

RIZIKA A PŘÍNOS HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

doc. MUDr. Peter Koliba, CSc.

Gynartis, s. r. o., NZZ Vřesina, Porodnicko-gynekologická klinika FN Olomouc

Práce podává aktuální přehled problematiky kombinované hormonální kontracepce (COC) s ohledem na možná rizika i přínos. Kombinovaná hormonální kontracepce je v současnosti nejspolehlivější antikoncepční metodou. Autor se v práci zaměřil na historii používání COC, dále na farmakologii a metabolismus estrogenů i gestagenů, na příznivé účinky, ale i na možné nežádoucí účinky, rizika a kontraindikace. Nejzávažnější komplikací při užívání COC jsou tromboembolické příhody. Užívání COC má nejen zdravotní rizika, ale i zdravotní výhody. S klesající dávkou estrogenů při tom většina rizik klesá. Požadavky na COC, jako spolehlivost, bezpečnost a dobrou kontrolu menstruačního cyklu, splňují prakticky všechna moderní nízkodávkovaná COC. Přípravky kombinované antikoncepce, které obsahují drospirenon, by mohly mít léčebný efekt pro pacientky s hypertenzí a nadváhou.

Klíčová slova: kombinovaná hormonální kontracepce, estrogeny, progestiny, rizika kontracepce, spolehlivost kontracepce, nežádoucí účinky COC, výhody COC, drospirenon.

RISK AND BENEFIT OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES

The author reports an actual review of the risk and benefit of the combined oral contraceptives (COC). The COC is in the present time the safe method of the birth control. The author discusses the history, pharmacology and metabolism of estrogens, progestins, the benefits and possible adverse events, risk and contraindications of COC. The most serious complication is of thromboembolic event. The risk of adverse events declines by the low-dose therapy. The claim on the safety, reliability and control of the menstrual cycle meet all modern low-dose products. The combination with the drospirenon could have a therapeutic effect especially in women with hypertension and obesity.

Key words: combined oral contraceptives, estrogens, progestins, risk of contraceptives, safety of contraceptives, adverse events, benefits, drospirenon.

Interní Med. 2007; 9(11): 520–524

Hormonální antikoncepce, resp. kombinovaná hormonální antikoncepce (COC) nebo také hormonální kontracepce je u nás nejpoužívanější antikoncepční metodou. V současné době užívá některý z přípravků kombinované hormonální antikoncepce v České republice přibližně 34 % žen ve fertilním věku a svou každodenní tabletu bere téměř 80 milionů žen na celém světě (5, 26, 27).

Přesto i dnes řada lidí přistupuje k hormonální antikoncepci s nedůvěrou. Některé ženy mají strach z toho, že přiberou na hmotnosti, jiné ze zvýšeného růstu ochlupení nebo že se změní jejich sexualita (2, 3). Často ženy vnímají užívání hormonální kontracepce jako něco „nepřirozeného“. Někdy i lékaři, především z jiných oborů než gynekologie, odmítají hormonální kontracepci a nezdírkají hormonální léčbu vůbec. Hlavním důvodem je zvýšené riziko tromboembolických komplikací, případně obava z možného poškození jater nebo z možného rizika rakoviny prsu (26). Pro mnohé ženy je ochrana před nechtěným těhotenstvím životně důležitá, protože v graviditě by mohlo dojít k významnému zhoršení jejich základní choroby (např. u sclerosis multiplex) (15, 29).

U žen přetrvává řada mýtů, které o hormonální antikoncepci kolují, např. že antikoncepce zvyšuje riziko rakoviny (je naopak zjištěno, že riziko rakoviny vaječníků a dělohy klesá, čím déle se antikoncepce užívá) (8, 10). Další obavou je zvýšení hmotnosti po nasazení COC. Neexistuje však žádná studie, ze

kteří by vyplývalo, že se po antikoncepci přibírá na váze. Ženy se také obávají, že COC negativně ovlivní jejich sexuální apetenci. Podle některých studií užívání antikoncepce skutečně apetenci negativně ovlivňuje, podle jiných fakt, že se ženy nemusí bát otěhotnění, jejich sexuální touhu zvyšuje. Další mýtus je, že dlouhodobé užívání antikoncepce škodí. Čtyři ženy z deseti si myslí, že antikoncepce bude mít negativní vliv na jejich pozdější schopnost otěhotnět. Opak je pravdou, statistiky ukazují, že padesát procent žen otěhotní do tří měsíců po vysazení antikoncepce (8, 28).

