktorů (Segebladh et al., 2008).

U žen pokračujících v užívání OC i přes výskyt nežádoucích účinků na náladu a u žen, které kvůli nežádoucím účinkům přestaly užívat OC, byly zaznamenány podobné počty výskytu některých psychických poruch. Ženami udávaný premenstruační syndrom byl pozorován podobně jak u druhé tak i u třetí skupiny v porovnání s jejich kontrolní skupinou (tab. 9) (Segebladh et al., 2008).

Tabulka 8. Porovnání různých depresivních poruch a různých pocitů úzkosti u žen užívajících OC (dle Segebladh et al., 2008)

	Skupina 1 (n=30)	Skupina 2 (n=28)	Skupina 3 (n=27)	Skupina 4 (n=33)
Jakákoliv psychiatrická diagnóza	3 (10.0%)	8 (28.6%)	2 (7.4%)	11 (33.3%)
Jakákoliv porucha nálady	0	4 (14.3%)	0	7 (21.2%)
Výrazná deprese	0	1 (3.6%)	0	2 (6.1%)
Menší deprese	0	3 (10.7%)	0	5 (15.2%)
Jakýkoliv pocit úzkosti	2 (6.7%)	6 (21.4%)	2 (7.4%)	5 (15.2%)
Obscesivně-kompulzivní porucha	0	1 (3.6%)	1 (3.7%)	2 (6.1%)
Generalizovaná porucha	1 (3.3%)	3 (10.7%)	0	2 (6.1%)
Panický strach	0	1 (3.6%)	0	1 (3.0%)
Sociální fóbie	1 (3.3%)	2 (7.1%)	1 (3.7%)	3 (9.1%)
Jiné psychiatrické poruchy				
Chorobná chuť k jídlu	1 (3.3%)			

(Některé ženy měly i více diagnóz)

Tabulka 9. Premenstruační syndrom (PMS) popsany zkoumanými ženami (dle Segebladh et al., 2008)

	Skupina 1 (n=30)	Skupina 2 (n=28)	Skupina 3 (n=27)	Skupina 4 (n=33)
PMS	10 (33.3%)	18 (64.3%)	13 (48.1%)	27 (81.8%)
Délka trvání PMS v letech	4 (0-8)	5 (0-15)	7 (0-11)	6 (0-14)
Léčba PMS	0	1 (5.6%)	0	3 (11.1%)

Oinonen et al. (2002) hodnotili data studií nacházejících se v databázích Medline a PsycLIT. Autoři zahrnuli většinu studií, které se zabývaly uživatelkami OC v porovnání s neuživatelkami a jejich vztahem ke změnám nálady. Jednotlivé studie rozdělili do několika skupin, aby výsledky byly co nejpřesnější. V porovnání s neuživatelkami, ženy užívající OC jsou během menstruační fáze méně negativně naladěny a mají menší kolísavost nálady po menstruačním cyklu. U většiny žen, u kterých se změny nálad objevily, byl zaznamenán jeden z následujících bodů: změny nálad během těhotenství, rodinná historie výskytu změny nálad v závislosti s užíváním OC, poporodní období a věk ženy. Také bylo zjištěno, že změny nálady závisí na typu estrogenu a gestagenu obsaženého v přípravku, a na poměru hormonů a délce užívání OC. Nízký poměr progesteronu k estrogeneru je spojován s častějšími negativními náladami u žen s historií premenstruačního syndromu, naopak vyšší poměr progesteronu k estrogeneru je spojován s častější negativní náladou u žen bez této historie. Monofázické přípravky mají větší stabilizující účinek na náladu než přípravy třífázické (Oinonen & Mazmanian, 2002). Joffe H. et al. (2003) se zabývali vlivem OC na premenstruační syndrom (PMS). Z 658 žen, které užívaly OC, 16,3% žen uvedlo zhoršení premenstruační nálady, 12,3% těchto žen uvedlo zlepšení nálady a u 71,4% nedošlo ani ke zlepšení, ani k zhoršení nálady.

5.4. Obezita

Průzkum provedený ve Velké Británii odhalil, že 73% tázaných žen si myslí, že užívání OC má vliv na jejich hmotnost (Burkman et al., 2003). Jiná měření ve Spojených Státech ukázala, že zde si to myslí 42% žen (Wimberly et al., 2002). Překvapivé byly i výsledky u pracovníků ve zdravotnictví. Byly tážány ženy ve věku 18- 44 let, které pracovaly jako porodnice, gynekoložky nebo praktické sestry- výsledky ukázaly, že více než polovina zdravotnických vzdělaných pracovníků si myslí, že jedním z nežádoucích účinků OC je přírůstek na váze. A právě obava z možné obezity odrazuje mnoho žen od užívání OC (Burkman et al., 2003). Studie provedená u mladistvých žen prokázala, že OC nezvyšují hmotnost. Je velmi důležité si uvědomit, že u žen v pubertě dochází ke změnám stavby těla a přírůstek na váze bývá způsoben správným vývojem ženského těla (Ornstein & Fisher, 2006). Jedna ze studií, zabývajících se ženami po pubertě zkoumala 64 žen ve věku 20-35 let. 44 z těchto žen užívaly orální a injekční formu kontraceptiv (IC) různě dlouhou dobu (1,5- 6 let) a jejich výsledky byly porovnávány s 20 ti ženami, které OC neužívaly a sloužily jako kontrola. U každé ženy byla změřena její výška a váha bez bot a vypočítán index tělesné hmotnosti (BMI). Výsledky odhalily jen velmi malý rozdíl na váze u žen užívajících OC ($23,1 \pm 3,2$), IC ($22,9 \pm 4,7$) a u kontrol ($24,2 \pm 4,0$) (tab. 10). Největší tendenci k tloušťnutí v této studii měly ženy, které byly vdané více než deset let a užívaly OC déle než tři roky (Syed et al., 2008).

Tabulka 10. Porovnání hodnot BMI u uživatelky OC, injekční formy a u ne uživatelky (dle Syed et al., 2008)

	Kontroly (20)		Uživatelky kontraceptiv (44)			
			OC (22)		IC (22)	
Skupina	A-1 (10)	A-2 (10)	B-1 (16)	B-2 (6)	C-1 (16)	C-2 (6)
Průměrný věk	32.6	28.4	28.38	33.17	29.62	31.33
Průměrné BMI	21.14	27.34	21.52	27.2	20.75	28.7

A1, B1, C1: ženy s normální váhou

A2, B2, C2: ženy s nadváhou

Data z placebem kontrolovaných studií ukazují, že užívání OC nemůže dramaticky způsobit změnu na váze. Autoři prozkoumali materiály zabývající se tímto tématem, a závěrem této systematické review bylo, že ačkoliv velké změny váhy v souvislosti s užíváním OC jsou nepravděpodobné, přesto nebyla provedena studie, která by to mohla stoprocentně potvrdit. Je potřeba mnohem více studií, které by se zabývaly nadváhou a obezitou ve vztahu k užívání OC (Davis & Castano, 2004).

5.5. Nevolnost a zvracení

Nauzea je jeden z dalších nežádoucích účinků způsobený estrogenní složkou v přípravku, který se objevuje po několika proběhnutých cyklech. U těchto pacientek, které trpí nevolností, se doporučuje užívat OC na večer a nikdy je neužívat na lačný žaludek (Ornstein & Fisher, 2006).

5.6. Bolest hlavy a napětí v prsou

Bolest hlavy a pocit napětí v prsou jsou také způsobeny estrogeny a postupem času užívání OC tyto příznaky většinou odezní (Ornstein & Fisher, 2006).

5.7. Vulvodynie

4 z 5 studií poukazují na souvislost mezi užíváním OC a rozvojem zánětu vulvy (Bazin et al., 1994; Sjöberg et al., 1997; Bouchard et al., 2002; Berglund et al., 2002; Arnold et al., 2007). Nicméně všechny tyto studie byly studie typu clinic-based populations, což znamená, že případy byly vybírány ze skupin žen, které trpěly vulvodynií (bolestí pohlavních orgánů). Klinické studie typu případ-kontrola (case-control study) potvrdily, že ženy vyhledávající častěji pomoc s tímto problémem jsou ženy užívající OC. Z tohoto důvodu se studie provedená Harlowem et al. (2008) nezabývala jen ženami, které byly selektivně vybírány, ale provedli population-based case-control studii. Bylo zkoumáno 117 žen pociťujících bolest vulvy shodující se s klinickými kritérii pro vulvodynii. Výsledkem bylo, že užívání OC zvyšuje riziko vulvodynie o 30% (95% CI, 0.7-2.3) a toto riziko je vyšší u žen, které začaly užívat OC před 18. rokem života (OR 2.5, 95% CI 1.1-5.8) (tab. 11).

Tabulka 11. Vztah k užívání OC u žen trpících vulvodynií a u kontrol (dle Harlow et al., 2008)

	Všechny případy		
	Případy (n= 242) (%)	Kontroly (n=242) (%)	Přízpůsobený OR (95% CI)
Užívání OC:			
neužívání OC před objevením bolesti	45.4	51.6	1.0
užívání před objevením bolesti	54.6	48.4	1.4 (0.9-2.2)
především pro kontracepci	45.0	42.2	1.3 (0.8-2.1)
především pro regulaci menstruace	9.6	6.2	2.3 (1.0-5.2)
Věk prvního užití (v letech):			
>21	14.5	14.0	1.1 (0.5-2.3)
18-20	22.7	24.0	1.0 (0.6-1.8)
<17	17.4	10.3	2.5 (1.2-5.0)
Délka užívání:			
<2	22.3	19.8	1.4 (0.8-2.5)
3-6	15.7	16.5	1.1 (0.6-2.1)
>6	16.5	12.0	1.9 (0.9-3.9)

Předchozí hodnocení mělo podobné výsledky jako studie provedené u vybraných žen. Ze všech 242 případů uvedlo 55% užívání OC ještě před objevením prvních symptomů. U skupiny kontrol z 242 žen uvedlo 48% užívání OC před objevením bolesti vulvy. U všech případů a kontrol byl pozorován signifikantní vztah u žen, které začaly užívat OC ještě před osmnáctým rokem (OR 2.5, 95% CI 1.2-5.0) (tab. 11). S ohledem na užívání OC, 65% clinic-based případů užívalo OC před rozvojem prvních symptomů. Z population-based případů to bylo pouze 45%. Po přizpůsobení věku, rase, náboženskému vyznání, vzdělání, věku prvního sexuálního styku a bolesti způsobené prvním užitím tampónu, data ze studie provedené Harlowem naznačují, že u clinic-based případů bylo dvakrát pravděpodobnější užívání OC než u population-based případů, ovšem tato souvislost nebyla statisticky významná (tab. 12) (Harlow et al., 2008).

Tabulka 12. Souvislost mezi užíváním OC a vulvodynie u dvou různě provedených studií (dle Harlow et al., 2008)

	Population-based (n=56) (%)	Clinic-based (n=65) (%)	Přizpůsobený OR (95% CI)
Užívání OC:			
neužívání OC před objevením bolesti	55.4	35.4	1.0
užívání OC před objevením bolesti	44.6	64.6	2.1 (0.8-5.7)
primárně pro kontraci	35.7	47.7	1.9 (0.7-5.4)
primárně pro regulaci menstruace	8.9	16.9	2.8 (0.7-11.8)
Věk prvního užití (roky)			
>21	12.5	15.4	2.8 (0.6-13.1)
18-20	25.0	24.6	1.1 (0.3-3.8)
<17	7.1	24.6	3.6 (0.9-14.9)
Délka užívání (v letech)			
<2	25.0	20.0	0.8 (0.2-2.6)
3-6	10.7	20.0	3.2 (0.8-13.3)
>6	8.9	24.6	7.7 (1.7-33.9)

5.8. Mykóza zevních rodidel a pochvy

Kvasinková infekce pohlavního ústrojí je u žen velmi častá. Při užívání hormonální antikoncepce se její výskyt trochu zvyšuje. Důvodem k přerušování užívání to většinou nebývá, protože mykóza se dá dobře léčit (Čepický, 1993).

5.9. Vliv na játra

Je pravda, že používání OC do jisté míry zatěžuje játra (která hormony v OC obsažené rozkládají), ale přesvědčení mnohých žen, že poškození jater je nejdůležitější nepříznivý vliv OC, je naprosto nesprávné. Změny funkce jater při OC se trochu podobají těhotenství. Výjimečně mohou způsobit, podobně jako těhotenství, svědění nebo dokonce, naprosto výjimečně, až žloutenku. To by bylo důvodem k přerušování užívání OC, načež se stav zcela upraví. Důležitější je vliv OC na rozvoj žlučových kamenů. Aplikace OC skutečně souvisí se zvýšeným výskytem této choroby. Zřejmě je to však tím, že OC mohou urychlit vznik kamenů u žen, které by jimi nakonec stejně onemocněly. U žen, které k tomu předurčeny nejsou, na to OC samy nestačí (Čepický, 1993).

5.10. Riziko HIV

V dnešní době je zhruba 18 miliónů žen nakaženo onemocněním HIV (UNAIDS, 2005). Morrison et al. (2007) prozkoumali 11 prospektivních studií zabývajících se vztahem mezi užíváním OC a rizikem vzniku HIV. Dvě z těchto prací našly statisticky výrazně zvýšené riziko a u devíti nebyla nalezena žádná spojitost. Další šest studií se zabývalo užitím depotního medroxyprogesteron acetátu (DMPA) a rizikem nakažení HIV. Dvě našly zvýšené riziko a čtyři neobjevili žádnou souvislost. Navíc další dvě studie přišly s úplně opačnými výsledky při zkoumání vztahu OC a rizikem HIV. Ale v mnoha studiích bylo souhlasné zvýšené riziko nakažením tímto onemocněním především u rizikových skupin populace, např. u prostitutek. Absolutní riziko nakažením HIV bylo vyšší u zkoumaných žen, které byly séropozitivní na herpes simplex virus 2 (HSV-2), než u těch séronegativních. U žen pozitivních na HSV-2 a užívajících OC bylo zvýšené riziko nakažení HIV oproti ženám, které hormonální přípravky neužívaly. Ale celkově tato práce nepotvrdila vztah mezi užíváním OC, a zvýšeným rizikem nakažení HIV (Morrison et al., 2007).

5.11. Systematický lupus erythematosus (SLE)

OC bývají velmi málo předepisována ženám trpícím tímto onemocněním pro obavy výskytu nežádoucích účinků. Ve dvojité zaslepené, randomizované studii bylo zkoumáno 183 žen, 76% jich bylo ve fázi remise SLE a 24% mělo aktivní formu. Náhodně některým ženám byla podána OC a zbytek užíval placebo (92 žen). Subjekty, u kterých byly objeveny antifosfolipidové protilátky, lupus antikoagulanty nebo měly v anamnéze trombózu, byly ze studie vyřazeny. Závěrem bylo zjištěno, že užívání OC nevyvolává progresi u žen, u kterých je toto onemocnění v ustáleném stavu (Petri et al., 2005).

5.12. Riziko smrti plodu

Při užívání OC v těhotenství je plod vystaven umělým hormonům, a to může být spojeno se zvýšeným rizikem smrti plodu. Je několik důvodů, proč spojovat užívání OC s nepříznivými účinky na plod. A) Studie ukazují, že intrauterinní vystavení umělému estrogeneru a diethylstilbestrolu může mít teratogenní a karcinogenní efekt. B) Umělé pohlavní hormony zvyšují hladinu vitamínu A, vysoká hladina tohoto vitamínu je spojována s teratogenním účinkem. C) Studie ukazují, že hladina folátů se po dlouhodobém užívání OC snižuje a zůstává snižená ještě tři měsíce po ukončení užívání OC. A právě nízká hladina folátů v těhotenství bývá spojována s různými druhy vrozených malformací. Nejobsáhlejší studie proběhla mezi lety 1996 až 2002 (Jellesen et al., 2008). Ohledně vystavení hormonům během těhotenství bylo rekrutováno a dotazováno 92 719 žen. 1 102 (1,2%) žen užívalo OC během těhotenství. U těchto žen nebylo nalezeno zvýšené riziko smrti plodu v porovnání s neuživatelkami. Po rozdělení žen podle věku otěhotnění a na kuřačky a nekuřačky bylo zjištěno, že zvýšené riziko smrti plodu mají ženy nad 30 let a kuřačky užívající OC v těhotenství (tab. 13).

Z 91 952 účastnicích se žen, 3 598 žen (3,9%) prodělaly potrat, nebo narození mrtvého plodu. Retrospektivně sesbíraná data ukázala, že k potratům dochází především v prvním a druhém trimestru (tab. 14).

