

Univerzita Karlova

Pedagogická fakulta

Katedra biologie, geologie a environmentálních studií

## BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Hormonální antikoncepce a její vliv na trombofilní stavy

Hormonal contraception and its impact on thrombophilic conditions

Kateřina Dernerová

Vedoucí práce: RNDr. Ing. Edvard Ehler, Ph.D.

Studijní program: Biologie, geologie a environmentalistika se zaměřením na vzdělávání

Odevzdáním této bakalářské práce na téma Hormonální antikoncepce a její vliv na trombofilní stavy potvrzuji, že jsem ji vypracovala pod vedením vedoucího práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Prohlašuji, že jsem při její tvorbě nepoužila nástrojů umělé inteligence jiným způsobem, než je uvedeno ve vyjádření, které je součástí textu práce. Dále potvrzuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 10. 4. 2025

Ráda bych tímto vyjádřila své upřímné poděkování RNDr. Ing. Edvardu Ehlerovi Ph.D. za cenné rady, odborné vedení a trpělivost při zpracování mé bakalářské práce. Dále děkuji své rodině a přátelům za podporu a motivaci během celého studia. V neposlední řadě děkuji všem, kteří mi jakýmkoliv způsobem pomohli při získávání podkladů a informací pro tuto práci.

## **ABSTRAKT**

Tato bakalářská práce se zabývá hormonální antikoncepcí a jejím vlivem na trombofilní stavy. Úvodní část poskytuje historický přehled vývoje antikoncepčních metod. Následně jsou podrobně analyzovány základní složky hormonální antikoncepce – estrogenní a progestinová – včetně jejich farmakologických vlastností a mechanismu účinku. Práce rozlišuje jednotlivé typy hormonální antikoncepce, jako jsou kombinovaná, čistě gestagenní a nouzová antikoncepce, a vysvětluje jejich účinnost a indikace.

Důležitou součástí práce je posouzení rizik spojených s užíváním hormonální antikoncepce, zejména její vliv na hemostázu a zvýšené riziko tromboembolických komplikací. Zvláštní pozornost je věnována Leidenské mutaci genu F5, která významně zvyšuje predispozici k žilní trombóze. Práce dále shrnuje kontraindikace hormonální antikoncepce a zdůrazňuje nutnost individuálního přístupu při jejím předepisování.

V závěru jsou diskutovány alternativní metody antikoncepce, které mohou představovat bezpečnější volbu pro ženy s vyšším rizikem trombofilních stavů. Práce poskytuje komplexní pohled na problematiku a přispívá k lepšímu pochopení souvislostí mezi hormonální antikoncepcí a poruchami krevní srážlivosti.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

hormonální antikoncepce, srážlivost krve, Leidenská mutace, estrogenní složka, progestinová složka

## **ABSTRAKT**

This bachelor's thesis examines hormonal contraception and its impact on thrombophilic conditions. The introductory section provides a historical overview of contraceptive methods. Subsequently, the fundamental components of hormonal contraception – estrogenic and progestin – are analysed in detail, including their pharmacological properties and mechanisms of action. The thesis distinguishes different types of hormonal contraception, such as combined, progestin-only, and emergency contraception, explaining their effectiveness and indications.

A crucial part of this study assesses the risks associated with hormonal contraception use, particularly its effects on hemostasis and the increased risk of thromboembolic complications. Special attention is given to the Leiden mutation of the F5 gene, which significantly predisposes individuals to venous thrombosis. The thesis also summarizes contraindications for hormonal contraception and highlights the importance of an individualized approach when prescribing it.

In conclusion, alternative contraceptive methods are discussed, which may offer a safer option for women at higher risk of thrombophilic conditions. This study provides a comprehensive insight into the topic and contributes to a better understanding of the relationship between hormonal contraception and blood clotting disorders.

## **KEY WORDS**

hormonal contraception, blood clotting, Leiden mutation, estrogenic components, progestin components

## Obsah

Úvod .....	7
1 Metodologie práce .....	8
2 Hormonální antikoncepce.....	9
2.1 Vývoj a výzkum hormonální antikoncepce .....	9
3 Typy hormonální antikoncepce .....	11
3.1 Estrogenní složka .....	11
3.1.1 Ethinylestradiol.....	12
3.1.2 Estradiol valerát.....	13
3.2 Progestinová složka .....	15
3.2.1 Dienogest.....	16
3.2.2 Levonorgestrel .....	17
3.2.3 Norethisteron .....	18
3.3 Kombinovaná hormonální antikoncepce .....	19
3.3.1 Kombinovaná orální antikoncepce .....	21
3.3.2 Kombinovaná injekční antikoncepce.....	22
3.3.3 Kombinovaná antikoncepční náplast.....	23
3.3.4 Kombinovaný vaginální systém .....	23
3.4 Progestinová hormonální antikoncepce .....	24
3.4.1 Progestinová orální antikoncepce.....	25
3.4.2 Depotní medroxyprogesteronacetát.....	26
3.4.3 Noretisteron enantát.....	27
3.4.4 Levonorgestrelové a etonogestrelové implantáty .....	27
3.5 Nitroděložní kontracepční systém s levonorgestrem .....	28
3.6 Nouzová (postkoitální) antikoncepce .....	29
4 Mechanismus účinku hormonální antikoncepce.....	31
4.1 Hormonální antikoncepce a hemostáza .....	32
5 Rizikové faktory pro užívání hormonální antikoncepce.....	34
5.1 Leidenská mutace .....	35
5.1.1 Gen F5 .....	37
6 Alternativy k hormonální antikoncepci .....	39
7 Rekapitulace - souvislosti a důsledky.....	41

Závěr.....	43
Seznam zkratek.....	44
Seznam odborných zdrojů .....	46
Seznam ostatních zdrojů.....	52
Vyjádření k využití nástrojů umělé inteligence .....	54

## Úvod

Hormonální antikoncepce představuje jednu z nejrozšířenějších metod prevence nechtěného těhotenství. Její široké využití je dáno nejen vysokou účinností, ale také dalšími benefity, jako je regulace menstruačního cyklu či zmírnění některých gynekologických potíží.

Přestože se jedná o běžně používanou metodu kontracepce, její účinky na organismus nejsou vždy dostatečně diskutovány, zejména pokud jde o možné zdravotní riziko v podobě ovlivnění srážlivosti krve.

Práce se zaměřuje na estrogení a progestinovou složku hormonální antikoncepce, včetně vybraných syntetických hormonů, mezi nimi ethinylestradiol, estradiol valerát, dienogest, levonorgestrel a norethisteron. Diskutovány jsou jak kombinované, tak čistě progestinové a nouzové formy antikoncepce, jejich účinnost, rizika a kontraindikace.

Cílem této práce je poskytnout ucelený přehled dostupných možností hormonální antikoncepce, představit hlavní rizika a upozornit na nutnost individuálního přístupu při jejím výběru. Klíčovou částí práce je také analýza účinků hormonální antikoncepce na organismus, s důrazem na její vliv na hemostázu. Významným tématem je zvýšené riziko tromboembolických komplikací, zejména u žen s predispozicí ke srážlivým poruchám, jako je Leidenská mutace genu F5.