Kde je pravda a jaký je současný pohled na rizika a přínos hormonální kontracepce?

Antikoncepci můžeme dělit podle dávky estrogenů, podle typu gestagenů a podle aplikační formy – na perorální a neperorální (např. transdermální, vaginální kroužek, nitroděložní tělísko, intramuskulární nebo subkutánní depotní formy). U perorálních přípravků rozlišujeme dávku vysokou (40–50 µg), dávku nízkou (30–37,5 µg) a dávku velmi nízkou (15–20 µg). Podle typu progestinu rozlišujeme čtyři skupiny. Jsou to progestiny s reziduální androgenní aktivitou, s minimální androgenní aktivitou, s antiandrogenní aktivitou a s antimineralokortikoidní aktivitou. Podle způsobu užívání můžeme rozlišit přípravky monofázické, bifázické a kombinované a trifázické (2, 4, 6, 8, 11, 23).

Hormonální kontracepce (COC) je v současnosti nejspolehlivější antikoncepční metodou. Mechanismus účinku kombinovaného podávání estrogenů a gestagenů spočívá v zábraně ovulace a využívá tzv. princip negativní zpětné vazby na hypotalamo-hypofyzární systém (2, 22, 23). Přirozená produkce pohlavních hormonů ve vaječnících – 17-beta estradiolu a progesteronu – je řízena centrálně z hypotalamu. Gonadoliberiny (GnRH) produkované v hypotalamu ovlivňují uvolňování gonadotropinů z hypofýzy – folikulostimulačního hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH). Gonadotropiny vyvolávají zvýšenou tvorbu estrogenů a gestagenů ve vaječnících. Stoupající hladina pohlavních hormonů poté negativní zpětnou vazbou potlačí uvolňování FSH a LH. Při podávání i velice nízkých dávek pohlavních hormonů zvenčí klesají oba gonadotropiny a nedochází ke zrání a uvolnění vajíčka z vaječníku ani k růstu a přípravě děložní sliznice pro přijetí zárodku. Na antikoncepčním účinku se zřejmě podílí i negativní ovlivnění transportu oocyty (2). 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. COC ovlivňuje také děložní sliznici a tím zabraňuje nidaci vajíčka, zahuštěním cervikálního hlenu v děložním hrdle negativně ovlivňuje pronikání spermií do dě-

lohy a také omezuje pohyblivost vejcovodů, která je důležitá pro správnou funkci transportu oplodněného oocyty. Toto je hlavní funkce a největší přínos COC. Je to také výhodou při užívání COC, kdy ženy a dívky nemusí trpět obavami a každměsíčním 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 organizmus ženy: příznivě upravuje intenzitu menstruačního krvácení, hlavně u žen, které mají bez antikoncepce hypermenoreu, a umožňuje také kontrolu nad pravidelností krvácení. Dále významně snižuje intenzitu menstruačních bolestí, především u dívek s dysmenoreou a premenstruačním syndromem (19, 30). U dívek a žen, které mají potíže s hyperandrogenním syndromem (akné, hirsutismus a syndrom polycystických ovarií), má COC příznivý účinek na pleť (3, 12, 19). Při dlouhodobém užívání se dokonce popisuje snížení rizika výskytu rakoviny dělohy, vajec, tlustého střeva a konečníku.

Ideální antikoncepce asi neexistuje. Co by ale antikoncepce měla hlavně splňovat? Měla by být:

- spolehlivá
- zdraví neškodná
- jednoduchá na používání
- cenově dostupná
- přijatelná pro oba partnery
- bez nežádoucích účinků na plodnost po jejím vysazení.