Tabulka 13. Přizpůsobený koeficient smrti plodu u uživatelky OC ve spojení s kouřením (dle Jellesen et al., 2008)

	Ženy < 30 AHR (95% CI)	Ženy > 30 AHR (95% CI)	Nekuřačky AHR (95% CI)	Kuřačky AHR (95% CI)
Neuživatelky OC	1.00	1.00	1.00	1.00
OC užívaná před početím	1.00 (0.89-1.11)	1.03 (0.91-1.18)	1.02 (0.93-1.13)	1.03 (0.88-1.21)
POC užívaná před početím	1.01 (0.68-1.50)	0.92 (0.58-1.44)	1.01 (0.72-1.41)	0.82 (0.42-1.57)
OC během těhotenství	1.21 (0.80-1.84)	0.67 (0.32-1.40)	0.76 (0.43-1.34)	1.29 (0.80-2.07)
POC během těhotenství	1.40 (0.53-3.74)	1.34 (0.43-4.16)	1.21 (0.46-3.24)	1.65 (0.53-5.13)

POC - OC obsahující pouze progesteron

AHR (adjusted hazard ratio)- číslo přizpůsobené věku otěhotnění, paritě, počtu předchozích potratů, kouření a konzumaci kávy a alkoholu

Tabulka 14. Smrt plodu během těhotenství (dle Jellesen et al., 2008)

	Celková skupina (n= 91 952)	Ženy dotazované během těhotenství (n= 89 426)	Ženy dotazované po ztrátě plodu (n= 2 526)
Narození	88 028	88 028	0
Smrt plodu	3 598	1 169	2 429
První trimestr	1 680	87	1 593
Druhý trimestr	1 626	792	834
Třetí trimestr	292	290	2

Závěrem lze tedy říci, že užívání OC během těhotenství nezvyšuje hazard ratio (HR) smrti plodu v porovnání s neživatelkami - HR je 1.01. Nicméně však bylo nalezeno mírně zvýšené HR spojené s užíváním kontraceptiv obsahujících pouze progesteron (POC) během těhotenství - HR bylo 1.37 (tab. 15). Toto zjištění nebylo statisticky výrazné, bylo nalezeno pouze u sedmi nenarozených plodů (Jellesen et al., 2008).

Tabulka 15. HR smrti plodu při užívání OC před nebo během těhotenství (dle Jellesen et al., 2008)

	Celková skupina		Podskupina	
	Smrt plodu	AHR (95% CI)	Smrt plodu	AHR (95% CI)
Neužívání OC	2 777	1.00	915	1.00
COC před početím	740	1.02 (0.94-1.11)	226	0.97 (0.83-1.13)
POC před početím	44	0.96 (0.71-1.30)	12	0.82 (0.46-1.45)
COC během těhotenství	30	1.01 (0.71-1.45)	14	1.33 (0.78-2.26)
POC během těhotenství	7	1.37 (0.65-2.89)	2	1.15 (0.29-4.63)

Celková skupina- udává prospektivní i retrospektivní data

Podskupina- udává pouze prospektivní data

5.13. Hypertenze

U všech pacientek, které užívají OC zahrnující i estrogenní složku, musí být pravidelně kontrolován krevní tlak. Estrogeny totiž stimulují syntézu angiotenzinogenu, což má za následek aktivaci renin-angiotenzinového systému. Dochází tak ke zvýšení krevního tlaku a následně se zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací, jako je např. mozková cévní příhoda (Pitts & Emans, 2008). Studie, která zkoumala 751 žen ve věku 29-45 let užívajících OC potvrdila, že dochází ke vzrůstu systolického i diastolického krevního tlaku, dále vzrůstá albuminurie (což je jeden z prvních markerů ukazujících poškození endotelu) a dochází ke snížení glomerulární filtrace. Naštěstí po ukončení užívání OC došlo k výraznému snížení krevního tlaku. Tato studie nezahrnovala adolescenty, a i když fyziologie OC je pravděpodobně stejná, hypertenze ve spojení s užíváním OC nebyla prokázána u velmi mladých žen (Atthobari et al., 2007). Podle WHO by ženy s nekontrolovanou hypertenzí neměly užívat OC obsahující estrogeny. Jestliže je krevní tlak dobře kontrolován, adolescenti mohou brát OC s velmi nízkou dávkou estrogenů, avšak jejich tlak musí být častěji monitorován (World Health Organization, 2004). Studie provedená na the National Institute of Fertility Research Centres se zabývala také krevním tlakem u uživatelky OC, IC a u kontrol. V kontrolní skupině žen byl systolický i diastolický TK v normě, vyjma jednoho subjektu (TK 140/90 mmHg). Ženy užívající OC měly systolický TK zvýšený (130-140 mmHg) v 22%, a diastolický TK (nad 90 mmHg) pouze v 13%. V porovnání s uživatelkami IC, systolický TK byl vyšší než 120 mmHg v 13% a diastolický TK nad 90 mmHg v 9% (tab. 16). Statistická analýza neukázala signifikantní rozdíly mezi TK u žen s normální váhou a u žen s nadváhou (Syed et al., 2008).

Tabulka 16. Porovnání hodnot krevního tlaku u uživatelky OC, IC a u kontrol (dle Syed et al., 2008)

Skupina	Kontroly (20)		Uživatelky kontraceptiv			
	A-1	A-2	OC		IC	
			B-1	B-2	C-1	C-2
Systolický TK	108	118.80	111.25	113.33	106.25	115.67
Diastolický TK	74	80	76.25	76.6	73.69	75

A-1, B-1, C-1: ženy s normální váhou

A-2, B-2, C-2: ženy s nadváhou

5.14. Migréna

Migréna postihuje zhruba 28% žen během jejich reprodukčních let. Migréna je jeden z rizikových faktorů pro mozkovou mrtvici, na rozdíl od mladých zdravých žen, kdy riziko mozkové mrtvice je velmi malé. Velmi záleží na typu migrény. U pacientek s migrénou bez aury, migréna zvyšuje riziko pro ischemickou mrtvici z hodnoty 0 na hodnotu 3 a u migrény s auroou je to až na hodnotu 6-8. Absolutní riziko ischemické mrtvice je tedy u mladých žen ve věku 25 až 30 let přibližně 3/100 000 za rok. Jestliže pacientka trpí migrénou s auroou, toto riziko roste trojnásobně na 9/100 000 za rok. A když žena užívá ještě OC, riziko roste až na 18/100 000 žen a rok. Proto WHO zařadila migrénu s auroou na čtvrté místo v kontraindikacích pro užívání OC. U migrény bez aury mohou ženy do věku 35 let OC užívat, ale pacientka musí být monitorována (Pitts & Emans, 2008). Zjistit vztah mezi prevalencí bolesti hlavy a migrény mezi ženami, které užívají kombinovanou OC, bylo cílem studie, do které bylo zařazeno celkem 13 944 žen, které užívaly OC a trpěly bolestmi hlavy. Migrenózní bolesti hlavy byly o 40 % (OR: 1,4; 95% CI: 1,2–1,7) častější u žen užívajících kombinovanou OC, a nemigrenózní bolesti hlavy se u těchto žen vyskytly o 20 % častěji (OR: 1,2; 95% CI: 1,0–1,4). V této studii však nebyla sledována žádná spojitost mezi množstvím hormonů obsažených v perorálních tabletách a rizikem vzniku bolesti hlavy. Nebyla také pozorována žádná spojitost mezi bolestmi hlavy a užíváním OC, která obsahují pouze gestagen. Závěrem této studie lze říci, že kombinovaná OC zvyšuje riziko migrenózní i nemigrenózní bolesti hlavy (Procházková, 2006; Aegidius, 2006).

5.15. Mozková mrtvice

U zdravých žen v produktivním věku je velmi nízká pravděpodobnost vzniku mrtvice. Roční výskyt narůstá s rostoucím věkem (6 z milionu ve věku 20-24, 10 z milionu ve věku 30-34 a 16 z milionu ve věku 40-44) (Farley et al., 1999). American Society for Reproductive Medicine shrnula výsledky publikací zabývajících se postkoitální kontracepcí. Výsledkem pěti epidemiologických studií typu případ-kontrola zahrnujících 257 případů bylo zjištěno, že riziko mrtvice je 2,2krát vyšší u uživatelék OC, která obsahují více než 50 µg EE v porovnání se ženami, které OC neužívaly. Studie se zabývaly především estrogenní složkou, protože riziko mrtvice není závislé na gestagenové složce OC (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006). Jestliže snížíme hladinu estrogenů pod 50 µg, RR se sníží z 3.95 na 2.19. V následujících rozsáhlých kohortových studiích se tato data nepodařilo potvrdit. Nebylo prokázáno, že riziko mrtvice se dvojnásobně zvyšuje se zvyšující se dávkou estrogenů, nebo typem gestagenu. Větší riziko vzniku mrtvice měly ženy trpící některým kardiovaskulárním onemocněním, např. hypertenzí, diabetem, hypercholesterolémií a především také kuřačky (Kiley & Hammond, 2007).

5.16. Tromboembolická nemoc (VTE)

Venózní tromboembolizmus (VTE) stále představuje významný problém, a to nejen zdravotnický (je po ischemické chorobě srdeční a cévní mozkové příhodě třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním), ale i sociálně ekonomický (postihuje jedince v produktivním věku). Incidence VTE v populaci se udává 1/1 000 a závisí na věku. Ve věku nad 75 let je incidence větší 1/100, ve věku pod 40 let je naopak nižší 1/10 000. Důležitým faktem je skutečnost, že VTE je onemocnění multifaktoriální. Na vzniku žilní trombózy se podílí vzájemná interakce vlivů, a to jak genetických (deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, rezistence na aktivovaný protein C (APC), deficit proteinu S a také mutace faktoru II – protrombinu-F II20210A) tak i získaných (věk, obezita, imobilizace, nádorové onemocnění, antifosfolipidový syndrom, operace, varixy na dolních končetinách, užívání některých léků). O tom, že užívání OC je spojeno s rizikem VTE, je známo více než 40 let, kdy Jordan, 1965 publikoval případ zdravotní sestry, u které došlo k plicní embolii časně po nasazení hormonální antikoncepce (obsahující 100 µg mestranolu) při léčbě endometriózy. Tento fakt byl potvrzen celou řadou studií. „Trombogenicita“ těchto preparátů byla připisována zejména množství obsaženého estrogenu (100 µg a více EE). Proto byla v dalších letech vyvinuta kontraceptiva s nižším obsahem EE, což skutečně mělo za následek snížení rizika VTE. Hranice obsahu tohoto estrogenu, jejíž další snižování nevede ke snížení rizika VTE, je 50 µg EE. Srovnání preparátů obsahujících 30 µg a 50 µg EE neprokázalo rozdílné riziko VTE. Dosud neexistují literární data, že by OC s nejnižším obsahem EE (20 µg) dále snižovala riziko VTE. Riziko žilního tromboembolizmu není při užívání hormonální antikoncepce závislé jen na

přítomnosti EE, ale i na přítomnosti gestagenu a jeho typu. Hormonální kontraceptiva III. generace, která obsahují desogestrel či gestoden, jsou spojena s 2 × větším rizikem VTE než kontraceptiva II. generace obsahující levonorgestrel (tab. 17). Později se snažilo několik prací tento fakt zpochybnit, ale po všech revizích dosud stále platí, že riziko VTE je u kontraceptiv III. generace 1,5–2 × větší (Dulíček et al., 2002).

Tabulka 17. Porovnání incidence VTE u neuživatelék OC a u uživatelék druhé a třetí generace (dle Dulíček et al., 2002)

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

O vysvětlení rozdílné rizikovosti OC II. a III. generace se pokusila řada autorů z Nizozemí ve svých pracích (Middeldorp et al., 2000; Tans et al., 2000; Meijers et al., 2000), které porovnávaly vliv OC II. a III. generace na hemostázu (v obou případech byl obsah EE 30 µg, u OC II. generace pak 150 µg levonorgestrelu, u OC III. generace 150 µg desogestrelu. Při užívání obou přípravků stoupá hladina – aktivita některých koagulačních faktorů – F II, F VII, F X, F VIII. Statisticky významný je zejména vzestup F VII (32% : 12%) u OC III. generace proti OC II. generace. Totéž platí i pro jeden z markerů protrombotického stavu (protrombinový fragment 1 + 2). Kontraceptiva III. generace vedou ve srovnání s II. generací přípravků též k významnějším poklesům celkového a volného proteinu S a k významnější rezistenci na APC. Novějším poznatkem je i fakt, že kontraceptiva III. generace vedou k většímu zvýšení TAFI (trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy) ve srovnání s OC II. generace. To znamená, že OC III. generace vedou k významnější inhibici endogenní fibrinolýzy. Zda tyto laboratorní nálezy jsou skutečným vysvětlením vyššího rizika VTE u OC III. generace vůči OC II. generace není úplně jasné.

Riziko VTE u kontraceptiv obsahujících pouze progesteron zkoumala studie (Vasilakis et al., 1999) sponzorovaná WHO, která retrospektivně prokázala, že toto riziko je 1,3 × větší než u žen bez této antikoncepce. Další, již mezinárodní multicentrická studie (World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception) prokázala, že toto riziko je větší 1,74 × pro perorální gestageny (norgestrel, ethynodiol, diacetate, lynestrenol, norethisteron) a 2,2 × větší pro gestageny v injekční formě (medroxyprogesteron acetát). Jak vyplývá z výše uvedeného, změny hemostatických

parametrů jsou mnohotvárné, ale odchylky v hemostáze jsou u preparátů obsahujících méně než 50 µg poměrně malé, často jen v mezích „normálu“ a v řadě případů jsou individuální. U řady žen je vliv nasazení antikoncepce na hemostázu více vyjádřen a tyto ženy jsou označovány jako „high responders“. Pravděpodobnost VTE je pak větší, i když není přítomen žádný kongenitální trombofilní stav. Kromě individuální odpovědi v hemostáze u každé ženy na nasazení hormonální antikoncepce je pro rozvoj VTE důležitý i časový faktor - jak dlouho žena antikoncepci užívá. Podle Dánské národní studie je riziko VTE v prvním roce užívání 5,1 × větší, od 1. do 5. roku 2,5 × větší a po 5. roce užívání 2,1 × větší než u ženy bez OC. Riziko rozvoje VTE je u žen s trombofilním stavem větší, ale ne u všech trombofilních stavů stejné. Je to dáno faktem, že jednotlivé trombofilní stavy se liší jak svojí frekvencí výskytu v populaci, tak svojí „trombofilností“. Ty méně četné, jako např. deficit AT III, jsou poměrně vzácné, ale více trombofilní, než např. Leidenská mutace a mutace faktoru II 20210A, které jsou časté, ale poměrně málo trombofilní. Tato rizikovost je nejlépe vyčíslena u Leidenské mutace. U žen s heterozygotní formou této mutace je riziko VTE při užívání OC zvýšeno 35 ×. Toto riziko je více vyjádřeno při užívání OC III. generace (až 50 ×). Toto riziko je samozřejmě ještě větší u homozygotní formy Leidenské mutace, kde se žilní tromboembolismus vyskytl u žen v mladším věku a časněji po nasazení hormonální antikoncepce. U žen s protrombinovou mutací, které užívají hormonální antikoncepci, je riziko VTE také zvýšeno, a to 16 ×, zatímco riziko VTE u žen s touto mutací, které antikoncepci neužívají, je riziko větší 6 ×. Riziko VTE u žen majících deficit AT III, proteinu C a S a které užívají OC je vyčísitelné obtížněji, vzhledem k menší frekvenci a faktu, že většina údajů je získávána retrospektivně, většinou na základě analýz jednotlivých případů. Nicméně riziko užívání OC u žen s těmito trombofilními stavy je evidentní, zejména v případě kongenitálního deficitu AT III. Prakticky žádná data nejsou v literatuře o „rizikovosti“ užívání gestagenů u žen s trombofilním stavem. Preskripce hormonální antikoncepce při úvodní návštěvě klientky je důležitý medicínský úkon, vyžadující dobrou orientaci v současných poznatcích vědy o vztahu OC k VTE (Dulíček et al., 2002).

Důležité je také poznamenat, že užívání OC zvyšuje riziko smrtelného pulmonálního embolismu (PE). Toto riziko je však jen velmi malé. V jedné studii případ-kontrola (case-control study), která byla provedena na Novém Zélandu, bylo zjištěno, že absolutní riziko pro PE při užívání OC je 10 žen z milionu ročně (RR 9,6). Největší riziko je u preparátů obsahující třetí generaci gestagenů (Ornstein & Fisher, 2006). Studie SADRAC probíhající v letech 1965 až 2001 zkoumala 248 případů podezřelých z pulmonálního embolismu ve spojení s užíváním OC. Z těchto případů bylo 207 non-fatálních a 41 fatálních. VTE byl zaznamenán u všech fatálních a u 83,5% nefatálních případů. Přítomnost nevolnosti, abdominální bolesti, věk nad 35 let, doprovodná léčba jinými medikamenty, která může zvyšovat riziko VTE, malformace žilní nebo mízní cévy a hluboká žilní trombóza nad úrovní kolena pozitivně korelovaly s fatálními následky. Zatímco bolest na hrudníku a předchozí užívání OC mělo negativní spojitost. Ohlášených případů s PE s ověřeným VTE bylo 1,72/ 100 000 za rok a fatálních případů PE bylo 0,25/ 100 000 ročně. Bylo identifikováno několik případů užívající OC s fatálními výsledky PE (Hedenmalm et al., 2004).