Neméně důležitým cílem práce je zvýšit povědomí o možnosti volby antikoncepce, a to zejména u mladých žen, které s hormonální antikoncepcí teprve začínají. Práce se proto zaměřuje na předání informací o bezpečnosti hormonální antikoncepce a na alternativní metody, které mohou být vhodnější pro ženy s vyšším rizikem trombofilních stavů.

## **1 Metodologie práce**

Tato bakalářská práce je koncipována jako přehledová studie zaměřená na hormonální antikoncepci a její vliv na srážlivost krve. Cílem práce je nejen shrnout dostupné vědecké poznatky, ale také upozornit na možná zdravotní rizika spojená s užíváním hormonální antikoncepce, zejména ve vztahu k trombofilním stavům. Práce je strukturována tak, aby byla srozumitelná i širší odborné veřejnosti, čímž může plnit rovněž edukativní funkci.

Při zpracování tématu byla využita rozsáhlá rešerše vědeckých článků publikovaných v recenzovaných časopisech, včetně odborné literatury. Primárními zdroji byly relevantní monografie, odborné studie a články dostupné v mezinárodních databázích (například PubMed) a také konzultace s lékařským odborníkem. Výběr literatury byl prováděn systematicky s důrazem na vědeckou kvalitu a aktuálnost informací.

Při vyhledávání relevantních studií byly také využity nástroje umělé inteligence, které usnadnily identifikaci odborných článků na základě klíčových pojmů. Po následné analýze abstraktů byly vybrány pouze ty studie, které odpovídaly tematickému zaměření práce a splňovaly kritéria odborné kvality. Tento postup zajistil faktickou přesnost a vědeckou validitu prezentovaných informací.

## 2 Hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce je běžná a vyhledávaná metoda prevence těhotenství, která využívá syntetické hormony k ovlivnění menstruačního cyklu a blokování ovulace (Wright et al., 2020). Její hlavní účinné látky jsou estrogen a progestin, což jsou uměle vytvořené analogy ženských pohlavních hormonů (Sitruk-Ware, 2016). Tyto hormony pracují především tak, že brání vaječnicům v uvolnění vajíčka (ovulaci), mění strukturu děložní sliznice, aby bránily případnému oplodnění, a zahušťují cervikální hlen, což znesnadňuje spermatu průchod do dělohy (Wright et al., 2020).

Tato antikoncepční metoda se nejčastěji používá ve formě pilulek, náplastí, injekcí nebo nitroděložních tělísek. Kromě ochrany proti nechtěnému těhotenství přináší hormonální antikoncepce i další výhody, jako je snížení výskytu akné, úprava nepravidelného menstruačního cyklu a úleva od bolestivých menstruací (Havlín, 2017). Na druhou stranu má i svá rizika, například v podobě nežádoucích vedlejších účinků a zvýšeného rizika vzniku krevních sraženin (trombózy) (Heikinheimo et al., 2022).

### 2.1 Vývoj a výzkum hormonální antikoncepce

Samotná myšlenka antikoncepce je založena na předpokladu antikoncepčního účinku těhotenství, jelikož těhotné ženy nemohou za normálních okolností otěhotnět. Během gravidity totiž jednoduše nedochází k ovulaci (Wright et al., 2020).

První důkazy o inhibici ovulace pocházejí ze začátku 20. století. Profesor fyziologie Ludwig Haberlandt úspěšně pozoroval tento jev potom, co podal výtažek z ovarií myším. Tuto metodu nazval hormonální sterilizací (Wright et al., 2020). V roce 1920 byla inhibice plodnosti pozorována u mnoha dalších zvířecích druhů. Gynekolog Otfried Otto Fellner demonstroval tento jev podáním steroidních hormonů (Sitruk-Ware, 2016). V roce 1931 došlo k návrhu použití extraktu steroidních hormonů, který Haberlandt nazval Infecundin, ke kontrole plodnosti člověka. K realizaci ale nakonec nedošlo kvůli Haberlandtově smrti.

O dva roky později došlo k identifikaci progesteronu, ale chemický průmysl není na výrobu hormonů připraven a jejich extrakce z živočišných tkání byla složitá a nákladná (Stanczyk & Archer, 2013). Organický chemik Russel Marker přišel tedy s levnější rostlinnou alternativou, když v roce 1942 narazil v Mexiku na rostlinu zvanou yam mexický (*Dioscorea mexicana*) (Sitruk-Ware, 2016).

Extrakt získaný z hlízy yamu nazval diosgenin a jeho degradací bylo možné vyrobit progesteron. Marker však pro výrobu progesteronu z rostlinného zdroje nezískal podporu farmaceutického průmyslu, a tak se vrátil do Mexika, kde angažoval skupinu studentů právě pro sběr yamu. Narazil však také na odpor mexické vlády a jeho spolupracovníci byli zatčeni. Nakonec se mu podařilo do USA vyvézt dostatečné množství extraktu k výrobě 3 kilogramů progesteronu, což bylo do té doby největší vyrobené množství (Wright et al., 2020).

Ani přes tento úspěch se mu ale nepodařilo získat podporu farmaceutického průmyslu, a proto vstoupil do firmy Laboratorios Hormona v Mexico City. Později založil firmu v New Yorku, která se stala prvním subjektem podílejícím se na studii, která tvořila základ konceptu hormonální antikoncepce (Sitruk-Ware et al., 2013).

Pro samotný vznik orálně použitelné antikoncepce byla ale potřeba syntetizovat stabilní steroid napodobující nebo posilující působení progesteronu v těle. O objev 19-nor-steroidů použitelných i pro perorální užití se zasloužil chemik Carl Djerassi, když vyřešil, jak zajistit stabilitu molekuly z yamu (Stanczyk, 2003). V roce 1951 Djerassi připravil první syntetický progestin: norethisteron (Wright et al., 2020).

Studii testující účinek progesteronu a syntetických progestinů v potlačení ovulace realizovali neurofyziolog Gregory Pincus a reprodukční biolog Min Chueh Chang (Sitruk-Ware, 2016). V roce 1953 identifikovali tři nejefektivnější látky: norethisteron, norethynodren a norethandrolon (Wright et al., 2020). První klinický experiment byl realizován v roce 1954 gynekologem Johnem Rockem, jehož výsledky byly o rok později prezentovány na mezinárodním kongresu v Tokiu (Sitruk-Ware, 2016). V roce 1957 byly sloučeniny pod obchodními názvy Norlutin, Enovid a Nilevar povoleny pro léčbu poruch menstruačního cyklu.

Zjistilo se, že mestranol, kterým byl kontaminován původní progesteron, má i samotný v dávce 50-500 µg inhibiční účinek na ovulaci. Díky tomuto objevu a dalším informacím o výskytu průnikového krvácení při aplikaci substance progestinu, došlo k vytvoření modelu kombinované hormonální antikoncepce (Heikinheimo et al., 2022).