Historie kombinované hormonální antikoncepce

Použití kombinace hormonů estrogenů a gestagenů slaví právě v roce 2007 padesátiletou historii. V roce 1957 přišla poprvé v USA na trh antikoncepční kombinace norethinodrel + mestranol a norethisteron + mestranol, nejdříve jen jako lék menstruačních poruch, od roku 1959 pak jako antikoncepční pilulka. Na jejím vývoji mají zásluhu Pincus a Chang ve Worcester Foundation for Experimental Biology v USA, kteří v roce 1951 zahájili program vývoje antikoncepční pilulky (10, 13). Pro další vývoj byly důležité fáze:

- nahrazení mestranolu ethinylestradiolem, který je dodnes estrogenní složkou všech antikoncepčních preparátů, a hledání co nejnižší účinné dávky estrogenů (v současnosti je běžná dávka 20–40 µg, nejnižší používaná dávka je 15 µg ethinylestradiolu) (2, 9, 26)
- zkoušení různé fázicity přípravků od původně monofázických (složení všech tablet bylo stejné) k sekvenčním. Z kombinovaných preparátů jsou dnes nejčastěji využívány preparáty monofázické, v menší míře pak třífázové (5).
- vývoj dalších progestinů s co nejnižší androgenní aktivitou (desogestrel, gestoden, norges-

timát), progestinů s antiandrogenní aktivitou (cyproteron acetát, dienogest), nebo i progestinů s antimineralokortikoidní aktivitou (drospirenon). Gestageny perorální kontracepce jsou členěny do tří skupin, podle jejich chemické struktury a historického vývoje. Nejstarší skupinou jsou pregnany odvozené od 17 beta-hydroxyprogesteronu. Zástupci estranů (norethisteron, lynestrenol) jsou již zastoupeny v některých používaných preparátech COC. Nejužívanějšími progestiny jsou gonany, jejichž základem je stejně jako u estranů struktura 19-nortestosteronu. Základním progestinem této skupiny je levonorgestrel, od něhož jsou odvozeny další, tzv. „nové progestiny“ (též progestiny III. generace), vykazující některé výhodné metabolické vlastnosti (2).

V Československu přišel na trh první přípravek kombinované hormonální antikoncepce (Antigest, 100 µg mestranolu + 5 mg methenmanidon acetátu) v roce 1965. Až do konce 80. let daleko převládaly tuzemské preparáty (Antigest B, Biogest, Norbiogest, Neogest); změny jejich složení vcelku kopírovaly světové trendy. Po roce 1990 se na trhu rychle objevilo široké spektrum přípravků, plně srovnatelné s teroukoly západní země (11, 27).

Farmakologie a metabolismus estrogenů

Ve všech dnešních preparátech je estrogenní složkou ethinylestradiol (EE). Má vysokou účinnost po perorálním podání, a to díky ethinylové skupině v pozici C 17, znemožňující jeho oxidaci. Prvním metabolickým krokem v jeho degradaci je hydroxylace. EE je dobře absorbován z gastrointestinálního traktu. Díky významnému first-pass efektu v játrech a v mukóze tenkého střeva (eliminace látky během první pasáže) 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 estrogeny je způsoben výrazně pomalejší degradací. Důsledkem jsou vysoké intracelulární hladiny EE v hepatocytech. 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 (2).

Farmakologie a metabolismus gestagenů

Na rozdíl od ethinylestradiolu, který je estrogenní složkou COC, je spektrum progestinů velmi pestré.

Pro klinickou praxi jsou důležité vlastnosti progestinu, přítomnost androgenního či antiandrogenního, event. antimineralokortikoidního přídatného účinku. V současnosti jsou nejčastější gestagenní komponentou jednotlivých preparátů cyproteron-acetát, levonorgestrel, desogestrol, gestogen, norgestimát a nejnověji dienogest a drospirenon.

Cyproteron-acetát (CPA) je odvozený od 17a-hydroxyprogesteronu. 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 gestagenní. Dobře se vstřebává z trávicího traktu, jeho biologická dostupnost je téměř 100 %. Minimálně se váže na SHBG (sex hormone binding globulin), většina účinné látky je v plazmě vázána na albumin. CPA v kombinovaném přípravku nesnižuje estrogeny indukovanou koncentraci SHBG (6).

Levonorgestrel (LNG) je prvním zástupcem gonanů. 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 % (2, 6).