5.17. Trombóza žilních splavů mozkových

Studie hodnotící riziko trombózy žilních splavů mozkových u uživatelk OC oproti neuživatelkám objevila zvýšené riziko u uživatelk OC. Tato práce sbírala data z databáze PharMetrics, kde se autoři zabývaly dvěma různými typy antikoncepce a to perorálními pilulkami a antikoncepční náplastí. Bylo identifikováno přes jeden milion žen užívající OC obsahující levonorgestrel, norgestimát, desogestrel a výsledky porovnány se ženami, které se brání otěhotnění pomocí antikoncepční náplasti. Předpokládalo se, že vyšší riziko trombózy žilních splavů mozkových budou mít uživatelky antikoncepční náplasti. Trombózu žilních splavů mozkových prodělalo 16 žen, z toho 5 uživatelk desogestrelu, 7 uživatelk norgestimátu a 2 uživatelky levonorgestrelu. U uživatelk antikoncepční náplasti nebyl zaznamenán ani jeden případ. A 2 nové případy byly zaznamenány u neuživatelek OC. Vzhledem k jednotlivým počtům žen užívajících jednotlivé typy gestagenů bylo nejvyšší riziko trombózy žilních splavů mozkových u uživatelk desogestrelu (2,7/ 100 000), nižší riziko měly uživatelky norgestimátu (1,6/ 100 000) a ještě nižší riziko uživatelky levonorgestrelu (0,7/ 100 000). Nulové riziko bylo objeveno u uživatelk antikoncepční náplasti. Při užívání antikoncepční náplasti nebylo prokázáno zvýšené riziko trombózy žilních splavů mozkových. Z gestagenů nejlepší výsledky prokazuje levonorgestrel (Jick & Jick, 2006).

5.18. Riziko rakoviny

Jedním z nejvíce obávaných nežádoucích účinků OC je zvýšené riziko vzniku rakoviny (tab. 18). Stále se objevují novější studie, které se tímto problémem zabývají. Tyto studie nepřinášejí jasné potvrzení, že existuje závislost mezi užíváním OC a onemocněním rakovinou.

Mnoho pozornosti bylo zaměřeno na vliv OC na vznik rakoviny děložního krčku. Bylo potvrzeno, že existuje určitý vztah mezi užíváním OC a rizikem vzniku rakoviny děložního krčku, speciálně u žen užívajících OC delší dobu. Rakovina vaječníku má nejhorší prognózu ze všech rakovin postihujících reprodukční orgány žen. Ale právě riziko vzniku rakoviny vaječníku u žen užívajících OC je nejméně o 40% nižší než u žen OC neužívajících. Stupeň ochrany, který je dán užíváním OC, je přímo úměrný době užívání této formy kontracepce. Vědecká data také spolehlivě prokázala, že riziko vzniku rakoviny endometria je menší u žen užívajících OC než u žen, které si je nikdy nevzaly (Lech & Ostrowska, 2006).

Tabulka 18. Užívání OC a riziko vzniku rakoviny (dle Lech & Ostrowska, 2006)

Typ rakoviny	Snížené riziko	Zvýšené riziko
Rakovina vaječníků	40%	
Rakovina endometria	56-72%	
Rakovina prsu		Mírně zvýšené
Rakovina děložního krčku		Mírně zvýšené
Rakovina tlustého střeva	Mírně snížené	
Rakovina jater		Mírně zvýšené
Melanom		Není

Jak nám ukazuje tab. 18 užíváním OC se redukuje riziko vzniku některých velmi nebezpečných nádorů u žen. Ale riziko pro některé další maligní nádory (př. rakovina prsu a rakovina děložního krčku) může být mírně zvýšené. Velmi snadno si ale můžeme představit, že za pár let další provedené studie týkající se vztahu mezi užíváním OC a rizikem vzniku rakoviny prsu a rakoviny děložního čípku ukáží rozdílné výsledky (Lech & Ostrowska, 2006).

Hannaford et al. (2007) z Royal College of General Practitioners' se zabývali dvěma databázemi. Jedna byla vedena praktickými lékaři od roku 1968 do roku 1996 a druhá tzv. hlavní databáze navazovala a pokračovala až do roku 2004. Celkem bylo zkoumáno 23 377 žen užívajících OC a 23 796 žen, které je nikdy neužívaly. 1 223 žen bylo z databáze vyřazeno. Dalších 10 900 žen nedokončilo studii až do úplného závěru, buď ze strany ošetřujícího lékaře, nebo ze strany pacientky. Přesto alespoň částečná data byla zahrnuta v obou databázích. Cílem této studie bylo porovnání relativního rizika u žen užívajících OC a u neužívatelky OC, ve vztahu k různým typům rakoviny, především rakovin gynekologického typu (tab. 19).

Tabulka 19. Přehled výskytu rakoviny u uživatelky OC oproti neužívatelkám OC (dle Hannaford, 2007)

	Uživatelky OC	Neuživatelky OC
Databáze vedena praktickými lékaři		
Výskyt rakoviny	936	715
Bez výskytu rakoviny	27 826	16 473
Hlavní databáze		
Výskyt rakoviny	2 485	1 392
Bez výskytu rakoviny	26 277	15 796

Mezi základní anamnestické údaje u žen patřilo kouření, jejich zvyky, sociální třída, parita a zdravotnická historie. Lékaři vedli záznamy o přesném typu kontracepce a o délce užívání pacientkami. Také se zaznamenávalo užívání HRT. U obou skupin, jak u uživatelék OC, tak u neuživatelék OC bylo prokázáno zvyšující se riziko vzniku rakoviny s rostoucím věkem a u kuřáček. Výsledkem obou studií bylo prokázáno, že ženy užívající OC mají celkově o 12% snížené riziko vzniku rakoviny než ženy, které OC nikdy neužívaly (relativní riziko 0.88, 95% interval spolehlivosti 0.83 až 0.94). Statisticky signifikantní snížení bylo objeveno u rakoviny tlustého střeva, tračnicku, dělohy a vaječnicků. Naopak malé statisticky nevýznamné zvýšení bylo nalezeno u rizika rakoviny žaludku, cervixu, CNS nebo prodloužené míchy (tab. 20). Ve všech skupinách, vyjma těch nejmladších, měly ženy užívající OC nižší riziko vzniku rakoviny než ženy, které OC nikdy neužívaly, nejnižší riziko bylo u žen ve věku 30-39 a 50-59. Z hlediska délky užívání OC měly zvýšené riziko ženy, které užívaly OC déle než osm let (relativní riziko 1.22, 1.07 až 1.39). V těchto případech bylo nejvyšší riziko pro rakovinu děložního krčku (2.73, 1.61 až 4.61) a pro rakovinu CNS nebo prodloužené míchy (5.51, 1.38 až 22.05). Naopak dlouhodobé užívání vedlo ke sníženému riziku rakoviny vaječnicku (0.38, 0.16 až 0.88).

Tabulka 20. Přehled rizika různých typů rakovin u uživatelky OC a neuvivatelky OC- hlavní databáze (dle Hannaford, 2007)

Typ nádoru	Uživatelky		Neuvivatelky		Relativní riziko (95% CL)
	Zkoumaný počet (počet žen)	Normalizovaný počet	Zkoumaný počet (počet žen)	Normalizovaný počet	
Hlavní souhrn dat					
Tlusté střevo nebo rektum	24.65 (188)	26.01	38.56 (135)	36.10	0.72
Žlučník nebo játra	1.83 (14)	1.99	3.70 (13)	3.62	0.55
Žaludek	26.97 (206)	27.12	25.94 (91)	25.77	1.05
Melanom	12.58 (96)	12.86	14.28 (50)	13.99	0.92
Prso	117.79 (891)	121.53	129.31 (448)	124.20	0.98
Cervix	15.48 (118)	14.94	10.28 (36)	11.19	1.33
Děloha	10.61 (81)	11.30	21.41 (75)	19.53	0.58
Vaječník	12.57 (96)	13.23	26.54 (93)	24.66	0.54
CNS nebo Prodloužená mícha	4.45 (34)	4.79	4.27 (15)	3.56	1.34
Neznámá poloha	7.20 (55)	7.22	12.54 (44)	11.34	0.64
Jiné rakoviny	113.93 (863)	119.49	145.20 (504)	135.57	0.88
Hlavně gynekologické	38.75 (295)	39.58	58.41 (204)	55.54	0.71
Jiného typu	333.68 (2 485)	344.91	410.20 (1 392)	390.37	0.88

Čísla udávají standardizovaný počet na 100 000 žen ročně, přizpůsobené věku, paritě, kouření, sociálnímu postavení a užívání HRT (Hannaford, 2007).

5.18.1. Rakovina prsu

Problém vzájemného vztahu OC a rakoviny prsu je jedna z nejspornějších otázek týkajících se OC vůbec. Výsledky dnes už desítek prací, které však bohužel dospívají k rozporuplným výsledkům, se dají shrnout asi takto: a) Je téměř jisté, že OC proti karcinomu prsu nechrání. b) Nepodařilo se prokázat, že by OC zvyšovaly riziko tohoto nádoru u žen všeobecně. c) Je

možné, že OC zvyšují riziko vývoje karcinomu prsu u některých vysoce speciálních skupin žen, např. u mladých žen, které dosud nerodily a které mají vysoké genetické riziko. Tento bod zůstává nicméně sporným. d) Je jisté, že vzestup rizika rakoviny prsu (je-li vůbec) je více než vyvážen poklesem rizika rakoviny dělohy a vaječníku. Obavy z rakoviny prsu nejsou pokládány za žádný důvod k vyhýbání se OC, a to ani u velmi úzkostných gynekologů (Čepický, 1993). U mladých žen je relativně malé riziko vzniku rakoviny prsu. Do 35. věku života onemocní zhruba 10 z 10 000 žen (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006). Mezi rizikové faktory rakoviny prsu patří především pozitivní rodinná anamnéza, předčasná první menstruace, pozdní menopauza, nedostatečné kojení a také nulliparita (takto označujeme ženu, která ještě nerodila). Tyto rizikové faktory, především rodinná anamnéza, ovlivňují rakovinu prsu mnohem více než užívání OC. Ale toto riziko se zvyšuje především kombinací OC s pozitivní rodinnou anamnézou (Kahlenborn et al., 2006). Dvě velké population-based case-control studie provedené v USA (the Cancer and Steroid Hormone (CASH) studie, 1986 a the Women's Contraceptive and Reproductive Experience studie, 2002) poskytly pádné důkazy o tom, že OC nezvyšují riziko rakoviny prsu (Wingo et al., 2007). Naopak the Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer shromáždila a reanalyzovala celosvětové epidemiologické studie, které se zabývaly vztahem mezi rakovinou prsu a užíváním OC. Sesbírali individuální data 53 297 žen s rakovinou prsu a 100 239 žen, které nebyly postiženy. Tato skupina prozkoumala 54 studií provedených v 25 různých zemích. Výsledky přinesli dva významné závěry. Za prvé, pokud ženy užívaly OC a po deseti letech je přestaly užívat, bylo zde malé zvýšení relativního rizika diagnostiky rakoviny prsu (RR [95% CI] 1.24 [1.15-1.33], po ukončení po 1-4 letech 1.16 [1.08-1.23] a po 5-9 letech 1.07 [1.02-1.13]). A za druhé bylo zjištěno, že po ukončení užívání OC toto riziko postupně klesá a po deseti letech téměř vymizí (RR 1.01 [0.96-1.05]). Tato provedená analýza také dokázala, že rakovina prsu diagnostikována u uživatelky OC byla výrazně méně pokročilá než u žen, které OC nikdy neužívaly, RR pro prorůstající nádor oproti lokalizovanému nádoru bylo 0.88 (0.81-0.95). Jiné parametry užívání OC jako délka jejich užívání, věk prvního užití OC, dávka a typ hormonů měly další menší vliv na vznik rakoviny. Ženy, které začaly užívat OC ještě před dvacátým rokem života, měly vyšší relativní riziko rakoviny prsu oproti ženám, které je začaly brát v pozdějším věku. Nutno ale zdůraznit, že ve vyšším věku je také vyšší incidence. Např. ze 100 000 žen, které užívaly OC ve věku 16-19, 20-24 a 25-29 let bylo RR po deseti letech užívání 0.5 (95% CI 0.3-0.7), 1.5 (0.7-2.3), a 4.7 (2.7-6.7) (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996). Ovšem tato analýza byla provedena před deseti lety a nezahrnovala novější studie. Proto otázka vztahu mezi užíváním OC a rizikem vzniku rakoviny prsu pořád zůstává kontroverzní (Wingo et al., 2007).

Pouze jedna z patnácti studií provedených před rokem 1980 ukázala pozitivní souvislost. Ale novější studie dokazují vzrůstající riziko rakoviny prsu u žen, které brali OC především před prvním otěhotněním. To je dáno tím, že žlázatá tkáň prsu ještě nepodstoupila přeměnu, která je spojena s těhotenstvím. Tato přeměna mléčné žlázy brání karcinogenním projevům a může být považována za přírodní ochranu (Kahlenborn et al., 2006).

Velká kontrolní studie provedená v Nizozemí zahrnovala 918 žen, u nichž byla diagnostikována rakovina prsu (ženy byly ve věku 20-54 let). Zjistilo se, že užívání OC 4 a více let (a to především užívání ještě před dvacátým rokem života) je spojeno se zvýšeným výskytem rakoviny prsu v mladším věku. U mladých žen (<36 let) užívání OC 4 a více let vede k dvojnásobnému riziku oproti ženám, které je užívaly kratší dobu. U žen ve věku 36 až 45 let nebylo nalezeno zvýšené riziko vzniku rakoviny vzhledem k délce užívání OC. Naopak užívání déle než 12 let oproti neužívání OC vede k dvojnásobnému riziku vzniku rakoviny prsu u žen ve věku 46 až 54 (Rookus, van Leeuwen, 1994). Marchbanks et al. (2002) provedli studii, která se zabývala rizikem vzniku rakoviny prsu ve spojitosti s ženami ve věku 35-64 let. Dále byly ženy rozděleny do několika skupin podle rasy, přítomnosti pozitivní nebo negativní rodinné historie a jiných faktorů. Zkoumali 4 575 žen s rakovinou prsu a 4 682 kontrol, z toho 65% žen byly bělošky. Riziko pro ženy užívající OC, bylo v porovnání s neuživatelkami 0.9 (95% CI, 0.8-1.0). Více než 2 500 žen začalo užívat OC před věkem dvaceti let. RR u rakoviny prsu u těchto žen bylo podobné jako u žen, které začaly užívat OC v pozdějším věku. Výsledky vysokodávkových estrogenních preparátů se výrazně nelišily od preparátů s nízkou dávkou estrogenů. Také ženy ve věku 35-44 let měly podobné výsledky s ženami ve věku 45-64 let. Také bělošky měly porovnatelné výsledky s černoškami a neobjevil se žádný výrazný rozdíl (tab. 21).

Některé další studie zabývající se tímto tématem rozdělily ženy na nullipary (RR 1.24-95% CL) a nonnullipary (RR 1.29- 95% CL). Thomas (1991) ve své studii zjistil, že užívání OC zvyšuje riziko vzniku premenopauzálního tumoru prsu o 19 %. Pokud jsou užívány ještě před prvním těhotenstvím, je tato nepříznivá pravděpodobnost vyšší o 44 % ve srovnání s ženami, které OC nikdy neužívaly. Riziko je vyšší dokonce o 52 %, pokud ženy užívaly OC čtyři roky ještě před svým prvním těhotenstvím. Tak zní závěr, ke kterému došel Thomas (1991) po zkombinování nálezů 34 již provedených studií zkoumajících vliv OC na vznik karcinomu prsu před menopauzou. Až 21 prací z celkem 23 studií, které sledovaly ženy užívající OC před prvním těhotenstvím, dokazovalo zvýšené riziko časného vzniku karcinomu prsu. Ze studií, které posuzovaly dopad užívání OC, v nichž kontrolní skupina tento typ antikoncepce neužívala, jich 29 ukázalo vyšší riziko pro nádory prsu při aplikaci OC. Osm prací naopak vykazovalo ochranný efekt OC před karcinomem prsu. Studie zahrnovaly ženy premenopauzální nebo mladší 50 let, u nichž byl karcinom prsu diagnostikován od roku 1980 (Kahlenborn et al., 2006). Jedna z oxfordských studií (provedená Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996) ukazuje, že ženy, které začaly užívat OC před dosažením věku dvaceti let, měly vyšší riziko vzniku rakoviny prsu než ženy, které začaly brát OC až po dvacátém roku života. Tento nález podporuje zvýšené riziko při užívání OC před prvním porodem u nonnullipar, protože ženy, které braly OC před věkem dvaceti let, s největší pravděpodobností tedy užívaly OC před prvním porodem. Touto studií bylo také prokázáno, že ženy, které ukončily užívání OC, nemají po deseti letech zvýšené riziko vzniku rakoviny prsu (tzn. nejvyšší riziko je při aktuálním či nedávném užívání OC). Při diagnostice rakoviny byla u žen užívajících OC méně pokročilá než u žen, které OC nikdy nebraly. V oxfordské analýze byly zahrnuty jak premenopauzální tak i postmenopauzální ženy.