23. 6. 1960 byl registrován první přípravek kombinovaného hormonálního kontraceptiva pod názvem Enovid.

### 3 Typy hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce se dělí na několik typů podle složení a způsobu aplikace. Nejrozšířenějším a nejběžnějším typem jsou kombinované přípravky, které obsahují dva hormony - estrogen a gestagen (progestin). Tyto přípravky se obvykle užívají ve formě tablet, ale dostupné jsou i v podobě náplastí, injekcí nebo vaginálních kroužků (Křepelka, 2013).

Dalším typem je čistě gestagenní antikoncepce, která obsahuje pouze gestagen a je vhodná pro ženy, které nemohou z jakéhokoliv důvodu užívat estrogen (například kojící matky nebo ženy s rizikem trombózy) (Kaunitz, 2024). Tento typ se podává v podobě tablet, injekcí, podkožního implantátu nebo nitroděložního tělíska uvolňujícího gestagen (Heikinheimo et al., 2022).

Mezi dlouhodobé metody antikoncepce patří zejména nitroděložní tělíska, která mohou být hormonální (uvolňující hormony) nebo nehormonální (obsahující měď) (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Každý z těchto typů nabízí jiné výhody, nevýhody a stupeň spolehlivosti, a jejich volba závisí na individuálních potřebách ženy, jejím zdravotním stavu a preferencích.

#### 3.1 Estrogenní složka

Estrogenní složka kombinovaných hormonálních přípravků je klíčovou komponentou antikoncepční účinnosti a ovlivňuje řadu fyziologických procesů v ženském organismu (Sitruk-Ware, 2016; Wright et al., 2020).

Nejčastěji používaným syntetickým estrogenem v kombinované hormonální antikoncepci je ethinylestradiol (EE), který je derivátem přirozeného estradiolu a vyznačuje se vyšší biologickou dostupností (Sitruk-Ware, 2016). Další variantou, která se v posledních letech objevuje v některých přípravcích, je estradiol valerát, který se v těle metabolizuje na přirozený 17 $\beta$ -estradiol a má mírnější účinky na metabolismus jaterních proteinů (Stanczyk & Archer, 2013).

Dávkování estrogenní složky se pohybuje v rozmezí 15-50  $\mu$ g ethinylestradiolu na den, přičemž moderní antikoncepční přípravky obsahují spíše nižší dávky, obvykle 20-30  $\mu$ g, s cílem minimalizovat vedlejší účinky při zachování účinnosti (Kaunitz, 2024).

Dávkování EE v antikoncepci, jak už bylo zmíněno výše, se pohybuje od velmi nízkých dávek (0,015-0,02 mg), které se doporučují pro lepší kontrolu cyklu, snížení premenstruačních obtíží, minimalizaci vedlejších účinků a pro pacientky s citlivostí na hormony nebo vedlejší účinky vyšších dávek (Havlín, 2017; Heikinheimo et al., 2022). Mají srovnatelnou kontracepční účinnost s vyššími dávkami, ale jsou méně vhodné pro dospívající uživatelky kvůli riziku suprese růstu kostní hmoty (Geržová, 2007).

Nízké dávky (0,03-0,0375 mg) jsou nejčastěji používané a vhodné pro většinu žen (Stanczyk, 2003). Zajišťují lepší kontrolu cyklu a zároveň přinášejí ochranu před komplikacemi spojenými s vyšším dávkováním (Speroff & Darney, 2010).

Vyšší dávky (nad 0,05 mg) se používají ve specifických případech, například při řešení opakovaných nepravidelností krvácení, ale jsou spojeny s vyšším rizikem trombózy (Wright et al., 2020).

Účinnost estrogenové složky spočívá především v inhibici sekrece folikuly stimulujícího hormonu (FSH), což brání dozrávání folikulu ve vaječníku a tím i ovulaci (Stanczyk & Archer, 2013). Kromě toho estrogen potencuje účinek gestagenní složky tím, že zvyšuje citlivost progesteronových receptorů (Rosendaal et al., 2003). Přestože estrogen významně přispívá k účinnosti kombinované hormonální antikoncepce, jeho podávání je spojeno se zvýšeným rizikem tromboembolických komplikací (Rosendaal, 1999; Sitruk-Ware, 2016).

### **3.1.1 Ethinylestradiol**

Ethinylestradiol (EE) je syntetický estrogen široce používaný v hormonální antikoncepci. Jeho chemická struktura je odvozena od estradiolu, přirozeného estrogenu, s přidáním ethinylové skupiny na 17. uhlíku, což zvyšuje jeho perorální účinnost a stabilitu vůči metabolické degradaci (Stanczyk & Archer, 2013).

Po perorálním podání je EE rychle absorbován v gastrointestinálním traktu a dosahuje maximální plazmatické koncentrace během 1-2 hodin. V plazmě se váže převážně na albumin a sex hormon vázající globulin (SHBG), přičemž pouze malá frakce zůstává volná a biologicky aktivní (Sitruk-Ware, 2016). EE je metabolizován v játrech enzymy cytochromu P450, zejména izoenzymem CYP3A4, na hydroxylované a konjugované metabolity, které jsou následně vylučovány močí a stolicí (Heikinheimo et al., 2022).

EE se váže na estrogenové receptory v cílových tkáních, jako jsou děloha, prsa a hypotalamus, čímž moduluje transkripci genů odpovědných za různé fyziologické procesy.

V hypotalamu inhibuje sekreci gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH), což vede k potlačení sekrece folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH) z hypofýzy, čímž zabraňuje ovulaci (Kaunitz, 2024). Kromě toho způsobuje změny v cervikálním hlenu, které brání průniku spermií, a modifikace endometria, které snižují pravděpodobnost implantace oplodněného vajíčka (Mayo Clinic Staff, 2023).

EE má významný vliv na syntézu jaterních proteinů, což se projevuje zvýšením hladin SHBG, kortikosteroid vázajícího globulinu (CBG) a thyroxin vázajícího globulinu (TBG). Tyto změny jsou dávkově závislé a mohou ovlivnit farmakokinetiku jiných hormonů a léčiv (Dickey, 2010). EE také ovlivňuje lipidový profil, což může vést ke zvýšení hladin triglyceridů a změnám v koncentracích HDL a LDL cholesterolu (Burkman et al., 2004).

Ethinylestradiol velice významně ovlivňuje hemostázu a může vést k hyperkoagulačnímu stavu, což se projevuje zvýšeným rizikem tromboembolických příhod (De Stefano et al., 2002). Primární mechanismus spočívá v jeho vlivu na jaterní syntézu koagulačních faktorů a inhibičních proteinů regulujících krevní srážlivost. EE stimuluje produkci prokoagulačních faktorů II, VII, IX a X, přičemž současně snižuje hladiny přirozených antikoagulačních proteinů, zejména antitrombinu III a proteinu S (Dahlbäck, 2008). Tento nerovnovážený posun ve prospěch koagulace vede k vyššímu riziku tvorby trombů, zejména v žilním systému (Vinogradova et al., 2019).