Desogestrel (DSG) je prodrogou. Samotná látka nemá afinitu k progesteronovému receptoru ani k SHBG. Metabolizuje v mukóze tenkého střeva a v játrech. Aktivním metabolitem je 3-ketodesogestrel (3-KDG), jehož biologická dostupnost je asi 75 %. Ve srovnání s dalšími progestiny 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 GSD. Maximální sérové koncentrace je dosaženo dříve po přímém podání 3-KDG, z hlediska biologického účinku je však výhodnější využití jeho prodrogy DSG (2).

Gestoden (GSD) je nejúčinnějším progestinem ze skupiny gonanů. 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 proteínům. GSD nepodléhá first-pass efektu v játrech a jeho metabolity jsou velmi málo účinné nebo zcela neúčinné. Je tedy na rozdíl od NGM a DSG vlastní aktivní látkou. Kompletně se absorbuje a jeho biologická dostupnost je téměř 100 %. Jeho hladiny jsou stejné 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 cyto-

chrom P 450, které se účastní metabolismu steroidů. Hlavními metabolickými cestami je redukce 4–3 keto skupiny 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 DSG a NGM.

Norgestimat (NGM) je velmi rychle metabolizován sliznicí žaludku, tenkého střeva a mikrozomálním aparátem v játrech. Na účincích norgestimatu 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 17b-acetátu. Zatímco se NGM prakticky neváže na glukokortikoidní a mineralokortikoidní receptory, vykazuje LNG a LNG 17b-acetát poměrně vysokou afinitu k mineralokortikoidnímu receptoru. Stejně jako ostatní nové progestiny nesnižují estrogenní indukovanou hladinu SHBG a mají pozitivní vliv na lipidové spektrum (2, 6).

Dienogest (DNG) je stejně jako GSD je i DNG vlastní aktivní látkou. Jeho metabolity jsou prakticky neúčinné, i když in vitro vykazují nízkou afinitu k receptoru progesteronovému, estrogennímu, ale i androgennímu. Dobře se absorbuje z trávicího traktu a jeho biologická dostupnost je 95 %. Maximální koncentrace v krvi je dosažena za 1 hodinu. Eliminační poločas je velmi krátký a pohybuje se 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 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 (1).

Drospirenon je teprve nedávno syntetizovaný progestin, který se svými vlastnostmi, na rozdíl od progestinů syntetizovaných dříve (medroxyprogesteron acetátu, levonorgestrelu) (20), podstatně více blíží přirozenému progesteronu. Drospirenon je derivátem 17 α -spironolaktону, přičemž u zvířat i u člověka vykazuje agonistickou aktivitu na progesteronových receptorech (20), inhibiční aktivitu na receptorech pro aldosteron či testosteron a klinicky zanedbatelnou aktivitu na estrogenových či glukokortikoidních receptorech. Jemu vlastní antiandrogenní a antimineralokortikoidní 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 acné vulgaris či u žen trpících hirsutismem. 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 organismu prakticky kompletně biotransformován. K jeho nejdůležitějším metabolitům přitom patří jeho kyselá forma, vzniklá otevřením laktonového kruhu, a 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfát – oba metabolity vznikají bez zapojení cytochromu P-450 (1, 5, 20, 24, 25). Toto je významný příznivý fakt s ohledem na možné lékové interakce.

Příznivé účinky hormonální antikoncepce

Pozitivní účinky COC jsou jednak individuální – pro tu ženu a dívku, která COC užívá, jednak jde o pozitivní vliv užívání COC na výskyt některých nepříznivých diagnóz. Jde především o významný dopad na snížení počtu nechtěných těhotenství a snížení počtu interrupcí (3, 28). S tím souvisí i snížení výskytu mimoděložního těhotenství.

Pro ženu užívající COC jsou ovšem důležitější konkrétní účinky na její organismus. U většiny žen pozorujeme příznivé ovlivnění funkčních potíží spojených s menstruací. Byl prokázán pozitivní vliv na snížení objemu menstruační krve u přípravků s vyšším obsahem EE až o 50 %, což lze využít i léčebně u dívek s hypermenoreou. Obdobně příznivý účinek je i u potlačení příznaků premenstruačního syndromu a dysmenorey, především u dospívajících dívek (12, 19). COC snižuje na minimum i výskyt funkčních ovariálních cyst a uvádí se i snížení výskytu pánevní zánětlivé nemoci (2, 5). Při dlouhodobém užívání COC se uvádí projektivní účinek na snížení rizika karcinomu endometria i karcinomu ovaria (6, 11).