Tabulka 21. Riziko rakoviny prsu a užívání OC (dle Marchbanks et al., 2002)

	Případy (4 575 žen)	Kontroly (4 682 žen)	Poměr pravděpodobnosti (95% CI)
Žádné užití OC	1 032	980	1.0
Užívání OC	3 497	3 658	0.9 (0.8-1.0)
Dlouhodobé užívání OC	200	172	1.0 (0.8-1.3)
Předchozí užívání OC	3 289	3 481	0.9 (0.8-1.0)
Délka užívání OC			
< 1 rok	782	822	0.9 (0.8-1.1)
1-5 let	1 200	1 280	0.9 (0.8-1.0)
5-10 let	848	882	0.9 (0.8-1.0)
10-15 let	426	466	0.8 (0.7-1.0)
Nad 15 let	234	202	1.0 (0.8-1.3)
Věk prvního užití OC			
<15 let	72	79	0.9 (0.6-1.2)
15-19 let	1239	1 272	1.0 (0.8-1.1)
20-24 let	1260	1 369	0.9 (0.8-1.0)
25-29 let	587	592	0.9 (0.8-1.1)
30-34 let	209	239	0.8 (0.6-1.0)
35-39 let	84	67	1.2 (0.8-1.6)
Nad 40 let	38	35	1.0 (0.6-1.6)
Čas posledního užití OC			
Dlouhodobé užívání OC	200	172	1.0 (0.8-1.3)
7 měsíců až 5 let	165	207	0.7 (0.5-0.9)
5-10 let	244	239	0.9 (0.8-1.2)
10-15 let	426	418	0.9 (0.8-1.1)
15-20 let	650	717	0.9 (0.7-1.0)
>20 let	1 830	1 899	0.9 (0.8-1.0)
Vysoká dávka estrogenů			
Uživatelky OC	1 082	1 265	0.8 (0.7-0.9)
Dlouhodobé užívání OC	7	10	0.7 (0.2-1.8)
Předchozí užití OC	1 074	1 255	0.8 (0.7-0.9)
Nízká dávka estrogenů			
Uživatelky OC	1460	1 560	0.9 (0.8-1.0)
Dlouhodobé užívání OC	183	160	1.0 (0.8-1.3)
Předchozí užití OC	1 267	1 398	0.9 (0.8-1.0)

Dlouhotrvající studie provedená Royal College of General Practitioners trvala déle než 25let a zabývala se úmrtností v souvislosti s užíváním OC. V této studii bylo zkoumáno 23 000 žen užívajících OC a stejný počet žen, které OC nikdy nebraly. Standardizovaný poměr úmrtnosti na rakovinu prsu byl 87/100 000 u žen užívajících OC a 81/100 000 u žen, které je nikdy nebraly. Relativní riziko u žen užívajících OC je 1.1 a u žen neužívajících OC 1.0. RR ve skupině žen užívajících OC zvyšují toto riziko skupina uživatelky vyšších dávek steroidů. Také bylo zjištěno, že ženy užívající OC paradoxně vykazovaly lepší výsledky léčby a také se dožívají vyššího věku (Lech & Ostrowska, 2006). Již dříve zmíněná CASH studie zahrnovala ženy ve věku 20-54 let a probíhala v letech 1980-1982. Ze 4 292 žen s rakovinou prsu zemřelo 1 473 žen. Celkové shrnutí ale prokázalo, že užívání OC nemá vliv na úmrtí žen, u kterých byla objevena rakovina prsu. Také byl zkoumán vztah mezi úmrtím na rakovinu prsu a času od prvního a posledního užití OC. V závislosti na době od posledního užití došlo k výraznému snížení rizika úmrtí, ovšem bez zřetelného gradientu (tab. 22) (Wingo et al., 2007).

Tabulka 22. Riziko smrti na rakovinu prsu u uživatelky OC (dle Wingo et al., 2007)

Užívání OC	Případy	Počet úmrtí	AHR (95% CL)
Neuživatelky	1 663	592	1.0 reference
Uživatelky	2 583	865	0.94 (0.83-1.06)

Také je nutné zmínit se o vztahu užívání OC a mutaci genů BRCA1 a BRCA2 (breast cancer susceptibility genes). Tímto problémem se zabývalo mnoho publikací, které poukazují na spojitost vzniku rakoviny prsu spolu s BRCA1 (ne BRCA2). Studie zkoumající mutace těchto genů objevily, že existuje nižší riziko rakoviny prsu ve spojení nositelky mutace BRCA1 a užíváním nízkodávkových OC. Ale nutno zmínit, že mutace genu BRCA1 se vyskytuje pouze u 0.25% žen (1 : 400) (Lech & Ostrowska, 2006). Milne et al. (2005) publikovali práci zabývající se vztahem mezi užíváním OC a rizikem vzniku rakoviny prsu u nositelky mutace genu BRCA 1 a BRCA 2. Zkoumaných žen, u kterých se objevila rakovina prsu ještě před 40. rokem života, bylo 1 156 (47 nositelky genu BRCA 1 a 36 nositelky BRCA 2). 815 žen sloužilo jako kontrola. Výsledky této studie potvrdily, že nositelky mutace genu BRCA 1 užívající OC nejméně 12 měsíců měly snížené riziko vzniku rakoviny prsu (OR 0.22; 95% CI, 0.10-0.49). Tento nálezný se týká pouze mutace genu BRCA 1, neplatí to pro mutaci genu BRCA 2 (OR 1.02; 95% CI, 0.34-3.09) a pro nenositelky této mutace (OR 0.93; 95% CI, 0.69-1.24) (tab. 23).

Tabulka 23. Riziko invazivní rakoviny prsu spojené s užíváním OC u nositelek mutace genu BRCA 1 a BRCA 2 (dle Milne et al., 2005)

		Případy					
		Nositelky mutace				Nenositelky (1 073 žen)	
		BRCA 1 (47 žen)		BRCA 2 (36 žen)			
Kontroly (815 žen)	Počet žen v %	OR (95% CI)	Počet žen v %	OR (95% CI)	Počet žen v %	OR (95% CI)	
Užívání OC							
Ne	110 (14)	16 (34)	1.00 (-)	5 (14)	1.00 (-)	152 (14)	1.00 (-)
Ano	701 (86)	31 (66)	0.22 (0.10-0.49)	31 (86)	1.02 (0.34-3.09)	920 (86)	0.93 (0.69-1.24)
Délka užívání v letech							
<1	110 (14)	16 (34)	1.00 (-)	5 (14)	1.00 (-)	152 (14)	1.00 (-)
1-4	196 (24)	10 (21)	0.25 (0.09-0.70)	8 (22)	0.97 (0.26-3.56)	202 (19)	0.76 (0.54-1.07)
5-9	256 (32)	12 (26)	0.22 (0.09-0.58)	14 (39)	1.34 (0.41-4.45)	337 (32)	0.97 (0.70-1.34)
>10	248 (31)	9 (19)	0.20 (0.08-0.54)	9 (25)	0.73 (0.20-2.65)	378 (35)	1.02 (0.74-1.41)
Věk prvního užití							
neuživatelky	110 (14)	16 (34)	1.00 (-)	5 (14)	1.00 (-)	152 (14)	1.00 (-)
<20	461 (66)	22 (71)	0.26 (0.11-0.62)	26 (84)	1.40 (0.44-4.25)	652 (71)	1.01 (0.75-1.37)
>20	240 (34)	9 (29)	0.16 (0.06-0.46)	5 (16)	0.40 (0.10-1.71)	267 (29)	0.76 (0.55-1.06)
Doba od posledního užití OC							
neuživatelky	110 (14)	16 (34)	1.00 (-)	5 (14)	1.00 (-)	152 (14)	1.00 (-)
<5	410 (51)	14 (30)	0.16 (0.07-0.40)	10 (29)	0.43 (0.12-1.53)	510 (50)	0.85 (0.63-1.16)

Tabulka 23. (pokračování) Riziko invazivní rakoviny prsu spojené s užíváním OC u nositelek mutace genu BRCA 1 a BRCA 2 (dle Milne et al., 2005)

		Případy					
		Nositelky mutace					
		BRCA 1 (47 žen)		BRCA 2 (36 žen)		Nenositelky (1 073 žen)	
Kontroly (815 žen)	Počet žen v %	OR (95% CI)	Počet žen v %	OR (95% CI)	Počet žen v %	OR (95% CI)	
Doba od posledního užití OC							
5-9	148 (18)	11 (23)	0.38 (0.14-1.06)	13 (37)	2.80 (0.77-10.2)	200 (19)	0.96 (0.67-1.36)
>10	143 (18)	6 (13)	0.32 (0.09-1.10)	7 (20)	2.01 (0.47-8.60)	166 (16)	0.91 (0.63-1.31)
Rok prvního užití							
neuživatelky	110 (14)	16 (34)	1.00 (-)	5 (14)	1.00 (-)	152 (14)	1.00 (-)
<1975	77 (9)	6 (13)	1.72 (0.41-7.23)	6 (17)	4.18 (0.80-21.9)	228 (21)	3.10 (2.01-4.61)
>1975	624 (77)	25 (53)	0.18 (0.08-0.42)	25 (69)	0.92 (0.30-2.84)	691 (65)	0.74 (0.55-0.99)

5.18.2. Rakovina děložního krčku

Opakovaně byl prokázán vztah mezi užíváním OC a častějším výskytem nejranějších stadií tohoto nádoru (především tzv. neinvazivního nádoru, tedy stavu, který sice vypadá jako nádor, ale ložisko nikam neprorůstá, ještě se tedy nezačalo jako nádor chovat, proto je jasné, že takový nález se dá dokonale vyléčit - nejde o rakovinu v pravém slova smyslu, jde o stav, který se v rakovinu často vyvine, obvykle však až po mnoha letech) (Čepický, 1993). V prvních studiích se uvádělo zvýšené riziko úmrtí na karcinom děložního krčku pro uživatelky OC ve srovnání s neuživatelkami. Zjistilo se však, že tyto studie nezohledňovaly přítomnost rizikových faktorů pro rozvoj cervikálních dysplazií (tzn. časný první pohlavní styk, vyšší počet sexuálních partnerů, kouření a přítomnost infekce způsobené lidským papiloma virem (HPV) jako prokázaného etiologického agens cervikálního karcinomu). Další studie, které již tyto skutečnosti zohledňují, neprokazují zvýšenou incidenci karcinomu děložního čípku u

uživatelky OC (Novotná, 2002). Data z 28 studií (zahrnující přes 12 000 žen s rakovinou děložního krčku) byla sesbírána a prozkoumána Smithem et al. (2003). Výsledky jeho metaanalýzy poukázaly na vztah mezi užíváním OC a rakovinou děložního krčku, především u žen, které užívaly OC delší dobu. I když studie byly provedeny rozdílnými metodami, vždy větší riziko měly ženy, které vystřídalaly více sexuálních partnerů ve svém životě, dále ženy, které prodělaly více předešlých stěrů z krčku dělohy, kuřačky, a ty, které se setkaly s HPV. Když byla tato data zjištěná Smithem publikována, objevila se velká vlna kritiky ohledně použité metodologie a negativní komentáře. Miller et al. (2004) reanalyzovali materiály shromážděné Smithem a jeho spolupracovníky a souhlasili, že užívání OC je spojeno s vyšším rizikem vzniku rakoviny děložního krčku. Nepotvrdili ovšem, že zvýšené riziko vzniku rakoviny děložního krčku je způsobeno steroidy obsaženými v OC. Z výsledků jasně vyplývá, že HPV infekce jsou blízce spojeny s vývojem rakoviny děložního krčku. Je zřejmé, že ženy užívající OC (tzn. sexuálně aktivní ženy a používající dodatečně bariérové metody) mají vyšší riziko rozvoje rakoviny děložního nádoru než ženy, které nejsou sexuálně aktivní a ženy užívající bariérové metody kontracepce. Mnoho studií poukazuje, že HPV negativní uživatelky OC nemají zvýšené riziko vzniku rakoviny děložního krčku. Obrovské množství výzkumů věnovaných této problematice lze často velmi obtížně interpretovat kvůli užívání rozdílných metodologií a potenciálního vlivu matoucích faktorů na výsledky těchto studií (především frekvence sexuálních styků, počet sexuálních partnerů, používání či nepoužívání bariérových metod a jiné životní faktory). Nicméně, jestliže by zde mohl být vztah mezi užíváním OC a vznikem rakoviny děložního krčku, OC by mohly být zodpovědné za rostoucí riziko jen v malém rozsahu. Nejdůležitějším krokem je včasná diagnóza rakoviny děložního krčku. Užívání OC vyžaduje gynekologické prohlídky v pravidelných intervalech. Každá návštěva gynekologa tedy nabízí příležitost provést preventivní vyšetření, následkem čehož se snižuje číslo nedidiagnostikovaných případů a související mortalita. Mimoto ještě vakcinace proti HPV-16 a HPV-18 může v blízké budoucnosti drasticky snížit výskyt tohoto onemocnění (Lech & Ostrowska, 2006).

Studie, která shromáždila data z desíti provedených studií, zjistila, že OC užívaná méně než pět let neměla vliv na zvýšení rizika vzniku rakoviny děložního krčku, ačkoli riziko rostlo s delší dobou užíváním. Používáním OC deset a více let narostlo riziko velmi výrazně (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006). Deligeoroglou et al. (2003) ve své práci popisuje metaanalýzu, která udává zvyšující se relativní riziko s délkou užívání OC. Takže po 4, 8 a 12 letech užívání OC je relativní riziko pro rakovinu děložního hrdla 1.37, 1.60 a 1.77. Také v této studii uvádí, že ze 100 000 žen ve věku 20-54 let, které užívají OC 4, 8, a 12 let onemocní 69, 125 a 178 žen ročně. Sterghakis (1992) několik let před touto studií uvedl, že ženy užívající OC déle než pět let mají dvojnásobně vyšší riziko děložní neoplasie a karcinomu in situ než ženy OC neužívající. Ve velké studii provedené v Británii (Beral et al., 1988) bylo zahrnuto 47 000 žen, z nich OC užívalo 23 000. Zde bylo potvrzeno výrazně vyšší riziko vzniku rakoviny děložního krčku u uživatelky OC v porovnání se ženami, které OC nikdy neužívaly. Poměr výskytu karcinomu in situ oproti neuživatelkám byl 2.9 a u invazivní formy byl poměr 1.8. Studie typu případ-

kontrola (Salazar et al., 2001) zahrnovala 112 pacientek s cervikální intraepiteliární neoplazií a 131 kontrolních subjektů ukázala, že užívání OC zvyšovalo riziko této rakoviny. Výrazný vzájemný vztah byl také nalezen mezi množstvím estrogenních receptorů a histologickými změnami na čípku. U uživatelky OC byl nalezen zvýšený počet receptorů pro estrogeny.

5.18.3. Rakovina jater

Studium vztahu mezi adenomem jaterních buněk a užíváním OC u mladých žen začalo v roce 1973. Od této doby bylo hlášeno velké množství případů a začalo zkoumání vztahu mezi rakovinou jater a užíváním OC. Bylo provedeno a publikováno několik studií. Studie zahrnující 378 žen a 165 mužů s tumorem jater provedená v roce 1970 až 1975 ukázala, že u mužů 91,5% nádorů bylo maligních a u žen pouze 43,9% (56,1% jich bylo benigních). Z 212 benigních tumorů u žen, bylo 96 adenomů jaterních buněk a 58 ohniskových hyperplasií. Z těchto žen asi polovina užívala OC: 65% s benigním nádorem, 74% s adenomem jaterních buněk a 74% s lokální hyperplazií (tab. 24). Symptomy, především krvácení a bolest, se více objevovaly u uživatelky OC. U neuzivatelky nebyl objeven žádný případ intraperitoneálního krvácení. Výsledky studie potvrdily vztah mezi užíváním OC a adenomem jaterních buněk a také fokální hyperplazií (Vana et al., 1977).

Tabulka 24. Přehled výskytu nádoru jater (dle Vana et al., 1977)

	Benigní (%)	Maligní (%)	Součet (%)
Uživatelky OC	138 (65,1)	49 (29,5)	187 (49,5)
Neuživatelky	39 (18,4)	41 (24,7)	80 (21,2)
Užívání není známo	35 (16,5)	76 (45,8)	111 (29,4)
Součet	212 (100)	166 (100)	378 (100)

Frekvence výskytu maligního nádoru roste s věkem. Naopak výskyt nádorů benigních je nejčastější ve věkové skupině 26 až 30 let a poté mírně klesá se stoupajícím věkem. Užívání OC bylo zaznamenáno ve více než 80% benigních nádorů ve věkové skupině 20 až 30 let. U neuzivatelky je frekvence výskytu podobná jako u maligního nádoru, tzn. riziko postupně s věkem roste.