Dále EE ovlivňuje fibrinolytický systém snížením aktivity tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) a zvýšením hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1 (PAI-1), což vede ke snížené schopnosti organismu rozpouštět již vytvořené tromby (Roach et al., 2013).

Celkově je EE účinnou složkou hormonální antikoncepce, avšak jeho použití je spojeno s určitými riziky, zejména v souvislosti s hemostázou a kardiovaskulárním systémem. Při předepisování antikoncepce obsahující EE je důležité zvážit individuální rizikové faktory a pečlivě monitorovat pacientky během léčby (Wright et al., 2020).

### **3.1.2 Estradiol valerát**

Estradiol valerát je esterifikovaná forma  $17\beta$ -estradiolu, která se po perorálním podání rychle hydrolyzuje v játrech a tenkém střevě na aktivní estradiol (Stanczyk & Archer, 2013). Tento přirozený estrogen se váže primárně na estrogenové receptory ( $ER\alpha$  a  $ER\beta$ ), které jsou distribuovány v různých tkáních, včetně dělohy, mléčné žlázy, kostí, kardiovaskulárního systému a centrálního nervového systému. Aktivací těchto receptorů estradiol valerát

reguluje genovou expresi ovlivňující proliferaci endometria, udržování kostní hmoty a metabolismus lipidů (Wright et al., 2020).

Po absorpci v gastrointestinálním traktu podléhá estradiol valerát prvotnímu jaternímu metabolismu, kde je hydrolyzován na volný estradiol a následně metabolizován na estron a jeho sulfátové a glukuronidové konjugáty (Heikinheimo et al., 2022). Tento proces výrazně ovlivňuje biologickou dostupnost, která je nižší než u ethinylestradiolu, protože estradiol valerát prochází výrazným jaterním odbouráváním (Sitruk-Ware, 2016).

Hlavními fyziologickými účinky estradiolu jsou proliferace endometria, zvýšení syntézy pohlavně vázaného globulinu (SHBG), snížení koncentrace LDL cholesterolu a zlepšení endoteliální funkce cév (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Estradiol valerát také ovlivňuje hemostatickou rovnováhu, především prostřednictvím svého účinku na jaterní syntézu koagulačních faktorů a fibrinolytických proteinů (Rosendaal et al., 2003). Zvyšuje produkci prokoagulačních faktorů, zejména faktoru II (protrombinu), faktoru VII, faktoru IX a faktoru X, čímž podporuje koagulační kaskádu (Stanczyk, 2003). Současně snižuje hladiny antikoagulačních faktorů, včetně antitrombinu III a proteinu S, což vede k celkovému posunu hemostázy směrem k hyperkoagulačnímu stavu (Dahlbäck, 2008).

Na rozdíl od ethinylestradiolu má estradiol valerát mírnější účinek na aktivovaný protein C (APC) rezistenci, což může částečně vysvětlovat jeho nižší riziko tromboembolických komplikací v kombinované hormonální antikoncepci (Sitruk-Ware, 2016). Přesto je jeho užívání spojeno se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu (VTE), zejména u žen s predispozicí k trombofilním stavům (Prandoni et al., 1996; van Vlijmen et al., 2011). Studie naznačují, že riziko VTE při užívání kombinace estradiol valerátu s dienogestem je nižší než u kombinací s ethinylestradiolem, pravděpodobně v důsledku odlišného metabolismu a mírnějšího vlivu na koagulační faktory.

Vzhledem k těmto vlastnostem je estradiol valerát často využíván v kombinované hormonální antikoncepci, kde se vyskytuje spolu s různými progestiny, které vyvažují jeho proliferační účinky na endometrium (Sitruk-Ware et al., 2013). V kombinaci s dienogestem například zajišťuje efektivní supresi ovulace, přičemž dienogest svými antiandrogenními vlastnostmi zmírňuje vedlejší účinky spojené s estrogeny (Bobek et al., 2022).

### 3.2 Progestinová složka

Progestinová složka kombinovaných hormonálních přípravků se vyznačuje širokou variabilitou ve složení a farmakologických vlastnostech. Gestageny lze rozdělit do čtyř generací podle doby jejich uvedení na trh a jejich biologických účinků (Sitruk-Ware, 2016).

První generace zahrnuje norethisteron a noretynodrel, které mají slabší gestagenní účinek a vyšší androgenní aktivitu. Druhá generace, reprezentovaná levonorgestrem, přinesla vyšší gestagenní účinnost a zároveň nižší riziko průlomového krvácení, avšak stále vykazuje značnou androgenní aktivitu (Hrušková, 2009). Třetí generace zahrnuje gestageny jako desogestrel, gestoden a norgestimát, které mají výrazně nižší androgenní účinky, což se projevuje menším negativním vlivem na metabolismus lipidů a nižším výskytem vedlejších účinků, například akné nebo zvýšené ochlupení (Bobek et al., 2022). Nejnovější čtvrtá generace zahrnuje drospirenon, dienogest a nomegestrol acetát, které se vyznačují antiandrogenním účinkem a příznivějším metabolickým profilem.

Dávkování gestagenní složky se liší v závislosti na konkrétním přípravku a pohybuje se v rozmezí 0,05-3 mg denně. Progestinová složka působí primárně inhibicí luteinizačního hormonu (LH), čímž brání ovulaci, a zároveň zahušťuje cervikální hlen, což ztěžuje průnik spermií do děložní dutiny (Kaunitz, 2024). Dalším důležitým mechanismem je atrofie endometria, která zabraňuje nidaci oplodněného vajíčka (Wright et al., 2020).

Vliv gestagenů na srážlivost krve je závislý na konkrétní látce a její generaci. Zatímco levonorgestrel (druhá generace) má relativně neutrální efekt na hemostázu, gestageny třetí a čtvrté generace, jako je desogestrel, gestoden a drospirenon, jsou spojeny s vyšším rizikem trombózy, což je pravděpodobně dáno jejich interakcí s estrogenovou složkou a ovlivněním metabolismu jaterních proteinů (Heikinheimo et al., 2022).

Studie ukazují, že přípravky obsahující levonorgestrel mají relativní riziko vzniku trombózy přibližně dvou až trojnásobně vyšší oproti ženám, které antikoncepci neužívají, zatímco preparáty s gestageny třetí a čtvrté generace mohou zvýšit riziko až čtyř až šestnásobně (Vinogradova et al., 2019).

Vzhledem k těmto rizikům je výběr kombinované hormonální antikoncepce individuální a měl by být zohledněn u žen s predispozicí k trombofilním stavům. Zatímco u zdravých žen s nízkým rizikem trombózy mohou být vhodné přípravky s moderními gestageny, u žen s genetickou predispozicí, jako je Leidenská mutace faktoru V nebo mutace protrombinu

G20210A, je kombinovaná hormonální antikoncepce kontraindikována a doporučují se alternativy obsahující pouze progestiny (De Stefano et al., 2002).