Spolehlivost kombinované hormonální antikoncepce

Mezi největší přednosti COC patří její spolehlivost. Velmi vysoká bezpečnost dnešních preparátů je udávána hodnotou Pearlova čísla 0,1–0,2. Příčinou selhání bývá nejčastěji chyba v užívání COC, jenom zřídka se jedná o důsledek poruchy vstřebávání či o vliv lékové interakce. Účinnost všech dostupných preparátů z hlediska počtu otěhotnění je velmi vysoká (27). Dojde-li ovšem během užívání COC k otěhotnění, riziko pro plod není zvýšeno. Výjimkou je užití preparátů s antiandrogenním účinkem – např. cyproteronacetátem (CPA), který by mohl vést k poškození mužského plodu (4). Užívání COC v těhotenství není zdravotní indikací k interrupci (9).

Rizika kombinované hormonální antikoncepce

Lze téměř s jistotou prohlásit, že pro zdravou ženu je hormonální antikoncepce neškodná. Už v roce

1991 odborníci Světové zdravotnické organizace zveřejnili skutečnost, že ve srovnání s možnými nepřijemnými vedlejšími účinky má pilulka několikrát více účinků příznivých a blahodárných. Riziko ovšem zůstává pro tzv. rizikovou pacientku, kde řadíme ženy s vysokým krevním tlakem, ženy s vysokým cholesterolem, ženy s nadváhou, diabetičky, kuřačky, ženy trpící na kvasinková onemocnění, mykózy pochvy a hlavně ženy a dívky s vrozenou trombofilií (7, 15, 19, 21).

Absolutní kontraindikace

Mezi absolutní kontraindikace patří šestinedělí. Dále mezi kontraindikace COC patří dekompenzovaná hypertenze (nad 160/100 torr nebo vyšší), arteriální komplikace, aktuální hluboká žilní trombóza, trombofilní mutace a u žen ve věku nad 35 let kouření více než 15 cigaret denně. Zásadní kontraindikací jsou tromboembolická nemoc v anamnéze, vrozené hyperkoagulační stavy, dlouhodobá imobilizace, aktuální nebo anamnestická ischemická choroba srdeční, anamnéza cévní příhody mozkové, komplikované srdeční vady, rovněž migrény vznikající při užívání COC (7, 15, 19, 21). K dalším kontraindikacím patří hormonálně dependentní nádory (endometria, endometroidní karcinom ovaria i atypická dysplázie prsu, karcinom prsu do 5 let po onkologické léčbě), ICHS, cévní mozková příhoda, neléčená nebo nedostatečně korigovaná arteriální hypertenze, primární plicní hypertenze, krvácení z dělohy nejasné etiologie a akutní onemocnění jater a chronické jaterní choroby spojené s poruchou jaterních funkcí (aktivní virová hepatitis i dekompenzovaná cirhóza), benigní i maligní nádory jater. Kontraindikací však není benigní familiární hyperbilirubinémie, morbus Gilbert, bez ohledu na hladinu bilirubinu. Z důvodů lékové interakce je kontraindikací léčba rifampicinem a antiepileptiky metabolizujícími cytochrom P450 (9, 10, 21).

Nežádoucí účinky kombinované hormonální antikoncepce

Negativní ovlivnění metabolismu sacharidů staršími preparáty kombinované COC s vyšší dávkou obou steroidních složek je dobře známé. Za zhoršenou glukózovou toleranci je nejspíše zodpovědná jak složka gestagenní, tak v menší míře i složka estrogenní. Nízkodávkované preparáty a především preparáty s nízkou androgenní aktivitou vykazují velmi malý vliv na metabolismus cukrů (2).

Nejzávažnější komplikací při užívání hormonální kontracepce jsou tromboembolické příhody. V prosinci 1995 byly uveřejněny výsledky tří nezávislých studií, které sledovaly výskyt venózních tromboembolických příhod u žen užívajících COC a došli k závěru, že užívání kombinované antikoncepce tzv. 3-generace

(obsahující progestogeny desogestrel nebo gestoden spolu s 30 µg nebo méně estrogenu) je spojeno s dvakrát vyšším rizikem vzniku tromboembolizmu než užívání COC obsahujících levonorgestrel a podobně nízké množství estrogenu (7, 14, 19, 21).