Vztahem benigního nádoru jater - hemangiomem a užíváním OC se zabýval Gerner et al. (2004). Ve studii bylo zahrnuto 149 žen. Průměrný věk zkoumaných byl 52 let (42-59), průměrný věk první menstruace 13 let (11-16), průměrný věk prvního porodu 21 let (18-24) a průměrný počet porodů 3 (0-4). Užívání OC nebylo významně spojeno s jaterním hemangiomem.

Maheshwari et al. (2007) porovnali 12 studií publikovaných mezi lety 1983-1997, které se zabývaly vztahem mezi užíváním OC a hepatocelulárním karcinomem. Všechny tyto studie dohromady zahrnovaly 739 případů a 5223 kontrol. Informace z těchto studií byly vloženy do tabulky 25. Některé studie poukazují na zvýšené riziko HCC (Tavani et al., 1993; Forman et al., 1986; Palmer et al., 1989; Yu et al., 1991), jiné neudávají žádnou spojitost mezi užíváním OC a rizikem HCC (Heinemann et al., 1997; Neuberger et al., 1986; Henderson et al., 1983; Hsing et al., 1992; Kew et al., 1990; La Vecchia et al., 1989; Mayans et al., 1990).

Tabulka 25. Vztah mezi užíváním OC a výskytem hepatocelulárního karcinomu (HCC) (dle Maheshwari et al., 2007)

Reference, Datum, země	OC+/HCC+	OC-/HCC+	OC+/HCC-	OC-/HCC-	OR (95% CI)
Milts, 1997, Německo, UK, Francie, Itálie, Řecko, Španělsko	148 (46.7%)	169 (53.3%)	1 086 (61.0%)	693 (39%)	0.75 (0.44-0.72)
Neuberger, 1986, Velká Británie	18 (69.2%)	8 (30.8%)	N/A	N/A	1.5 (0.5-4.4)
Henderson, 1983, USA	9 (90.0%)	1 (10%)	13 (59.1%)	9 (40.9%)	N/A
Tavani, 1993, Itálie	9 (20.9%)	34 (79.1%)	21 (10.8%)	173 (89.2%)	2.6 (1.0-7.0)
Hsing, 1992, USA	39 (54.2%)	33 (45.8%)	243 (44.3%)	306 (55.7%)	1.6 (0.9-2.6)
Forman, 1992, USA	15 (78.9%)	4 (21.1%)	79 (53.7%)	68 (46.3%)	3.8 (1.0-14.6)
Palmer, 1989, USA	8 (88.9%)	1 (11.1%)	16 (35.6%)	29 (64.4%)	N/A
Kew, 1990, Jižní Afrika	7 (15.2%)	39 (84.8%)	8 (8.7%)	84 (91.3%)	1.9 (0.5-5.6)
WHO, 1989, Chile, Čína, Kolumbie, Izrael, Keňa, Nigérie, Filipíny, Thajsko	25 (20.5%)	97 (79.5%)	216 (26.9%)	586 (73.1%)	0.71 (0.4-1.2)
La Vecchia, 1989, Itálie	4 (19.0%)	17 (81.0%)	11 (7.6%)	134 (92.4%)	N/A
Vall Mayans, 1990, Španělsko	6 (20.7%)	23 (79.3%)	3 (5.3%)	54 (94.7%)	N/A
Yu, 1991, USA	13 (52.0%)	12 (48.0%)	18 (31.0%)	40 (69%)	3.0 (1.0-9.0)

S výjimkou jedné studie byl zjištěn nevýznamný vztah mezi užíváním OC a HCC. Deset z těchto studií zkoumalo také závislost délky užívání OC na riziko vzniku HCC. Z toho šest studií ukázalo, že užívání OC 5-9 let je spojováno se signifikantním zvýšením rizika HCC oproti krátkodobému užití. OR pro dlouhodobé užívání je 2.0-20.1, zatímco pro krátkodobé užití je OR 0.3-2.6 (Maheshwari et al., 2007).

5.18.4. Neurofibrom

Neurofibrom je tzv. nezhoubný nádor nervových obalů, který se častěji vyskytuje u pacientek s neurofibromatózou 1. typu (NF1). Důvodem spojování výskytu tohoto benigního nádoru s užíváním OC, bývá to, že v 75 % případů se v nádoru vytvoří receptory pro progesteron, proto by užívání OC mohlo stimulovat zvětšování nádoru. Lammert et al. (2005) se zabývali tímto tématem v článku, který byl publikován v časopise BioMed Central. Do této studie bylo zařazeno 59 žen, u kterých byla objevena genetická porucha, NF1 a současně užívaly OC. Výsledky ukázaly, že u 53 žen (91%), které užívaly jak OC, tak i samotný progesteron, nedošlo k růstu nádoru. Ale naopak u dvou žen, které užívaly depotní kontraceptiva obsahující vysokou dávku syntetického progesteronu, došlo k výraznému zvětšení toho fibromu (tab. 26).

Tabulka 26. Výsledky 59 žen s NF1 užívající kontraceptiva (dle Lammert et al., 2005)

	Žádná změna v chování nádoru	Mírně zvýšený počet nádorů nebo jejich velikost	Výrazný nárůst nádoru	Celkem
Estrogen/progesteron, p.o.	50 [®]	5		55 [®]
Čistý progesteron, p.o.	3	0		3
Čistý progesteron, depotní			2 [®]	2 [®]

[®]Jedna z pacientek užívala estrogen/progesteron do konce prosince 2003 a poté začala užívat depotní čistý progesteron

5.18.5. Rakovina žaludku

Vztahem mezi užíváním OC a rakovinou žaludku se zabývala studie, která měla ukázat riziko vzniku rakoviny žaludku u žen užívajících především kombinaci exogenních estrogenů a gestagenů. Potřebné informace pochází ze studie the Royal College of General Practitioner's Oral Contraception Study (OCS), která se zabývala jak zdravotními riziky, tak i účinky pozitivními. Tato studie byla typu případ- kontrola (case-control study). Bylo zkoumáno 162 pacientek s rakovinou žaludku, a ke každé ženě byly tři ženy brány jako kontroly (tab. 27).

Tabulka 27. Souvislost mezi sociodemografickými faktory, užíváním exogenních hormonů a rakovinou žaludku (dle Elliot & Hannaford, 2006)

	n (případ/kontrola příslušný poměr)	Nepřízpůsobený OR (95% CL)	Přízpůsobený OR (95% CL)
Kouření			
0	22/270	1.0	1.0
1-14	38/122	3.9 (2.2-6.9)	3.68 (2.04-6.62)
>15	102/94	13.7 (7.8-24.0)	12.84 (7.14-23.01)
Sociální třída			
Manuálně nepracující	29/180	1.0	1.0
Manuálně pracující	133/306	2.7 (1.7-4.1)	1.8 (1.1-2.9)
Parita			
0	5/24	1.0	1.0
1	18/68	1.3 (0.4-3.7)	1.5 (0.4-5.2)
2	41/172	1.1 (0.40-3.1)	1.7 (0.6-5.3)
>3	98/222	2.1 (0.8-5.7)	2.7 (0.9-8.2)
Užívání OC			
Nikdy	53/211	1.0	1.0
dlouhodobé	2/12	0.5 (0.1-2.8)	0.5 (0.1-3.3)
Dříve	107/263	1.6 (1.1-2.4)	1.1 (0.7-1.6)
Délka užívání OC			
neuživatelky	53/211	1.0	1.0
<5 let	44/127	1.4 (0.9-2.2)	0.9 (0.5-1.5)
5-9 let	34/89	1.5 (0.9-2.6)	0.9 (0.5-1.6)
>10 let	31/59	2.0 (1.2-3.4)	1.7 (0.9-3.3)

V této studii nebylo nalezeno snížené riziko rakoviny žaludku u dřívějších, či nyníjších uživatelky OC. U uživatelky HRT byla zvýšená šance pro diagnózu rakoviny žaludku, ale toto riziko nebylo nijak významné. Dřívější uživatelky HRT neměly zvýšené riziko rakoviny žaludku.

Ženy, které užívaly oboje, tzn. HRT i OC měly podobné riziko rakoviny žaludku jako ženy, které nikdy ani jeden z preparátů neužívaly (Elliot & Hannaford, 2006).

5.19. Ostatní komplikace OC

Z ostatních účinků OC, které by se mohly brát jako negativní, je třeba zmínit vliv na cukrovku. U diabetiček může stoupat spotřeba inzulínu, protože tělo se stává na inzulín méně citlivé. Dále je tu určitý vliv na imunitní systém, který by eventuelně mohl vést ke zvýšené citlivosti na běžné infekce. Užívání OC nezvyšuje výskyt epileptických záchvatů. To se může stát u některých žen, ale u jiných zase výskyt záchvatů sníží. Částečně záleží i na typu perorální kontracepce (Čepický, 1993).

6. POZITIVA UŽÍVÁNÍ HORMONÁLNÍCH KONTRACEPTIV

Hormony ovlivňují téměř všechny orgány těla. Je proto pochopitelné, že hormonální kontraceptiva mají kromě antikoncepčního účinku řadu dalších vlivů. Některé z nich bývají pro ženu příznivé a ochraňují její zdraví. Ačkoli nepříznivým je věnována daleko větší pozornost, mnohem víc se o nich píše a ženy (ale i lékaři) je mnohem víc znají, příznivé vedlejší účinky jsou ve skutečnosti daleko častější a důležitější (Čepický, 1993). Užívání OC až v 50 % případů zmírňuje dysmenoreu, snižuje menstruační krvácení a tím riziko sideropenické anémie, redukuje výskyt myomů a příznivě ovlivňuje kvalitu pleti. Zaujímá prakticky nezastupitelné místo mezi terapeutiky v gynekologické endokrinologii. S velkou pravděpodobností při premenopauzálním užívání zvyšuje kostní denzitu, snižuje riziko fraktury kyčle a hraje roli v primární prevenci presenilní demence. Snižuje riziko karcinomu ovaria a endometria. Většina pozitivních účinků se zvyrazňuje při dlouhodobém užívání OC (Novotná, 2002).

6.1. Dysmenorea

Mezi velmi významné pozitivní účinky patří vliv na výskyt dysmenorey. Pocit menstruačního dyskomfortu udává 50 % - 90 % dívek a žen (Crosignani, 2005). Tíže příznaků kolísá od mírných nevolností po výrazné projevy vyžadující pracovní neschopnost nebo absenci ve škole a někdy dokonce opakovanou hospitalizaci. Jedná se tak o závažný osobní i společenský problém (Novotná, 2002). Užívání OC až v 70 % - 80 % případů vede k vymizení nebo alespoň ke zmírnění dysmenorey. Mechanismem účinku zde je pravděpodobně blokáda ovulace a také suprese proliferace endometria. Tím dochází ke snížené produkci prostaglandinů dělohou a ke zmírnění menstruačních potíží (Crosignani, 2005). Během užívání OC se u mnoha žen zlepší i příznaky tzv. premenstruačního syndromu (otoky, bolesti prsů, zvraty nálady, deprese atd.)

6.2. Anémie

Během užívání OC nedorůstá děložní sliznice takové výšky jako v přirozeném cyklu a proto je její odlučování provázeno menším krvácením. Současně klesá riziko nadměrného růstu děložní sliznice, což je stav, který jednak může vést k silnému krvácení s nutností kyretáže a dále přináší riziko pozdějšího vývoje zhoubných nádorů. Tato nebezpečí jsou při antikoncepci

snížena (Čepický, 1993). Užívání OC, zejména dlouhodobé, vede tedy k redukci menstruační krevní ztráty, a to až o 50 %. Výhodné je použití zejména u žen s hypermenoreou nebo u žen s poruchou koagulace. Snižuje se tak riziko rozvoje sideropenické anémie (Novotná, 2002). Ročně je ve VB kvůli chudokrevnosti hospitalizováno 267 žen užívajících OC, toto číslo je dva až třikrát nižší než u žen, které OC neužívají (Crosignani, 2005). Vliv nízkodávkových OC na krevní ztrátu byl zkoumán Larssonem et al. (1992). 20 zdravých žen s nadprůměrnou ztrátou krve při menstruaci (60.2 ± 5.6 ml) bylo léčeno OC obsahujícími 30 μ g EE/ 150 μ g desogestrelu. Po třech a šesti měsících užívání nízkodávkových OC se průměrná ztráta krve snížila na 36.5 ± 5.2 ml a 33.7 ± 4.1 ml. Také doba trvání menstruace byla snížena (tab. 28).

Tabulka 28. Výsledky studií zabývajících se vlivem OC na ztrátu krve při menstruaci

Studie	Typ studie	Redukce ztráty krve
Nilsson a Sölvell (1967)	Randomizovaná dvojité zaslepená zkřížená (cross-over) studie, 126 žen dokončilo všech 12 cyklů	Redukce o 69% u uživatelů vysokodávkových OC
Fraser a McCarron (1991)	Randomizovaná zkřížená (cross-over) studie, 8 cyklů, zahrnuto 45 žen	Redukce o 43% u uživatelů nízkodávkových OC
Larsson et al. (1992)	Neporovnávací studie, 20 žen, zahrnuto 5 žen s menorragií	Redukce o 44% u uživatelů nízkodávkových OC
Davis et al. (2000)	Multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie, 201 žen	Redukce o 87% u uživatelů OC, redukce o 45% u uživatelů placeba

Podobné výsledky přinesla také studie, ve které bylo zkoumáno 45 žen s menorragií. Tyto ženy byly rozděleny do tří skupin (1. skupina užívala naproxen, 2. skupina OC a 3. skupina danazol). Ještě před tím ženy užívaly mefenovou kyselinu. Po 2-4 cyklech byly měřeny hodnoty ztráty krve: naproxen redukoval ztrátu krve o 12%, OC o 43% a danazol o 49% (Fraser & McCarron, 1991).

6.3. Vliv na metabolismus lipidů

Studie, která může potvrdit vliv estrogenů na metabolismus lipidů, zahrnovala 374 žen, které užívaly OC, 284 žen, které braly estrogeny až po menopauze a 1086 žen, které nebraly

hormony vůbec. Premenopauzální ženy užívající OC, která obsahovala relativně nízkou dávkou estrogenů kombinovaných se střední nebo vysokou dávkou gestagenů měly o 24 % vyšší koncentraci LDL než ženy neužívající hormony. Jakmile došlo ke zvýšení hladiny estrogenů a snížení gestagenů signifikantně se zvýšila koncentrace HDL. U postmenopauzálních žen užívajících estrogeny byla koncentrace LDL o 11- 19 % nižší než u postmenopauzálních žen, které hormony neužívaly (Wahl et al., 1983).

6.4. Benigní myomy

Tradičně diskutovanou otázkou je vhodnost užívání OC u žen s myomatózou. Dříve byly děložní myomy považovány za kontraindikaci OC. Ale výsledky rozsáhlých studií prokázaly redukcii ve výskytu myomů v závislosti na délce užívání OC až o 17 %. Vzhledem k tomu, že myomy tvoří až 30 % samostatných indikací k hysterektomiím (prakticky nejčastější gynekologické operace), jedná se o informace skutečně pozoruhodné. Je známo, že myomy jsou estrogen-dependentní nádory. V mechanismu účinku se zřejmě uplatňuje skutečnost, že celková dávka estrogenů v „kontracepčním“ cyklu je nižší než v cyklu „přirozeném“. Jedinou výjimkou pravděpodobně budou ženy užívající OC již mezi 13–16 rokem, u kterých byla americkou studií prokázána vyšší incidence myomů ve srovnání s neuživatelkami (Novotná, 2002).

6.5. Ovlivnění endokrinních potíží

Terapie preparáty OC je nezastupitelná u některých hormonálních onemocnění v gynekologii. Jedná se zejména o hyperandrogenní stavy (např. syndrom polycystických ovarií – PCOS) a nepravidelné menstruační krvácení (amenorea a oligomenorea). Po pečlivém vyšetření a exaktním stanovení diagnózy se zahajuje léčba. V případě oligo- a amenorey jde o substituční terapii – jednak o náhradu estrogenů (jinak mají vyšší riziko osteoporózy v pozdějším věku), a zároveň gestagenů (vyšší riziko karcinomu prsu a endometria u neléčených). PCOS je vůbec nejčastějším gynekologickým endokrinním onemocněním. Bylo prokázáno, že neléčené pacientky mají v perimenopauzálním věku ve srovnání s obecnou populací zvýšené riziko rozvoje non-inzulin dependentního diabetu a aterosklerózy koronárních tepen. Za kauzální se zde považuje dlouhodobá expozice vysokým hladinám androgenů. Z uvedeného jednoznačně vyplývá, že postižené ženy mají být léčeny nejen s ohledem na zajištění fertility, ale že zdravotně výrazně profitují z dlouhodobé hormonální terapie (Novotná, 2002).