### 3.2.1 Dienogest

Dienogest je syntetický progestin, který se strukturálně odlišuje od ostatních gestagenů tím, že je derivátem nortestosteronu, ale vykazuje farmakologické vlastnosti podobné přirozenému progesteronu. Má vysokou afinitu k progesteronovým receptorům v děloze, vaječnicích a hypotalamu, čímž působí jako silný inhibitor ovulace (Wright et al., 2020). Na rozdíl od jiných progestinů má dienogest minimální androgenní aktivitu a naopak vykazuje slabé antiandrogenní účinky, čímž se podobá drospirenonu a cyproteron acetátu (Bobek et al., 2022).

Po perorálním podání se dienogest rychle absorbuje v gastrointestinálním traktu a dosahuje maximální plazmatické koncentrace přibližně za 1,5 hodiny. Má relativně krátký biologický poločas (kolem 9-10 hodin) ve srovnání s jinými progestiny. Dienogest je metabolizován primárně v játrech prostřednictvím enzymů cytochromu P450, zejména izoenzymu CYP3A4, přičemž hlavní metabolické cesty zahrnují redukci, hydroxylaci a následnou konjugaci s kyselinou glukuronovou nebo sulfátovou (Heikinheimo et al., 2022). Na rozdíl od jiných gestagenů se dienogest nemetabolizuje na aktivní metabolity, což přispívá k jeho stabilnímu farmakokinetickému profilu (Mayo Clinic Staff, 2023).

Hlavním mechanismem účinku dienogestu je inhibice sekrece luteinizačního hormonu (LH), což vede k potlačení ovulace a výraznému snížení hladiny estradiolu v plazmě. Kromě toho působí přímo na endometriální tkáň, kde inhibuje proliferaci buněk a navozuje atrofii endometria, což je hlavním důvodem jeho využití při léčbě endometriózy (Strowitzki et al., 2010). Tento efekt je dán kombinací jeho progestagenní aktivity a schopnosti snižovat expresi estrogenových receptorů v endometriální tkáni (Sitruk-Ware, 2016).

Dienogest má také významné vazodilatační a protizánětlivé účinky, což přispívá k jeho terapeutickému efektu při léčbě endometriózy a dysmenorey. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří změny v menstruačním cyklu, například nepravidelné krvácení nebo amenorea, což je důsledkem jeho inhibičního účinku na endometrium (Kaunitz, 2024).

V kombinované hormonální antikoncepci se dienogest často používá v kombinaci s estradiol valerátem, kde zajišťuje stabilní kontrolu cyklu a má příznivý metabolický profil (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Na rozdíl od některých jiných gestagenů má

nižší riziko vzniku tromboembolických komplikací, i když v kombinaci s estrogenovou složkou stále mírně zvyšuje riziko žilní trombózy (Vinogradova et al., 2019).

Dienogest má v porovnání s jinými progestiny relativně neutrální vliv na hemostázu. Studie ukazují, že dienogest samotný významně neovlivňuje hladiny koagulačních faktorů, fibrinogenu ani aktivitu antitrombinového systému (De Stefano et al., 2002). Na rozdíl od progestinů desogestrel nebo gestoden, nemá výrazný vliv na zvýšení rezistence aktivovaného proteinu C (APC), což je klíčový ukazatel zvýšeného rizika trombózy (Dahlbäck, 2008).

Přestože monoterapie dienogestem nevede k zásadním změnám v koagulačním systému, jeho kombinace s estrogenovou složkou v kombinované hormonální antikoncepci může zvyšovat riziko žilního tromboembolismu (VTE) (Sitruk-Ware et al., 2013). Toto zvýšené riziko je přičítáno především přítomnosti estrogenu, který stimuluje syntézu koagulačních faktorů v játrech a snižuje aktivitu antikoagulačního systému (Roach et al., 2013). Klinické studie však naznačují, že kombinace dienogestu s estradiol valerátem vykazuje nižší riziko VTE než kombinace s ethinylestradiolem, což může být dáno příznivějším metabolickým profilem přirozeného estrogenu.

### **3.2.2 Levonorgestrel**

Levonorgestrel je syntetický progestin patřící do druhé generace gestagenů. Je derivátem 19-nortestosteronu a vyznačuje se silnou afinitou k progesteronovým receptorům, čímž napodobuje účinky přirozeného progesteronu. Jeho hlavním mechanismem účinku je inhibice ovulace prostřednictvím potlačení sekrece luteinizačního hormonu (LH), čímž zabraňuje dozrání a uvolnění vajíčka z vaječníku (Wright et al., 2020). Levonorgestrel také zahušťuje cervikální hlen, což omezuje průnik spermií do děložní dutiny, a modifikuje endometrium, čímž snižuje pravděpodobnost nidace oplodněného vajíčka (Mayo Clinic Staff, 2023).

Po perorálním podání je levonorgestrel rychle absorbován v gastrointestinálním traktu a dosahuje maximální plazmatické koncentrace přibližně za 1-2 hodiny. Vazba na plazmatické bílkoviny, zejména albumin a sex hormon vázající globulin (SHBG), je vysoká, přičemž pouze malá frakce zůstává volná a biologicky aktivní (Kaunitz, 2024). Levonorgestrel je metabolizován primárně v játrech prostřednictvím enzymů cytochromu P450, zejména izoenzymu CYP3A4. Jeho metabolity jsou eliminovány převážně močí a v menší míře žlučí.

Biologický poločas levonorgestrelu se pohybuje mezi 20-30 hodinami v závislosti na individuální variabilitě metabolismu a vazbě na SHBG (Sitruk-Ware, 2016).

Levonorgestrel má kromě progestagenní aktivity také částečné androgenní účinky, které mohou ovlivňovat metabolismus lipidů a sacharidů. Ve srovnání s novějšími gestageny vykazuje vyšší afinitu k androgenním receptorům, což může vést k mírnému poklesu hladiny HDL cholesterolu a mírnému zvýšení inzulínové rezistence (Havlín, 2017). V kontextu nouzové antikoncepce, kde se podává ve vysokých dávkách (1,5 mg jednorázově), je jeho účinnost dána zejména inhibicí nebo zpožděním ovulace, přičemž nemá významný abortivní efekt (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Vliv levonorgestrelu na sražitelnost krve je relativně nižší ve srovnání s některými novějšími gestageny třetí a čtvrté generace. Jako součást kombinované hormonální antikoncepce v kombinaci s ethinylestradiolem zvyšuje syntézu koagulačních faktorů II, VII, IX a X v játrech, zatímco zároveň snižuje koncentraci antitrombotických faktorů, jako je protein S a antitrombin III. Tento efekt je však méně výrazný než u desogestrelu nebo drospirenonu, což činí kombinované přípravky s levonorgestrellem preferovanou volbou pro ženy se zvýšeným rizikem trombózy (Heikinheimo et al., 2022). Při použití čistě gestagenní antikoncepce (například nitroděložního systému s levonorgestrellem) je riziko tromboembolických komplikací minimální, protože přípravek neobsahuje estrogenovou složku, která má nejvýraznější prokoagulační efekt (De Stefano et al., 2002).