Relativní riziko se u kombinovaných preparátů pohybuje okolo hodnoty 3–4. Zásadní význam má především estrogenní složka, tento vliv může být ovlivněn dávkou a druhem progestinu. Výsledky studií, zabývajících se vlivy jednotlivých progestinů na koagulační faktory, prokázaly variabilní zvýšení koncentrace faktoru VII, X, XII, snížení antitrombinu III, plazminogenu či fibrinogenu a další. Tento prokoagulační posun v koncentraci faktorů srážlivosti je částečně kompenzován zvýšením fibrinolytické aktivity, a to zejména u progestinů s reziduální androgenní aktivitou (18). Progestiny s nízkou androgenní aktivitou tuto příznivou vlastnost nemají, navíc méně inhibují estrogenu indukovanou tvorbu koagulačních faktorů (2). Absolutní kontraindikací jsou deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, homozygotní forma faktoru V – Leidenská mutace a kombinace jiných trombofilních mutací. Ostatní trombofilní mutace představují pouze relativní kontraindikaci. Screeningové vyšetřování žen před předpisem COC na přítomnost trombofilních mutací není indikováno. Je vhodné u žen se zatíženou rodinnou anamnézou (7, 10, 21). Hematologové u nás doporučují vyšetřovat APC rezistenci a tímto vyšetřením dokážou téměř s jistotou vyloučit Leidenskou mutaci (7, 14, 19, 21).

Progestiny jako inhibitory cytochromu P450 zpomalují metabolismus některých léků a můžou tak protrahovat jejich účinek (antidepresiva, antikoagulační, antidiabetika). Vedle GSD a 3-KDG, které jsou silnými inhibitory cytochromu P 450, má NGM účinek slabý a dienogest jej postrádá. Vzhledem k užívané dávce progestinu jsou však uvedená rizika poměrně malá (24).

Bezpečnost a snášenlivost

Antikoncepční přípravky a přípravky pro hormonální substituční terapii se liší především v použité progestinové složce, a od ní se také odvozují rozdíly v profilu nežádoucích účinků (25). 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 (21). Na druhé straně antiandrogenní a antiandrogenní účinky drospirenonu ovlivňují příznivě kardiovaskulární funkce. V závislosti na dávce kombinace obsahující drospirenon mírně snižovaly hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku ve srovnání s placebem.

Drospirenon je nový gestagen, který vykazuje kromě antiandrogenního účinku specificky také parciální antimineralokortikoidní účinek – PARA účinek (progestin vykazující aktivitu vůči receptorům aldosteronu). Kombinace těchto dvou účinků posky-

tuje příznivější profil kardiovaskulární bezpečnosti. Toto působení se uskutečňuje tak, že drospirenon blokuje podobně jako saluretikum spironolakton receptory aldosteronu, a tím může zasáhnout do renální regulace systému renin-angiotenzin-aldosteronu (RAAS) (24, 25).

Závěr

Užívání COC má nejen zdravotní rizika, ale i zdravotní výhody. S klesající dávkou estrogenu i zdravotní výhody, přičemž většina výhod zůstává zachována. Požadavky na přípravky hormonální antikoncepce, tedy spolehlivost, bezpečnost, toleranci a dobrou kontrolu menstruačního cyklu, splňují prakticky všechna moderní nízkodávkovaná COC. Z jejich širokého spektra lze ženám individuálně vybrat maximálně vyhovující preparát. Na základě dosud provedených studií je možno konstatovat, že riziko arteriálních cévních onemocnění u zdravých nerizikových uživatelů kombinované hormonální kontracepce není zvýšené (14, 16). Přípravky kombinované antikoncepce, které obsahují drospirenon, by se dokonce mohly stát lékem volby pro ženy, které trpí nadváhou nebo zvýšeným TK.

doc. MUDr. Peter Koliba, CSc.