6.6. Ovlivnění dermatologických potíží

Byl prokázán významný léčebný efekt OC na acne vulgaris. Toto onemocnění se vyskytuje predilekčně ve skupině adolescentů (některé studie uvádějí až 50 % incidence mezi respondenty, 11 % těžké formy), v dospělosti pak zřídka. Projevy této kožní choroby jsou často spojeny s psychosociálními problémy. Pro těžké formy akné lze využívat především preparáty s antiandrogenními gestageny, pro lehkou a střední formu akné má terapeutickou indikaci norgestimát a i u ostatních gestagenů se popisují příznivé účinky na kvalitu pleti. První zlepšení lze očekávat již po 3 měsících léčby (Novotná, 2002). OC potlačují sekreci gonadotropinů z předního laloku hypofýzy a indukují tak produkci sex hormon-binding globulinu vázajícího cirkulující testosteron (Kiley, 2007). Spekulace o souvislosti OC a maligního melanomu nebyly potvrzeny žádnou ze studií. Výskyt tohoto onemocnění je v kauzální souvislosti s expozicí slunečnímu záření (Novotná, 2002).

6.7. Osteoporóza

První postulované teorie, že kvalita kostní hmoty je přímo úměrná hladině estrogenů, se v posledních letech mění ve prospěch teorie multifaktoriálního vzniku osteoporózy. Z nich vyplývá, že podstatné jsou dispozice genetické (hlavně v individuální citlivosti vitamín D receptoru), stravovací zvyklosti, pohybová aktivita, drogové závislosti (tabakismus, etylismus apod.), celkový zdravotní stav včetně užívaných léků a řada dalších faktorů. Většina autorů se již shoduje, že růst kosti a obsah kostní hmoty je cca z 80 % determinován geneticky a zbývajících 20% ovlivňují přídatné faktory. Z výše uvedeného vyplývá, že vliv estrogenů na vývoj a udržení kostní hmoty je přeceňován. Existuje řada souhrnných studií, obsahujících obsáhlé seznamy publikací potvrzujících i vyvracejících vliv estrogenů na kostní hmotu v různých životních etapách. O míře vlivu estrogenů na rostoucí kost existují protichůdné názory, a to i pro obtížně porovnatelné výsledky měření kostní denzity u dospívajících dívek. Ojedinelé práce snažící se stanovit průměrnou kostní denzitu dospívajících obsahují příliš malé počty pacientek ke stanovení norem platných pro celou populaci. Chybí stanovení standardu dynamiky zrání kosti se stanovením fyziologických a patologických směrodatných odchylek kostního zrání u adolescentek. Práce jsou prováděné v krátkém časovém období a struktura vyšetřovaných pacientek je nesourodá, jakož i indikace k denzitometrickému vyšetření. Je ale známo, že u dívek s fyziologickou endokrinologií projevující se pravidelným cyklem od menstruačního stáří cca 2 let se hodnoty endogenní produkce estrogenů již zásadněji nemění a stačí k udržení kostní hmoty (Havlín, 2002). Jediná prospektivní randomizovaná studie poukazuje na nevhodnost podávání OC s 20 µg EE. 100 dívkám ve věku 19-22 let byla podávána OC po dobu 5 let (20 µg EE a 0,150 mg desogestrelu). Kontrolní skupinu tvořilo dalších 100 dívek, které neužívaly žádné preparáty. Skupina bez terapie zaznamenala signifikantní vzestup hustoty kostní tkáně (BMD) o 7, 8% za 5 let,

naopak ve skupině s OC nedošlo k žádnému nárůstu kostní hmoty (Polatti, 1995). Další provedené studie prokázaly jak vyšší kostní denzitu (Berenson et al., 2001; Cromer, 2003), tak i redukci rizika fraktury kyčle (Michaëlsson et al., 1999). Jiné studie poukazují na celkově mírně zvýšené riziko vzniku zlomenin (Cooper et al., 1993; Vessey et al., 1998 – u uživatelk OC bylo riziko zvýšeno o 20%). Některé studie pouze nepotvrzují myšlenku, že OC chrání před vznikem zlomenin (Barad et al., 2006). V tab. 13 můžeme vyčíst, že zvýšené riziko zlomenin je ve věkové skupině 19-25 let a < 19 let. Ovšem zvýšené riziko měly pouze ženy užívající nízkou dávku hormonů za den. Nebyla pozorována souvislost mezi věkem prvního užití, délkou užívání OC a zvýšeným rizikem vzniku zlomenin (Vestergaard et al., 2008) (tab. 29). Závěrem lze říci, že užívání OC pravděpodobně má určitý pozitivní vliv na BMD i na riziko zlomenin u žen v produktivním věku s normální tělesnou váhou, které užívají nízkodávková OC (Crosignani, 2005). Pokud by se tento pozitivní efekt OC skutečně potvrdil, měl by obrovský dopad zdravotní i ekonomický. Přímé náklady na zlomeniny v důsledku osteoporózy se odhadují jen v Evropě na 10 milionů dolarů ročně (Novotná, 2002).

Tabulka 29. Vliv OC na riziko zlomeniny- rozdělení podle věku a dávky hormonů (dle Vestergaard et al., 2008)

Věk ženy (v letech)	Denní dávka OC	Počet žen, u kterých nedošlo/došlo k zlomenině	Přepočítaný OR (95% CL)
< 19	Neuživatelky	38,866/12,840	Reference
	< 0.3	232/90	1.02 (0.75-1.37)
	0.3- 0.99	943/393	1.17 (1.01-1.37)
	>1	1483/518	0.97 (0.85-1.11)
19-25	Neuživatelky	1833/512	Reference
	< 0.3	731/297	1.22 (1.02-1.47)
	0.3- 0.99	3573/1281	1.14 (1.00-1.30)
	>1	2324/728	1.04 (0.90-1.19)
25.1-35	Neuživatelky	3	Reference
	< 0.3	2	0.97 (0.87-1.09)
	0.3- 0.99	4	0.93 (0.84-1.02)
	>1	1	1.02 (0.89-1.18)
>35	Neuživatelky	121,577/40,823	Reference
	< 0.3	5883/1840	0.99 (0.93-1.05)
	0.3- 0.99	3225/1008	1.00 (0.93-1.08)
	>1	1424/367	0.88 (0.78-0.99)

6.8. Presenilní demence

Řada pokusů in vitro studií prokázala neuroprotektivní vliv estrogenů. Metaanalýza retrospektivních kontrolovaných studií potvrdila primárně preventivní účinek hormonální substituční léčby (HRT) průkazem 30 % redukce ve výskytu demence u uživatelék. Velmi významný je fakt účinnosti pouze v primární prevenci. Terapeutický efekt u již postižených pacientek prokázán nebyl. Někteří specialisté tudíž propagují model tzv. „hormonálního kontinua“ (do menopauzy OC, po menopauze HST), který zabezpečuje stabilní hormonální hladiny a tím i uvedenou primární prevenci demence (Novotná, 2002).

6.9. Arteriální onemocnění

Ke sledovaným arteriálním onemocněním patří infarkt myokardu (IM) a cévní mozkové příhody (CMP). Společným závěrem provedených studií je, že riziko infarktu myokardu není zvýšené u zdravých uživatelék mladších 35 let, nekuřáček, které nemají další rizikové faktory pro IM (tab. 30). Tyto studie zároveň identifikovaly závažné rizikové faktory, jejichž přítomnost zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění. Jsou identické s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby obecně a jejich přítomnost znamená riziko výskytu onemocnění u uživatelék i neuvivatelék OC. U zdravých nekuřících uživatelék mladších 35 let nebylo prokázáno ani vyšší riziko výskytu sledovaných cévních mozkových příhod (CMP). Riziko bylo opět zvýšeno pouze za přítomnosti rizikových faktorů (Novotná, 2002).

Tabulka 30. Riziko IM při užívání OC (dle The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006)

	Žena pod 35 let	Žena nad 35 let
Nekuřáčka	3/1 000 000	3/100 000
Kuřáčka	35/1 000 000	40/ 100 000

Mezi nejzávažnější rizikové faktory arteriálních onemocnění patří absence kontroly tlaku krve (TK) a tím nezjištěná hypertenze, kouření, obezita, vznik nebo zhoršení migrény a pozitivní rodinná anamnéza arteriálních cévních onemocnění u příbuzných I. linie do 50 let věku se současnou osobní anamnézou patologického lipidogramu. U venózních onemocnění

je navíc nutné věnovat pozornost také anamnéze trombofilních stavů (rodinné i osobní) a nepomíjet rizika vyplývající z dlouhodobější imobilizace (operace, úrazy).

6.10. Maligní gynekologické nádory

Rozsáhlé a kvalitně uspořádané studie prokázaly redukcí rizika karcinomu endometria (až o 70 %) a redukcí karcinomu ovaria (až o 50 %) u uživatelky OC. Ochranný efekt se začíná projevovat již po jednom roce užívání, ale výrazně narůstá s narůstající délkou užívání. Navíc přetrvává ještě 10-20 let po vysazení OC (tab. 31). K potvrzení těchto údajů došlo již také v klinické praxi v zemích, kde má OC dlouhou tradici – klesá zde incidence karcinomu ovaria (Novotná, 2002). OC se proto mohou využívat u žen, které jsou ve vyšším ohrožení rakoviny ovaria v souvislosti s dědičnou zátěží. Užíváním OC po dobu 10 let u žen s rodinnou historií rakoviny vaječníku může dojít k redukcí rizika epitelální rakoviny vaječníku a to na stejnou nebo dokonce nižší úroveň rizika než u žen, které nemají tuto dědičnou zátěž. Toto bylo prokázáno kontrolovanou studií zahrnující 207 žen s dědičnou rakovinou vaječníku (s genetickou mutací BRCA 1 a BRCA 2) a 161 jejich sester sloužících jako kontrola, které užívaly OC jako ochranu před vznikem rakoviny. Největší ochrana se projevila po užívání OC šest a více let (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006). Mechanismus účinku, odpovědný za nižší riziko vzniku ovarialního karcinomu spojený s užíváním OC, není zcela objasněn. Někteří autoři předpokládají, že chronické potlačení ovulace snižuje opakující se poškození ovaria. Jiní tvrdí, že existuje vztah mezi vysokou hladinou gonadotropinu a rakovinou ovaria a věří, že OC redukuje rakovinu ovaria vlivem chronického potlačení sekrece gonadotropinů. Bez ohledu na mechanismus, celkový ochranný efekt byl zjištěn u všech novějších nízkodávkových OC obsahujících estrogeny. OC s vyšší dávkou gestagenů dokonce vykazují větší ochranu proti karcinomu ovaria než ostatní preparáty (Kiley & Hammond, 2007). Díky dlouhodobému užívání OC se tak ročně rakovině ovaria v Evropě vyhne 3 000 - 5 000 žen (a z toho se 2 000 - 3 000 žen vyhne smrti) (La Vecchia, 2006). Vztahem mezi užíváním umělých estrogenů a gestagenů se zabýval ve své práci i Lurie et al. (2007). Jejich studie typu případ-kontrola (case-control study) zahrnovala 745 žen s epitelální rakovinou vaječníku a 943 kontrol. Při srovnání s ženami, které nikdy OC neužívaly, uživatelky OC s nízkou dávkou estrogenů (tzn. 35 µg EE nebo méně) a nízkou dávkou gestagenu (méně než 0.3 mg norgestrelu) měly výrazně snížené riziko rakoviny vaječníku (OR 0.19; 95% CI 0.05- 0.75). Riziko u těchto žen bylo nižší než u těch, které užívaly estrogeny nebo gestageny s vysokou dávkou, ale výsledky nebyli až tak rozdílné. I když např. uživatelky 0.5 mg norethindronu měly výrazně nižší riziko než uživatelky 10 mg tohoto hormonu. Takže zvyšující dávka norethindronu vede ke zvyšujícímu riziku vzniku rakoviny vaječníku (tab. 32).

Tabulka 31. Výskyt rakoviny vaječníků u případů a kontrol (dle Bosetti et al., 2002)

	Případy	Kontroly	OR (95% CI)
Uživatelky OC			
Nikdy neužívaly OC	2 476	5 444	1.00 (reference)
Užívaly OC	255	830	0.66 (0.56-0.79)
Doba užívání (v měsících)			
Nikdy neužívaly OC	2 347	5 251	1.00 (reference)
< 60	202	539	0.83 (0.69-1.01)
>60	46	242	0.42 (0.30-0.59)
Doba od posledního užití OC (v letech)			
Nikdy neužívaly OC	1 876	4 492	1.00 (reference)
< 10	95	288	0.74 (0.57-0.98)
10-14	44	138	0.75 (0.52-1.08)
15-19	38	113	0.77 (0.51-1.16)
>20	27	52	0.86 (0.50-1.47)
Věk prvního užití OC (v letech)			
Nikdy neužívaly OC	1 876	4 492	1.00 (reference)
< 25	54	216	0.59 (0.42-0.83)
25-34	103	299	0.80 (0.61-1.03)
>35	48	120	0.73 (0.51-1.07)
Doba od prvního užití OC (v letech)			
Nikdy neužívaly OC	1 876	4 492	1.00 (reference)
<10	69	182	0.90 (0.65-1.25)
10-14	39	150	0.64 (0.44-0.94)
>15	97	303	0.66 (0.51-0.86)

Tabulka 32. Vliv OC na riziko vzniku rakoviny ovaria (dle Lurie et al., 2007)

Charakteristika	Počet zahrnutých žen		OR (95% CI)
	Případy (745)	Kontroly (943)	
Vzdělání (v letech)			
12 a méně	272	283	1.00 (reference)
13-14	248	306	0.74 (0.57- 0.97)
Nad 15	225	354	0.55 (0.42-0.73)
Rodinná historie rakoviny ovaria			
Ano	27	13	2.94 (1.43-6.05)
Ne	718	930	1.00 (reference)
Gravidita			
Nullipara	168	112	1.00 (reference)
1	95	105	0.62 (0.40-0.96)
2-3	303	391	0.53 (0.35-0.81)
4 a více	179	335	0.31 (0.20-0.50)
Věk posledního těhotenství (v letech)			
Mladší než 25	93	115	1.00 (reference)
25-29	171	221	1.18 (0.81-1.70)
30-34	174	273	1.15 (0.79-1.67)
35 a víc	139	222	1.19 (0.80-1.7)
Menopauzální stav			
Premenopauzální	251	349	0.43 (0.26-0.69)
Postmenopauzální	494	594	1.00 (reference)
Věk menopauzy (v letech)			
<52	380	420	1.00 (reference)
>52	114	174	0.78 (0.58-1.05)
HRT			
Nikdy neužívaly	244	243	1.00 (reference)
Pouze estrogen	100	106	0.86 (0.58-1.27)
Pouze progesteron	23	22	1.06 (0.56-2.03)
Jak estrogen, tak gestagen	127	223	0.62 (0.46-0.85)

Jak už bylo naznačeno, OC také snižují riziko vzniku rakoviny endometria. U žen užívajících OC jeden rok dochází k redukci vzniku nádoru endometria o 20%, a toto riziko se snižuje s délkou užívání OC (deset a více let až o 80%) (Kiley & Hammond, 2007). Ochrana je tedy tím větší, čím déle žena OC užívala. Ochranný vliv přetrvává ještě mnoho let poté, co žena s antikoncepcí přestala (Čepický, 1993). Rizikovou skupinou jsou především ženy po menopauze, ty tvoří 90% všech pacientů s karcinomem endometria. Mezi specifické rizikové faktory patří doba působení a hromadění estrogenů (zahrnující HRT), neplodnost, obezita, diabetes melitus a hypertenze. Ačkoliv OC obsahují estrogen, provedené epidemiologické studie ukazují snížené riziko endometriální rakoviny u uživatelky OC. Ochranný efekt OC spočívá v gestagenové složce přípravku. Některé studie udávají, že nejvyšší ochranu mají uživatelky preparátů, ve kterých je gestagen ve vysokých dávkách. V roce 1988 WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroids Contraceptives poukázala na to, že relativní riziko rakoviny endometria u žen, které užívaly OC je 0.55. Tato studie byla založena na 130 případech a 835 kontrolách z devíti účastnících se center. Ochranný efekt OC na nádor endometria byl také potvrzen v multicentrické studii provedené v pěti oblastech USA. Bylo zkoumáno 405 žen s histologicky potvrzenou invazivní epiteliální endometriální rakovinou a 297 kontrol. Užívání OC bylo spojováno s výraznou redukcí rizika rakoviny endometria a byl nastaven poměr pravděpodobnosti OR 0,4 pro uživatelky OC oproti neuživatelkám. Dlouhodobé užívání (>10 let) přineslo znatelně nižší riziko OR 0,2. Ty ženy, které přestaly užívat OC, stále měly relativně redukované riziko rakoviny a OR 0,7 v porovnání se ženami, které OC nikdy neužívaly (Deligeoroglou et al., 2003).