Celkově je levonorgestrel považován za bezpečný a dobře tolerovaný progestin s širokým spektrem použití od kombinované hormonální antikoncepce po nouzovou antikoncepci a nitroděložní systémy. Jeho účinky na metabolismus a koagulaci jsou dobře charakterizovány, přičemž ve srovnání s novějšími gestageny má výhodnější bezpečnostní profil v kontextu tromboembolických komplikací (Bobek et al., 2022).

### **3.2.3 Norethisteron**

Norethisteron, známý také jako norethindron, je syntetický progestin odvozený od 19-nortestosteronu, který se široce používá v hormonální antikoncepci a při léčbě různých gynekologických poruch (Wright et al., 2020).

Norethisteron se váže na progesteronové receptory v cílových tkáních, jako jsou děloha, mléčná žláza a hypotalamus. Aktivací těchto receptorů napodobuje účinky přirozeného progesteronu, což vede k inhibici sekrece gonadotropinů z hypofýzy. To následně zabraňuje

ovulaci a způsobuje změny v cervikálním hlenu, které brání průniku spermií (Mayo Clinic Staff, 2023).

Po perorálním podání je norethisteron rychle absorbován v gastrointestinálním traktu a dosahuje maximální plazmatické koncentrace během 1-2 hodin. V plazmě se váže převážně na albumin a v menší míře na sex hormon vázající globulin (SHBG). Norethisteron je metabolizován v játrech enzymy cytochromu P450, zejména izoenzymem CYP3A4, na různé hydroxylované a redukované metabolity, které jsou následně konjugovány a vylučovány močí a stolicí (Sitruk-Ware, 2016).

Norethisteron má významné progestagenní účinky, které zahrnují transformaci proliferativního endometria na sekreční, čímž připravuje děložní sliznici na potenciální implantaci oplodněného vajíčka. Kromě toho inhibuje sekreci luteinizačního hormonu (LH), čímž zabraňuje ovulaci (Heikinheimo et al., 2022). Norethisteron také ovlivňuje lipidový profil, což může vést ke zvýšení hladin LDL cholesterolu a snížení HDL cholesterolu (Bobek et al., 2022).

Norethisteron může ovlivňovat hemostázu zvýšením syntézy koagulačních faktorů v játrech, což může zvýšit riziko tromboembolických příhod (De Stefano et al., 2002). Toto riziko je však obecně nižší ve srovnání s estrogeny (Sitruk-Ware, 2016).

Celkově je norethisteron účinným progestinem s širokým terapeutickým využitím, avšak jeho použití by mělo být pečlivě zváženo u žen s rizikovými faktory pro tromboembolické příhody (Havlín, 2017).

### **3.3 Kombinovaná hormonální antikoncepce**

Kombinovaná hormonální antikoncepce (KHA) je metoda kontracepce obsahující syntetický estrogen a gestagen. Tato kombinace účinně zabraňuje početí a zároveň přináší další zdravotní benefity, jako je regulace menstruačního cyklu nebo snížení rizika některých gynekologických onemocnění. Mezi nejčastěji používané formy KHA patří perorální antikoncepční pilulky, transdermální náplasti a vaginální kroužky (Wright et al., 2020).

Složení KHA zahrnuje estrogenovou složku, kterou obvykle představuje ethinylestradiol nebo estradiol valerát, a gestagenní složku, která se liší podle generace gestagenů. Starší generace obsahují norethisteron nebo levonorgestrel, zatímco novější zahrnují gestodene, desogestrel, norgestimát či drospirenon. Tyto moderní gestageny jsou charakteristické nižší androgenní aktivitou a příznivějším metabolickým profilem (Schindler et al., 2008).

Mechanismus účinku KHA spočívá především v inhibici ovulace. Estrogenová složka potlačuje sekreci folikuly stimulujícího hormonu (FSH), zatímco gestagenní složka inhibuje luteinizační hormon (LH), čímž zabraňuje dozrávání a uvolnění vajíčka z vaječníku. Dalším mechanismem je zahuštění cervikálního hlenu, který se stává neprůchodným pro spermie, a změna struktury endometria, jež znemožňuje nidaci oplodněného vajíčka (Wright et al., 2020).

Kombinovaná hormonální antikoncepce je dostupná v několika formách, z nichž nejčastější jsou perorální pilulky. Ty se obvykle užívají 21 dní, následovaných 7denní pauzou, během níž dochází ke krvácení z hormonálního spádu. Alternativně existují režimy dlouhého cyklu, které umožňují oddálení menstruace. Další možností je transdermální náplast, která se aplikuje jednou týdně na kůži a uvolňuje hormony postupně do krevního oběhu. Vaginální kroužek se zavádí do pochvy na tři týdny a poskytuje lokální uvolňování hormonů, čímž eliminuje některé gastrointestinální nežádoucí účinky spojené s perorálním podáním (Brynhildsen, 2014).

Výhody KHA zahrnují nejen vysokou účinnost při správném užívání, ale také pozitivní vliv na pravidelnost menstruačního cyklu, snížení intenzity a bolestivosti menstruace či ochranu před rakovinou endometria a ovarií. Dalším přínosem je zlepšení stavu pleti u žen trpících akné a zmírnění symptomů premenstruačního syndromu (PMS).

Přestože KHA přináší mnoho výhod, její užívání je spojeno i s některými nevýhodami a možnými vedlejšími účinky. Mezi ně patří nutnost každodenního užívání v případě pilulek, riziko gastrointestinálních obtíží, citlivost prsů, změny nálady nebo snížené libido. U některých žen může KHA mírně zvýšit krevní tlak a existuje riziko interakcí s jinými léčivými, jako jsou některá antibiotika nebo antiepileptika (Havlín, 2017).

Jedním z hlavních rizik spojených s užíváním KHA je zvýšené riziko žilní tromboembolie (VTE). Estrogenová složka zvyšuje syntézu koagulačních faktorů v játrech, což vede k vyššímu riziku hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) (Lidegaard et al., 2009). Riziko je nejvyšší během prvních šesti až dvanácti měsíců užívání, přičemž závisí na typu použitého gestagenu (Heikinheimo et al., 2022).

Antikoncepce obsahující levonorgestrel zvyšuje riziko trombózy přibližně dvakrát až třikrát oproti ženám, které antikoncepci neužívají (Vinogradova et al., 2019). Preparáty s gestodenem či desogestrem jsou spojeny se třikrát až čtyřikrát vyšším rizikem a moderní

gestageny, jako drospirenon nebo dienogest, mohou riziko zvýšit až 4-6krát (Gronich et al., 2011).

Ženy s vrozenými poruchami krevní srážlivosti, jako je Leidenská mutace faktoru V nebo mutace protrombinu G20210A, mají při užívání KHA výrazně vyšší riziko trombózy. U nositelek Leidenské mutace se riziko trombózy zvyšuje přibližně třiceti až padesátinásobně oproti ženám bez této mutace (Bertina et al., 1994; Dahlbäck, 2008). Z tohoto důvodu je u těchto žen KHA kontraindikována a vhodnější alternativou je antikoncepce obsahující pouze gestagen, která nezvyšuje riziko tromboembolických komplikací.