Gynartis, s. r. o., NZZ Vřesina,
Porodnicko-gynekologická klinika FN Olomouc
Malá Strana 70, Vřesina 742 85
e-mail: koliba@gynartis.com

Literatura

1. Barták A. Dienogest – zajímavý a perspektivní progestin pro orální kontracepci. *Gynekolog* 2007; 16: 184–186.
2. Cibula D. Farmakologie kombinované perorální antikoncepce. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 1997; 6: 372.
3. Cibula D. Příznivé a nepříznivé účinky hormonální kontracepce na kůži. *Prakt. Gynek.* 1998; 2: 24.
4. Cibula D. Farmakologie progestinů používaných v preparátech perorální hormonální antikoncepce. *Čes. Gynek.*, 2000; 65: 20.
5. Cibula D. Kombinovaná hormonální kontracepce. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2001; 10: 136–151.
6. Cibula D. Hormonální kontracepce. In: Cibula D, et al. (eds.): *Základy gynekologické endokrinologie*. Grada Praha, 2002: 201.
7. Cibula D, et al. Konsenzuální stanovisko k indikacím vyšetření Leidenské mutace (FVL – Leidenská mutace faktoru V) před doporučením kombinované hormonální kontracepce (COC) či hormonální substituční léčby (HRT). *Čes. Gynek.* 2003; 68: 212.
8. Čepický P. Klinické aspekty kombinované perorální kontracepce. *Mod. Gynek. Porod.* 1997; 6: 383.
9. Čepický P, et al. Doporučení k předpisu kombinované perorální antikoncepce (COC). *Čes. Gynek.*, 2005; 70: 465–468.
10. Čepický P. Česká doporučení k předpisu antikoncepce a zdravotní kritéria k užívání antikoncepce WHO. *Mod. Gynek. Porod.* 2004; 12: 42.
11. Čepický P. Kombinovaná hormonální antikoncepce. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2004; 13: 4.
12. Davis AJ. Má se předepisovat perorální kontracepce dospívajícím dívkám trpícím chronickým onemocněním? *Gynekologie po promoci* 2001; 1: 43.
13. Driák D. Perspektivy antikoncepce. *Gynekolog* 2007; 16: 176–183.
14. Dulíček, P. Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc – patofyziologické poznatky a praktická doporučení. *Čes. Gynek.* 2001; 66: 363.
15. Koliba P, Petzel M. Vliv hormonální kontracepce na roztroušenou mozkomíšní sklerózu. *Prakt. gynek.* 2005; 3: 20–21.

16. Křepelka P. Jak se liší aktualizovaná „doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce 2005“ a „Medical eligibility criteria for contraceptive use WHO 2004“ *Moderní gynekologie a porodnictví* 2005; 14 (suppl. 1): 12.
17. Nižňanská Z. Nízkodávkovaná kombinovaná hormonální antikoncepce. *Gynekológia pre prax* 2003; 1: 45.
18. Nižňanská Z, a kol. Využití hormonů v gynekologii dětí a dospívajících. *Gynekol. Prax*, 2007; 5: 133–138.
19. Novotná M, a kol. Arteriální cévní onemocnění u uživatelů kombinované hormonální kontracepce. *Čes. Gynek.*, 2002; 67: 157–163.
20. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 255–261.
21. Paseka J, et al. Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc. II. Patofyziologický podklad. *Čes. Gynek.* 1998; 63: 330.
22. Presl J. Hormonální kontracepce. In: Presl J, et al. *Kontracepce*. Galén Praha, 1993; 35.
23. Seidlová D. Kontracepce pro praxi. Maxdorf, Praha, 1997: 148 s.
24. Shulman LP. A review of drospirenone for safety and tolerability and effects on endometrial safety and lipid parameters contrasted with medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel, and micronized progesterone. *J Womens Health*. 2006; 15: 584–590.
25. Schurmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric* 2004; 7: 189–196.
26. Uzel R. Hormonální antikoncepční tableta. www.planovanirodiny.cz
27. Uzel R. Epidemiologie antikoncepce. *Moderní gynekologie a porodnictví* 1997; 6: 368.
28. Uzel R. Antikoncepce a potraty v ČR. *Moderní gynek. a porod.*, 2001; 10: 10.
29. Zapletalová O, Hradilek P, Doležil D, Koliba P, Woznicová I. The effect of pregnancy and delivery/abortion in the course of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2004; 11: 128–129.
30. Živný, J, Cibula, D. Terapeutické využití hormonální kontracepce. *Moderní Gynek. Porod.* 1997; 6: 400.