6.11. Negynekologické nádory

V poslední době byly publikovány studie poukazující na inverzní vztah mezi výskytem kolorektálního karcinomu a dlouhodobým užíváním OC. Za pravděpodobný mechanismus účinku se pokládá ovlivnění metabolismu estrogenů v buňkách rekta. Klinický průkaz je opět spatřován v poklesu incidence kolorektálního karcinomu u žen v zemích s rozšířeným užíváním OC. U mužů z těchto zemí nebyl obdobný trend zaznamenán (Novotná, 2002). Data odvozena ze studie typu případ (131 žen)-kontrola (373 žen) (case-control study) zabývající se kolorektálním karcinomem, která proběhla v letech 1992- 2001 v jednom ze švýcarských kantonů nepotvrdila žádné zásadní rozdíly dané délkou užívání OC, časem prvního užití a dobou uplynulou od posledního užití. Všechny výsledky těchto parametrů byly srovnatelné (Levi et al., 2003). Jedna z největších studií zabývajících se vztahem mezi kolorektálním karcinomem a užíváním OC potvrdila snížené riziko u uživatelky OC. OR bylo 0.38 (95% CL 0.11-1.32), u dřívějšího užití OC 0.89 (95% CL 0.59-1.33), u jakéhokoliv užití 0.84 (95% CL 0.56-1.24). U žen, které užívaly jak OC, tak i HRT byl OR 0.34 (95% CL 0.15-0.79) (Hannaford & Elliot, 2005).

6.12. Ochrana před zánětem vejcovodů, vaječníků a pánevní pobřišnice

Ochrana je samozřejmě jenom částečná, ale nicméně jasně prokázaná. Mechanismus spočívá ve změně vlastností hlenu v hrdle děložním. Ten se stává špatně propustným nejenom pro spermie, ale i pro bakterie. Takže např. nebezpečí dlouhodobých následků kapavky (neplodnosti) je při užívání OC menší. Pokles rizika je asi na polovinu ve srovnání s ženami, které hormonální antikoncepci neužívají (Čepický, 1993). Zda je riziko stejné pro všechny patogeny nebo jen pro nějaké specifické, např. kapavkové zůstává nejasné.

6.13. Ochrana před endometriózou

Endometrióza je poměrně častá civilizační nemoc, která souvisí s tím, že dnešní ženy mnohem víc menstruují, než menstruovaly ženy v minulosti. Tehdy žena většinu svého života buď byla těhotná, nebo kojila. Při endometrióze se v dutině břišní uchycují a rostou částičky děložní sliznice, které se sem dostaly při menstruaci. Endometrióza je příčinou bolestí a neplodnosti. OC před endometriózou chrání (Čepický, 1993).

6.14. Prevence mimoděložního těhotenství

Podobně jako všechny ostatní formy kontracepce i OC snižují riziko mimoděložního těhotenství. Mechanismem účinku je pravděpodobně zábrana ovulace. Ačkoliv kontrolované studie neporovnávaly výskyt mimoděložního těhotenství u uživatelů jiných antikoncepčních metod, účinek je nejspíše podobný jak při užívání nízkodávkových OC tak i OC obsahujících různé gestageny (Čepický, 1993).

6.15. Inkontinence

Iliadou A. et al. (2008) provedli kohortovou studii, která měla objasnit vztah mezi užíváním OC a sníženou dysfunkcí močového traktu u premenopauzálních žen. Do studie bylo začleněno 10 791 žen. U uživatelů OC bylo riziko inkontinence signifikantně sníženo (tab.33). Dlouhodobé užívání OC bylo nepřímě spojeno s menší dysfunkcí močového traktu (Iliadou et al., 2008).

Tabulka 33. Odhad rizika pro vznik symptomů dolních močových cest u uživatelek OC (dle Iliadou et al., 2008)

	N (celkový počet)	Nepřízpůsobený OR	Přízpůsobený OR
Stresová inkontinence	8 678	0.29 (0.21-0.40)	0.57 (0.41-0.79)
Urgentní inkontinence	6 791	0.28 (0.11-0.71)	0.36 (0.14-0.92)
Smíšená inkontinence	8 682	0.28 (0.17-0.46)	0.52 (0.31-0.89)
Hyperreaktivní močový měchýř	8 682	0.85 (0.71-1.02)	0.97 (0.79-1.18)
Noční pomočování	8 100	0.90 (0.80-1.02)	1.07 (0.94-1.22)

7. KONTRAIKAKACE OC

V běžné praxi jsou kontraindikace spíše přeceňovány než podceňovány. Souhrn současných kontraindikací je uveden v tabulce 34. Mnohé historicky uváděné kontraindikace byly založeny pouze na spekulacích (které se později nepotvrdily) nebo se týkají přípravků s extrémním dávkováním (až 150 µg estrogenu denně), které byly již dávno opuštěny. Veškeré kontraindikace a rizika OC je nutno zvažovat s kontraindikacemi a riziky případného těhotenství a s příznivými "neantikoncepčními" zdravotními účinky OC. Hyperkoagulabilita v anamnéze (např. hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie) je jasnou kontraindikací pro užívání OC. Také pacientky, které podstoupí operaci s následnou delší postoperační imobilizací, by neměly začínat užívat OC a jestliže je užívají, měly by užívání před operací ukončit. Leidenská Mutace se nachází u 3% naší populace. Jestliže je čtyřnásobně zvýšené riziko trombózy u uživatelů OC, toto riziko u žen s mutací V Leidenova faktoru, užívajících OC roste až na 30 – 40 x. Přesto je však velmi důležité prozkoumat rodinnou historii trombózy u žen před prvním předepsáním OC a uvážit vyšetření na mutaci V Leiden faktoru u žen s pozitivní rodinnou anamnézou VTE. Pacientky se známými vaskulárními problémy, jako např. cerebrovaskulární onemocnění, koronární onemocnění, systémový lupus erythematosus a pacientky s hypertenzí mají zvýšené riziko mrtvice, a to je podpořeno užíváním OC. Neurologické symptomy u migrény jako např. rozmazané nebo tunelovité vidění, dále motorické nebo smyslové poruchy vedou k vyššímu riziku mrtvice. Zatímco OC nejsou kontraindikována u pacientek postižených skotomem (zatemnění části zorného pole), tak pacientky, jejichž nonfokální migréna se objevuje nebo přetrvává po užití OC, by měly okamžitě užívání ukončit. Také ženy s komplikovaným onemocněním srdečních chlopní, zahrnující pulmonální hypertenzi, fibrilaci síní a subakutní bakteriální endokarditidu v anamnéze, by neměly užívat OC. Některá chronická onemocnění (např. diabetes mellitus, srpkovitá anémie) mohou být také kontraindikací pro užívání OC z důvodu zvýšeného rizika vzniku cerebrovaskulárních příhod. Ale u mladých žen s diabetem 1 typu je mnohem vyšší riziko srdeční choroby a mrtvice, když žena otěhotní, než když by začala užívat OC. Tudíž je vhodné a akceptovatelné předepisování OC těmto ženám. Výjimkou jsou pacientky, u kterých se již objevily náznaky nefropatie, neuropatie nebo retinopatie- zde jsou OC kontraindikována. Rakovina prsu je absolutní kontraindikací pro užití OC, i když u mladých žen je velmi malé riziko vzniku tohoto onemocnění. Je důležité poznamenat, že probíhající rakovina nebo rakovina prsu prvního stupně v anamnéze není považována za absolutní kontraindikaci. Kouření u pacientek ve věku nad 35 let také není úplnou kontraindikací, ale vyžaduje pečlivější sledování, protože kouření zvyšuje riziko kardiovaskulárního onemocnění. Pacientky s hyperlipidemií mohou užívat OC. Nicméně třetí generace kontraceptiv obsahujících nové gestageny, např. desogestrel nebo norgestimát, jsou vhodnější díky jejich příznivějším účinkům na lipidový metabolismus (Ornstein & Fisher, 2006).

Tabulka 34. Souhrn kontraindikací OC (dle Ornstein & Fisher, 2006; <http://www.levret.cz/doskolovani/nesnaze/postupy/files/coc.htm>).

Absolutní kontraindikace	Relativní kontraindikace
těhotenství či možné těhotenství	obezita
kojení, < 6 týdnů po porodu	>6 týdnů až 6 měsíců po porodu/kojení
hypertenze (>160/100mm Hg)	<21 dní po porodu/nekojení
vaskulární srdeční onemocnění	hypertenze (140-159/90-99mm Hg)
hluboká žilní tromboza/pulmonální embolismus v anamnéze nebo stávající výskyt	hyperlipidémie
větší operace s následnou imobilizací	migréna bez neurologických symptomů, která se objevuje nebo přetrvává po užití OC
migréna s neurologickými symptomy	onemocnění žlučníku
mrtvice/Ischemická srdeční nemoc v anamnéze	cholestáza související s OC
komplikované onemocnění srdečních chlopní	diabetes mellitus 1. typu s nefropatií, retinopatií, neuropatií
akutní cirhóza	mírná cirhóza
aktivní virová hepatitida	užívání některých antibiotik
nádor jater (benigní i maligní)	užívání některých antiepileptik
hormonálně dependentní nádory, i v anamnéze (rakovina prsu, atypická hyperplázie prsu, rakovina endometria, endometrioidní rakovina ovaria)	kouření více než 15 cigaret u ženy starší 35 let
nediagnostikovaný útvar v prsu a nevysvětlitelné krvácení z dělohy	
přecitlivělost (alergie) na ethinylestradiol nebo na kteroukoli další složku v přípravku	

8. ZÁVĚR

V této práci jsme se snažili popsat všechna možná rizika, která jsou dávana do spojitosti s užíváním OC. Souhrn prokázaných a možných rizik souvisejících s používáním OC je uveden v tabulce 35. Avšak všechna rizika je nutné hodnotit současně s klady a zvažovat poměr rizik a přínosů. Ponechme stranou, že OC jsou bezpečnou a efektivní ochranou před otěhotněním a tím i před všemi riziky, která z těhotenství plynou. I bez toho je pozitivní vliv na zdraví u OC pravděpodobně vyšší než případná rizika. Platí to přinejmenším pro mladé zdravé ženy, přičemž termínem mladé se myslí kuřačky do 35 let a nekuřačky do 40 let.

Tabulka 35. Přínosy a rizika perorální kombinované kontracepce (dle Fait, 2006)

Přínosy		Rizika	
<u>prokázané</u>	<u>možné</u>	<u>prokázaná</u>	<u>možná</u>
kontrola krvácení	benigní nemoci prsu	kardiovaskulární komplikace	karcinom hrdla děložního
hyperandrogenní syndrom	kolorektální karcinom		karcinom prsu
sideropenická anémie	děložní myomy		
pánevní záněty	revmatoidní artritida		
funkční ovariální cysty	kostní hmota		
karcinom ovaria	žaludeční vředy		
karcinom endometria			
mimoděložní těhotenství			
dysmenorea			

Z žen, které ukončí užívání OC, to 46% učiní pro vedlejší nežádoucí účinky. Nejčastěji bývají udávány nepravidelné krvácení (12%), nauzea (7%), váhový přírůstek (5%), změny nálady (5%), pocit napětí v prsou (4%) a bolesti hlavy 4% (Rosenberg & Waugh, 1998). Většina těchto mírnějších nežádoucích účinků, jako je nepravidelné krvácení, nevolnost, pocit napětí v prsou a bolest hlavy, s délkou užívání OC samovolně vymizí. Obavy z případné obezity způsobené užíváním exogenních hormonů má více než 70% žen užívajících OC. Avšak studie poukazují na to, že užívání OC nemůže dramaticky způsobit změnu na váze. Je důležité si uvědomit, že většina žen začíná užívat OC v době, kdy dochází také ke změně stavby

ženského těla, tudíž by se mělo s přírůstkem na váze počítat. Ke změnám nálady dochází jen výjimečně a většinou pomůže změna preparátu, nebo přidání vitamínu B6. Velmi často je s užíváním OC spojováno snížení libida a nechuť k sexuálnímu životu. Toto tvrzení bylo prozkoumáno několika autory, kteří se zabývali vztahem mezi užíváním OC a ovlivněním libida. Celkové výsledky poukázaly na to, že ženy uvádějí jak pozitivní, negativní, ale také nulový vliv na jejich libido během užívání OC. Hormony obsažené v OC do jisté míry zatěžují játra, ale přesvědčení mnohých žen, že poškození jater je nejdůležitější nepříznivý vliv OC, je naprosto nesprávné. Ve výjimečných případech se může objevit pocit svědění a žloutenka. Naopak obavy ze smrti plodu při současném užívání OC mohou být oprávněné a to především u kuřaček nad 30 let.

K vážnějším nežádoucím účinkům OC patří především ovlivnění kardiovaskulárního systému. Mnoho studií potvrdilo, že estrogen a progestin, užívané v kontraceptivech neprokazují srdeční ochranu a mohou zvyšovat riziko koronárního srdečního onemocnění u zdravých žen. Jasně prokázaným rizikem při užívání OC je hypertenze. Proto je velmi důležité u těchto pacientek, užívajících estrogeny i progestiny, pravidelně kontrolovat krevní tlak. Z kardiovaskulárních onemocnění se nejčastěji jako nežádoucí účinek OC udává infarkt myokardu, venózní tromboembolismus a cerebrovaskulární mrtvice. Migréna s aurou je podle WHO zařazena na čtvrté místo v kontraindikacích pro užívání OC. Je to dáno tím, že u těchto pacientek dochází k výraznému zvýšení rizika ischemické mrtvice. U migrény bez aury mohou užívat OC ženy do věku 35 let, ale pacientka musí být monitorována. O tom, že užívání OC je spojeno s rizikem VTE, je známo více než 40 let a toto tvrzení bylo prokázáno mnohými studiemi. Díky snížení dávky estrogenů došlo také ke snížení rizika VTE, ale bylo prokázáno, že i progestiny mají určitý vliv. Hormonální kontraceptiva III. generace jsou spojena s 1-2x větším rizikem VTE než kontraceptiva II. generace. Také záleží na typu trombofilního stavu, tyto stavy se liší jednak svojí frekvencí výskytu v populaci, ale také tzv. trombofilností. Ty méně časté, jako např. deficit AT III, jsou poměrně vzácné, ale zato více trombofilní, než např. mutace F V Leiden, která je častá, ale poměrně málo trombofilní.

Nejvážnějším a nejvíce obávaným nežádoucím účinkem je zvýšené riziko rakoviny, a to především rakoviny děložního krčku a rakoviny prsu. Právě rakovina prsu je jedna z nejspornějších otázek týkajících se užívání OC. U mladých zdravých žen je riziko rakoviny prsu pouze 10 z 10 000 žen. Riziko rakoviny prsu mají především ženy, které mají výskyt rakoviny prsu v rodině. Ale toto riziko se právě zvyšuje kombinací s užíváním OC. Také bylo potvrzeno, že jakmile žena přestane OC užívat, riziko postupně klesá a po deseti letech téměř úplně vymizí. Nutno ale poznamenat, že ve vyšším věku je také vyšší incidence tohoto onemocnění. Vyšší riziko mají také ženy, které začaly OC užívat čtyři roky ještě před svým prvním otěhotněním. Naopak nositelky mutace BRCA1 mají nižší riziko vzniku rakoviny prsu při užívání OC (ale mutace BRCA1 se vyskytuje pouze u 0.25% žen). U rakoviny děložního čípku dřívější studie poukazovaly na vztah mezi užíváním OC a častějším výskytem nejranějších stádií tohoto nádoru. Tyto studie však nezohledňovaly přítomnost rizikových faktorů pro rozvoj cervikálních dysplazií, především přítomnost infekce způsobené HPV, časný pohlavní styk, časté střídání partnerů a kouření. Další studie, které již tyto skutečnosti

zohledňují, neprokazují zvýšenou incidenci karcinomu děložního čípku u uživatelék OC. Avšak je velmi obtížné interpretovat výsledky ze všech provedených studií, především z důvodu rozdílných metodologií a potenciálního vlivu matoucích faktorů na výsledky těchto studií. Je však potřeba si uvědomit, že u rakoviny děložního čípku je nejdůležitější včasná diagnóza a užívání OC vyžaduje pravidelné gynekologické prohlídky, a tím dochází ke snížení nediodagnostikovaných případů a související mortalita. Některé studie poukazují na vztah délky užívání OC s rizikem rakoviny děložního krčku. Používáním OC deset a více let roste riziko rakoviny děložního krčku velmi výrazně. U rakoviny jater některé studie ukazují navýšené riziko HCC, jiné naopak neudávají žádnou spojitost mezi užíváním OC a rizikem HCC.