### **3.3.1 Kombinovaná orální antikoncepce**

Kombinovaná perorální antikoncepce (COC) je nejrozšířenější formou hormonální antikoncepce. Tento typ antikoncepce obsahuje kombinaci estrogeneru a progestinu, které se liší jak dávkami, tak i složením. Vývoj COC vedl od přípravků s vysokým obsahem estrogenerů (například 150 µg mestranolu v roce 1960) k moderním formulacím s nižšími dávkami, jako je 10 µg ethinylestradiolu (v roce 2010) (Křepelka, 2013).

COC se rozděluje na základě dávky ethinylestradiolu do několika kategorií: střední dávka (37,5-50 µg EE), nízká dávka (30-37,5 µg EE) a velmi nízká dávka (< 20 µg EE) (Mayo Clinic Staff, 2023). Přípravky s vysokými dávkami estrogeneru (více než 50 µg EE) jsou spojeny s vyšším rizikem kardiovaskulárních problémů (Sitruk-Ware, 2016).

Dalším důležitým parametrem je struktura COC, která popisuje, jak jsou hormony distribuovány v průběhu menstruačního cyklu. Podle tohoto rozdělení rozlišujeme monofázové přípravky (kde mají všechny tablety stejné složení), dvoufázové přípravky (dávka progestinu je ve druhé polovině cyklu vyšší) a třífázové přípravky (dávka progestinu se postupně zvyšuje a dávka estrogeneru může být zvýšena ve druhé třetině cyklu) (Wright et al., 2020). Specifickým typem dvoufázové antikoncepce jsou kombifázické přípravky, které mají v první polovině cyklu vyšší dávku estrogeneru a nižší dávku progestinu než ve druhé polovině (Křepelka, 2013).

Vícefázové přípravky byly navrženy s cílem co nejvíce napodobit změny plazmatických hladin hormonů, které se obvykle vyskytují během menstruačního cyklu, a zároveň snížit celkovou dávku progestinu během cyklu (Sitruk-Ware, 2016). V současnosti však neexistují žádné důkazy, které by naznačovaly, že by monofázové a třífázové přípravky měly výrazné

rozdíly v účinnosti, bezpečnosti, kontrole cyklu nebo v počtu žen, které metodu přestanou užívat (Brynhildsen, 2014).

Unikátní konstrukci má přípravek obsahující kombinaci estradiol-valerátu a dienogestu, který využívá čtyřfázové dávkování hormonálních složek. První fáze trvá dva dny, kdy je podáván pouze estradiol-valerát v dávce 3 mg denně. Následuje pět dní s kombinací estradiol-valerát/dienogest v dávce 2/2 mg denně. Třetí fáze, která trvá 17 dní, zvyšuje denní dávku dienogestu, přičemž je podávána kombinace estradiol-valerát/dienogest v dávce 2/3 mg denně. Čtvrtá fáze trvá dva dny a je opět čistě estrogenní, s dávkou estradiol-valerátu 1 mg denně. Po této fázi následuje krátká dvoudenní fáze bez hormonů (Hrušková, 2009). Cílem tohoto dynamického fázování je dosažení optimálního profilu krvácení.

Kombinovaná hormonální antikoncepce se obvykle začíná užívat první den menstruačního cyklu, nebo pro usnadnění aplikace první neděli nejbližší začátku menstruačního krvácení. COC lze používat buď v kontinuálním režimu, nebo v režimu s prodlouženým cyklem (Heikinheimo et al., 2022). Kontinuální režim znamená nepřetržité užívání přípravku, zatímco režim s prodlouženým cyklem zahrnuje jeho užívání po dobu tří měsíců, po kterých následuje klasická sedmidenní pauza (Sitruk-Ware, 2005). Změny tradičního režimu 21/7 směřují k minimalizaci výkyvů v plazmatických hladinách steroidních hormonů během období bez hormonů (hormon-free interval, HFI) (Wright et al., 2020).

Existuje několik možností, jak ovlivnit HFI: zkrácení HFI na méně než 7 dnů (například režim 24+4), snížení frekvence HFI (režim s prodlouženým cyklem), podávání malých dávek estrogenů během HFI nebo úplná eliminace HFI (režim bez spádového krvácení) (Ládová et al., 2012). Všechny tyto režimy, stejně jako běžný způsob aplikace, se neprokázaly jako odlišné v bezpečnosti nebo účinnosti. Použití prodlouženého režimu je spojeno s nižším výskytem příznaků spojených s poklesem plazmatických hladin hormonů během HFI (Kaunitz, 2024). Spokojenost žen s metodou je ale u všech těchto režimů srovnatelná (Sitruk-Ware et al., 2013)

### **3.3.2 Kombinovaná injekční antikoncepce**

Intramuskulární podání kombinace estrogenu a progestinu vytváří hormonální zásobu, ze které se účinné látky postupně uvolňují do krevního oběhu, čímž zajišťují antikoncepční účinek podobný kombinované perorální antikoncepci (COC) (Wright et al., 2020; Křepelka, 2013).

Injekční kombinovaná antikoncepce (CIC) obsahující 25 mg medroxyprogesteronacetátu a 5 mg estradiol cypionátu poskytuje spolehlivou ochranu před otěhotněním při podání jednou měsíčně (Kaunitz, 2024). Mechanismus účinku, kontraindikace, vedlejší účinky i bezpečnostní profil jsou srovnatelné s kombinovanou orální kontracepcí (Bobek et al., 2022).

Ve srovnání s progestagenní injekční antikoncepcí dochází k průnikovému krvácení méně často a plodnost se po ukončení užívání obnovuje prakticky ihned (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). V současnosti však tento přípravek není v České republice dostupný.

### **3.3.3 Kombinovaná antikoncepční náplast**

Kombinovaná antikoncepční náplast (P) zajišťuje postupné uvolňování 20 µg ethinylestradiolu a 150 µg norelgestrominu denně přímo do krevního oběhu prostřednictvím kůže, a to po dobu jednoho týdne (Mayo Clinic Staff, 2023). Náplasti se aplikují po dobu tří týdnů, následovaných sedmidenní pauzou, během níž dochází k menstruačnímu krvácení (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Účinnost této metody může být snížena u žen s tělesnou hmotností přesahující 90 kilogramů (Kaunitz, 2024). Efektivita, bezpečnostní profil, kontraindikace i vedlejší účinky odpovídají kombinované perorální antikoncepci (Wright et al., 2020). Ve srovnání s COC se však v prvních dvou měsících užívání náplasti častěji vyskytuje průnikové krvácení a citlivost prsů (mastodynie), tyto obtíže avšak postupně ustupují (Bobek et al., 2022; Křepelka, 2013).