Američtí autoři se několikrát pokusili srovnat riziko OC s rizikem jiných běžných životních aktivit. Jedna práce třeba udává, že žena, která se chodí koupat a užívá pilulku, má vyšší riziko, že se utopí, než že zemře na následky antikoncepce. Jiný autor má toto srovnání: jestliže si v americké rodině muž koupí motorový člun a žena začne užívat OC, je podstatně větší nebezpečí, že muž zahyne při havárii člunu, než žena na OC. Protože málokomu přijde koupání nebo jízda na motorovém člunu jako příliš riskantní a nebezpečná činnost, neměli bychom přehánět ani nebezpečí plynoucí z OC (Čepický, 1993).

9. POUŽITÁ LITERATURA

Abma J. C., Chandra A., Mosher W. D., Peterson L. S., Piccinino L. J.: Fertility, family planning, and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 23, 1997; 19: 1-114

Aegidius K., Zwart J. A., Hagen K., Schei B., Stovner L. J.: Oral contraceptives and increased headache prevalence. *Neurology*, 2006; 66: 349-353

Arnold L. D., Bachmann G. A., Rosen R., Rhoads G. G.: Assessment of vulvodynia symptoms in a sample of US women: a prevalence survey with a nested case control study. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196: 128.e1-6

Atthobari J., Gansevoort R. T., Visser S. T., de Jong P. E., de Jong-van den Berg L. T.: The impact of hormonal contraceptives on blood pressure, urinary albumin excretion and glomerular filtration rate. *Br J Clin Pharmacol*, 2007; 63: 224-31

Barad D., Kooperberg C., Wactawski-Wende J., Liu J., Hendrix S. L., Watts N. B.: Prior oral contraception and postmenopausal fracture: a Women's Health Initiative observational cohort study. *Fertil Steril*, 2006; 85: e13

Bazin S., Bouchard C., Brisson J., Morin C., Meisels A., Fortier M.: Vulvar vestibulitis syndrome: an exploratory case-control study. *Obstet Gynecol*, 1994; 83: 47-50

Beral V., Hannaford P., Kay C.: Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet*, 1988; 2: 1331-1335

Berenson A. B., Raderick C., Grady J. J., Rickert V. I., Thomas A.: A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density. *Obstet Gynecol*, 2001; 98: 576-582

Berglund A. L., Nigaard L., Rylander E.: Vulvar pain, sexual behavior and genital infections in a young population: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002; 81: 738-42

Bosetti C., Negri E., Trichopoulos D. et al.: Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer*, 2002; 102: 262-265

Bouchard C., Brisson J., Fortier M., Morin C., Blanchette C.: Use of oral contraceptive pills and vulvar vestibulitis: a case-control study. *Am J Epidemiol*, 2002; 156: 254-261

Burkman R. T., Fisher A. C., LaGuardia K. D.: Effects of Low-Dose Oral Contraceptives on Body Weight. *J Reprod Med*, 2003; 52: 1030-1034

Citterbart K. et al.: *Gynekologie, Galén a Nakladatelství Karolinum*, 2001, vydání první, Praha; s. 93

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast

cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*, 1996; 347: 1713-1727

Cooper C., Hannaford P., Croft P., Kay C. R.: Oral contraceptive pill use and fracture in women: a prospective study. *Bone*, 1993; 14: 41-45

Cromer B. A.: Bone mineral density in adolescent and young adult women on injectable or oral contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2003; 15: 353-357

Crosignani P. G.: Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update*, 2005; 11: 513-525

Čepický P.: Antikoncepce. Národní centrum podpory zdraví, Imprima, Praha 1993; s. 7-13

Čepický P.: Hormonální antikoncepce. *Remedia*, 2004; 3

Davis A. R., Castano P. M.: Oral Contraceptives and Libido in Women. *Annu Rev Sex Res*, 2004; 15: 297-320

Davis A., Godwin A., Lippman J., Olson W., Kafrisen M.: Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol*, 2000; 96: 913-920

Deligeoroglou E., Michailidis E., Creatsas G.: Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Ann N Y Acad Sci*, 2003; 997: 199-208

Dulíček P., Kalousek I., Malý J.: Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc – jak je to ve skutečnosti. *Interní medicína pro praxi*, 2002; 8: 6-9

Elliot A. M., Hannaford P. C.: Use of exogenous hormones by women and lung cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Contraception*, 2006; 331-335

Erkkola R.: Recent advances in hormonal contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007; 19: 547-553

Fait T.: Současné trendy v antikoncepci. *Farmakoterapie*, 2006; 5: 527-534

Fanta M.: Postkoitální antikoncepce. *Interní medicína pro praxi*, 2002; 19-20

Farley T. M., Meirik O., Collins J.: Cardiovascular disease and combined oral contraceptives: reviewing the evidence and balancing the risks. *Hum Reprod Update*, 1999; 5: 721-35

Fontenot H. B., Harris A. L.: The Latest Advances in Hormonal Contraception. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2008; 37: 369-74

Forman D., Vincent T. J., Doll R.: Cancer of the liver and the use of oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986; 292: 1357-1361

Fraser I. S., McCarron G.: Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1991; 31: 66-70

Gambrell R. D. Jr, Bernard D. M., Sanders B. I., Vanderburg N., Buxton S. J.: Changes in sexual drives of patients on oral contraceptives. *J Reprod Med*, 1976; 17: 165-171

Gemer O., Moscovici O., Ben-Horin C. L. D., Linov L., Peled R. and Segal S.: Oral contraceptives and liver hemangioma: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004; 83: 1199-1201

Graham C. A., Sherwin B. B.: The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as a treatment for premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology*, 1993; 18: 273-281

Hannaford P. C., Selvaraj S., Elliott A. M., Angus V., Iversen L. and Lee A. J.: Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners oral contraception study. *BMJ*, 2007; 335: 651

Hannaford P., Elliot A.: Use of exogenous hormones by women and colorectal cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Contraception* 71, 2005; 95-98

Harlow B. L., Vitonis A. F., Stewart E. G.: Influence of Oral Contraceptive Use on the Risk of Adult-Onset Vulvodynia. *J Reprod Med*, 2008; 53: 102-110

Havlín M.: Nízkodávková hormonální antikoncepce u ženy po čtyřicítce. *Gynekolog*, 2004; 1: 38-41

Havlín M.: Kostní denzita, „low dose contraception“ a dospívající uživatelka. *Gynekolog*, 2002; 6: 320-321

Hedenmalm K., Samuelsson E., Spigset O.: Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives: reporting incidences and potential risk factors for a fatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004; 83: 576-585

Heinemann L. A. J., DoMinh T., Guggenmoos-Holzmann I., Thiel C., Garbe E.: Oral contraceptives and liver cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception*, 1997; 56 :275-284

Henderson B. E., Preston-Martin S., Edmondson H. A., Peters R. L., Pike M. C.: Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. *Br J Cancer*, 1983; 48: 437-440

Hrachovec P., Belejová M., Kilián T., Oborná I.: Hormonální kontracepce. *Klin Farmakol Farm*, 2005; 19: 221-224

Hsing A. W., Hoover R. N., McLaughlin J. K., Co-Chien H. T., Wacholder S., Blot W. J., Fraumeni J. F. Jr.: Oral contraceptives and primary liver cancer among young women. *Cancer Causes Control*, 1992; 3: 43-48

<http://www.esence.ic.cz/STR/kontraceptiva.htm>

<http://www.levret.cz/doskolovani/nesnaze/postupy/files/coc.htm>

Iliadou A., Milsom I., Pedersen N. L., Altman D.: Risk of urinary incontinence symptoms in oral contraceptive users: a national cohort study from the Swedish Twin Register. *Fertil Steril*, 2008; [Epub ahead of print]

Janků P.: Intrauterinní kontracepce. *Interní medicína pro praxi*, 2002; 8

Jellesen R., Strandberg- Larsen K., Jorgensen T., Olsen J., Thulstrup A.M., Andersen A.M.: Maternal use of oral contraceptives and risk of fetal death. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2008; 22: 334-340

Jick S. S., Jick H.: Cerebral venous sinus thrombosis in users of four hormonal contraceptives: levonorgestrel-containing oral contraceptives, norgestimate-containing oral contraceptives, desogestrel-containing oral contraceptives and the contraceptive patch. *Contraception*, 2006; 74: 290-292

Joffe H., Cohen L. S., Harlow B. L.: Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: Predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 1524-1530

Jordan W. M.: Pulmonary embolism. *Lancet*, 1965; 232: 155–160

Kahlenborn CH., Modugno F., Potter D. M., Severs W. B.: Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer. *Mayo Clin Proc*, 2006; 81: 1290- 1302

Kew M. C., Song E., Mohammed A., Hodgkinson J.: Contraceptive steroids as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case/control study in South African black women. *Hepatology*, 1990; 11: 298-302

Kiley J., Hammond C.: Combined Oral Contraceptives: A Comprehensive Review. *Clinic Obstet Gynecol*, 2007; 50: 868-877

Koliba P.: Rizika a přínos hormonální antikoncepce. *Interní medicína pro praxi*, 2007; 11

Kvasnička J. jr.: Mechanismus účinku estrogenů v kardiovaskulárním systému. *Gynekolog*, 2001; 4

La Vecchia C.: Oral contraceptives and ovarian cancer: an update. *Eur J Cancer Prev*, 2006; 15: 117-124

La Vecchia C., Negri E., Parazzini F.: Oral contraceptives and primary liver cancer. *Br J Cancer*, 1989; 59: 460-461

Lammert M., Mautner V. F., Kluwe L.: Do hormonal contraceptives stimulate growth of neurofibromas? A surfy on 59 NF1 patients. *BMC Cance*, 2005; 5: 16

Larsson G., Milsom I., Lindstedt G. and Rybo G.: The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception*, 1992; 46: 327-334

Lech M. M., Ostrowska L.: Risk of cancer development in relation to oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2006; 11: 162-168

Levi F., Pasche C., Lucchini F., La Vecchia C.: Oral contraceptives and colorectal cancer. *Dig Liver Dis*, 2003; 85-87

Lloyd T., Taylor D. S., Lin M. H., Matthews A. E., Eggl D. F., Legro R. S.: Oral contraceptive use by teenager women does not affect peak bone mass: a longitudinal study. *Fertil Steril*, 2000; 74: 734-738

Loose-Mitchell D. S., Stancel G. M., Estrogens and progestins. In: Hardman J. G., Limbird L. E. (eds.) *Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics*, 2001, 10. Vyd., Mc Graw Hill, New York, s. 1597-1634

Lurie G., Thompson P., McDuffie K. E., Carney M. E., Terada K. Y., Goodman M. T.: Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol*, 2007; 109: 597-607

Maheshwari S., Sarraj A., Kramer J., El-Serag H. B.: Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2007; 47: 506-513

Marchbanks P., McDonald J., Wilson H., et al.: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 2002; 346: 2025-2032

Mayans M. V., Calvet X., Bruix J. et al.: Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. *Int J Cancer*, 1990; 46: 378-381

Meijers J. C. M., Middeldorp S., Tekelenburg W.: Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI – independent down regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost*, 2000; 84: 9–14

Michaëlsson K., Baron J. A., Farahmand B. Y., Persson I., Ljunghall S.: Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. *Lancet*, 1999; 353: 1481-1484

Middeldorp S., Meijers J. C., van den Ende A. E. et al.: Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost*, 2000; 84: 1-3

Miller K., Blumenthal P., Blanchard K.: Oral contraceptives and cervical cancer: critique of a recent review. *Contraception*, 2004; 69: 347-351

Milne R. L., Knight J. A., John E. M., et al.: Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005; 350-356

Morrison C. S., Richardson B. A., Mmiro F., Chipato T., Celentano D. D., Luoto J. et al.: Hormonal contraception and the risk of HIV acquisition. *AIDS*, 2007; 21: 85-95

Neuberger J., Forman D., Doll R., Williams R.: Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986; 292: 1355-1357

- Nilsson L., Sölvell L.: Clinical studies on oral contraceptives--a randomized, doubleblind, crossover study of 4 different preparations (Anovlar mite, Lyndiol mite, Ovulen, and Volidan). *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1967; 8: 1-31
- Novotná M.: Kombinovaná hormonální antikoncepce- základní informace o rizicích a výhodách. *Interní medicína pro praxi*, 2002; 8: 10-13
- Oinonen K. A., Mazmanian D.: To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J Affect Disord*, 2002; 229-240
- Ornstein R. M., Fisher M. M.: Hormonal contraception in adolescents. *Paediatr Drugs*, 2006; 8: 25-45
- Palmer J. R., Rosenberg L., Kaufman D. W., Warshauer M. E., Stolley P., Shapiro S.: Oral contraceptive use and liver cancer. *Am J Epidemiol*, 1989; 130: 878-882
- Peřinová J.: Ochrana proti početí (kontracepce, antikoncepce). *Solutio příruční kniha pro lékárny*, 1997; 52-57
- Petri M., Kim M. Y., Kenneth C. et al.: Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythemathosus. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2550-2558
- Pitts S., Emans: Controversies in contraception. *Curr Opin Pediatr*, 2008; 20: 383-389
- Polatti F., Perotti F., Filippa N., Gallina D., Nappi R. E.: Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception*, 1995; 51: 221-224
- Procházková M.: Nežádoucí účinky. *Neurology*, 2006; 66: 349-353
- Rookus M. A., van Leeuwen F. E.: Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. *Netherlands Oral Contraceptives and Breast Cancer Study Group. Lancet*, 1994; 344: 844-851
- Rosenberg M. J., Waugh M. S.: Oral contraceptive discontinuation: A prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179: 577-582
- Salazar E. L., Sojo-Aranda I., López R., Salcedo M.: The evidence for an etiological relationship between oral contraceptive use and dysplastic change in cervical tissue. *Gynecol Endocrinol*, 2001; 15: 23-28
- Segebladh B., Borgström A., Od lind V., Bixo M., Sundström-Poromaa I.: Prevalence of psychiatric disorders and premenstrual dysphoric symptoms in patients with experience of adverse mood during treatment with combined oral contraceptives. *Contraception*, 2008; 50-55
- Seidlová D., *Kontracepce pro praxi*. Praha: Maxdorf, 1997
- Silbernagl S., Despopoulos A.: *Atlas fyziologie člověka*. Praha: Grada Avicenum, 1993; 232-271

- Sjöberg I., Nylander Lundqvist E. N.: Vulvar vestibulitis in the north of Sweden. An epidemiologic case-control study. *J Reprod Med*, 1997; 42: 166-168
- Smith J. S., Green J., Berrington de Gonzalez A. et al.: Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*, 2003; 361: 1159-1167
- Stergachis A.: Epidemiology of the noncontraceptive effects of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 167: 1165-1170
- Syed S., Rahim M., Javed M., Qureshi M. A.: Changes in blood pressure, BMI and ECG patterns in women using low- dose contraceptives. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2008; 18: 31-36
- Szarewská A., Guillebaud J.: *Antikoncepce praktická příručka*. Praha: Victoria Publishing, 1996
- Tans G., Curvers J., Middeldorp S.: A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel-and desogestrel – containing oral contraceptives on the anticoagulation pathways. *Thromb Haemost* 2000; 84: 15–21
- Tavani A., Negri E., Parazzini F., Franceschi S., La Vecchia C.: Female hormone utilization and risk of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, 1993; 67: 635-637
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Hormonal contraception : recent advances and controversies. *Fertil Steril*, 2006; 86: 229-235
- Thomas D. B.: Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature. *Contraception*, 1991; 43: 597-642
- Trojan et al.: *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada Publishing, 1996; 317-327
- UNAIDS. 2005 Report on the Global AIDS Epidemic, Executive Summary. Geneva: Joint United Nation Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2005.
- Vasilakis C., Jick S. S., del Mar Melero-Montes M.: The risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet*, 1999; 354: 1610–1611
- Vana J., Murphy G. P., Aronoff B. L., Baker H. W.: Primary liver tumors and oral contraceptives. *JAMA*, 1977; 238: 2154-2158
- Vessey M., Mane J., Painter R.: Oral contraception and other factors in relation to hospital referral for fracture. Finding a large kohort study. *Contraception*, 1998; 57: 231-235
- Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L.: Fracture risk in very young women using combined oral contraceptives. *Contraception*, 2008; 78: 358-364
- Wahl P., Walden C., Knopp R. et al.: Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 1983; 308: 862-867

Wimberly Y. H., Cotton S., Wanchick A. M., Succop P. A., Rosenthal S. L.: Attitudes and experiences with levonorgestrel 100 microg/ethinyl estradiol 20 microg among women during a 3-month trial. *Contraception*, 2002; 65: 403-406

Wingo P. A., Austin H., Marchbanks P. A. et al.: Oral contraceptives and the risk of death from breast cancer. *Obstet Gynecol*, 2007; 110: 793-800

World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception* 1998; 57: 315–324

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organisation, 2004; 1-186. Available from: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/>

Yu M. C., Tong M. J., Govindarajan S., Henderson B. E.: Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-Asians of Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst*, 1991; 83: 1820-1826