### **3.3.4 Kombinovaný vaginální systém**

Kombinovaný vaginální systém je hormonální antikoncepce ve formě plastového kroužku, který obsahuje hormony a využívá schopnosti poševní sliznice efektivně vstřebávat pohlavní hormony (Wright et al., 2020; Křepelka, 2013).

Tento vaginální kroužek (R - ring) si žena snadno zavede do pochvy, kde se z něj kontinuálně uvolňuje malé množství hormonů potřebných k dosažení antikoncepčního účinku (15 µg ethinylestradiolu a 120 µg etonogestrelu) (Mayo Clinic Staff, 2023). Kroužek zůstává v pochvě po dobu tří týdnů, po jejichž uplynutí následuje čtvrtý týden, kdy po jeho vyjmutí dochází k pseudomenstruačnímu krvácení (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Tato metoda je obvykle velmi dobře tolerována oběma partnery a minimalizuje metabolické vedlejší účinky díky omezené expozici jater (Bobek et al., 2022). Fertilita se obnovuje okamžitě po ukončení užívání této metody antikoncepce (Kaunitz, 2024).

### **3.4 Progestinová hormonální antikoncepce**

Gestagenní hormonální antikoncepce je typ antikoncepce, který obsahuje pouze syntetické gestageny a vůbec neobsahuje estrogen. Na rozdíl od kombinované hormonální antikoncepce, která obsahuje jak estrogenní, tak gestagenní složku, gestagenní antikoncepce působí primárně zahuštěním cervikálního hlenu, čímž brání průniku spermií, dále potlačením ovulace, i když tento účinek je u některých přípravků méně spolehlivý, a také ředěním endometria, což snižuje pravděpodobnost uhnízdění oplodněného vajíčka (Dufresne, Barter, & Pelligrini, 2011; Nelson & Cwiak, 2021).

Mezi účinné látky v gestagenní antikoncepci patří desogestrel, který účinně potlačuje ovulaci, levonorgestrel, jenž se využívá jak v nouzové antikoncepci, tak v některých nitroděložních systémech, norethisteron, který je obsažen v některých pilulkách a depotních injekcích, medroxyprogesteron acetát, jenž se používá v injekční antikoncepci, a etonogestrel, což je metabolit desogestrelu využívaný v podkožních implantátech (Stanczyk & Archer, 2014; Kuhl, 2005).

Gestagenní antikoncepce je dostupná v několika formách, mezi které patří denně užívané tablety bez přerušení, injekční antikoncepce aplikovaná intramuskulárně každé tři měsíce, podkožní implantáty s účinností až tři roky a nitroděložní tělíška s levonorgestrem, která poskytují antikoncepční ochranu na tři až sedm let.

Tento typ antikoncepce nabízí několik výhod, mezi které patří možnost užívání ženami, které nesnášejí estrogen, například kuřačkami nad 35 let nebo ženami se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Další výhodou je nižší riziko žilní tromboembolie ve srovnání s kombinovanou hormonální antikoncepcí (Dufresne et al., 2011). Gestagenní antikoncepce je také vhodná při kojení, neboť neovlivňuje tvorbu mateřského mléka, a dlouhodobé formy, jako jsou nitroděložní tělíška nebo implantáty, mají vysokou účinnost a nevyžadují každodenní užívání (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Naopak mezi nevýhody gestagenní antikoncepce patří nepravidelné krvácení, které se objevuje zejména v prvních měsících užívání, menší spolehlivost potlačení ovulace u některých forem, což vyžaduje přísné dodržování pravidelného užívání, a zpožděný návrat

plodnosti po vysazení injekční antikoncepce (Kuhl, 2005). Mohou se rovněž objevit vedlejší účinky, jako jsou bolesti hlavy, změny nálady či mírný nárůst hmotnosti, a gestagenní antikoncepce neposkytuje ochranu před sexuálně přenosnými infekcemi (Schindler et al., 2008).

V souvislosti s poruchami srážlivosti krve je gestagenní antikoncepce obvykle preferovanou volbou oproti kombinované hormonální antikoncepci, která významně zvyšuje riziko trombózy (Dufresne et al., 2011). Zatímco kombinovaná hormonální antikoncepce zvyšuje riziko žilní tromboembolie třikrát až šestkrát, gestagenní antikoncepce má buď neutrální, nebo pouze mírně zvýšené riziko, v závislosti na formě (Kujovich, 2011).

Výzkumy ukazují, že nitroděložní tělíška s levonorgestrem a implantáty s etonogestrem nezvyšují riziko trombózy, a tablety s desogestrem mají pouze minimální vliv na koagulaci (Lidegaard et al., 2009). Na druhé straně depotní medroxyprogesteron acetát mírně zvyšuje riziko trombózy, a proto by měl být u žen s anamnézou tromboembolických onemocnění používán s opatrností (Steffensen et al., 1997).

### **3.4.1 Progestinová orální antikoncepce**

Kontinuální užívání progestinu představuje účinnou alternativu kombinované perorální antikoncepce, zejména v případech, kdy je estrogenní složka kontraindikována nebo špatně snášena (např. u kojících žen, kuřáček starších 35 let nebo u žen trpících migrénou) (Kaunitz, 2024, Křepelka, 2013).

Progestiny používané v progestinové perorální antikoncepci (POP) zahrnují etynodiol diacetát 500 µg, levonorgestrel 30 µg, 37,5 µg, noretisteron 350 µg a desogestrel 75 µg. Při správném užívání je riziko selhání POP pouze 0,5 % (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Mechanismus účinku spočívá v prevenci ovulace blokádou sekrece LH, což se uplatňuje u 60 % uživatelů (Wright et al., 2020). U žen, které stále ovulují, působí progestin na zahuštění cervikálního hlenu, což brání spermii v proniknutí, na změnu motility vejcovodů a na změny v endometriu, které znemožňují nidaci oplodněného vajíčka (Sitruk-Ware, 2005).

POP je podávána kontinuálně a je nutné ji užívat každý den ve stejnou dobu. Pokud dojde k opožděnému užití více než o 3 hodiny, může to snížit účinnost antikoncepce (Ládová et al., 2012). Ženy, které mají menstruaci, začínají užívat POP první den cyklu, po porodu lze

užívání zahájit 21. den po porodu, po umělém přerušení těhotenství může být přípravek nasazen okamžitě (Mayo Clinic Staff, 2023). Pokud žena přechází z kombinované perorální antikoncepce na POP, měla by začít užívat POP ihned po dobrání poslední tablety z balení COC, aniž by měla týdenní pauzu (Bobek et al., 2022).

Mezi časté vedlejší účinky patří amenorea, průnikové krvácení, citlivost prsou, akné a změny nálady (Sitruk-Ware et al., 2013). Některé studie naznačují, že POP může zvyšovat riziko vzniku benigních ovariálních cyst (National Library of Medicine, 2023).

### **3.4.2 Depotní medroxyprogesteronacetát**

Depotní medroxyprogesteronacetát (DMPA) je progestinová mikrokrytalická suspenze, která je dostupná ve dvou formách: pro intramuskulární podání (150 mg v 1 ml) a pro subkutánní aplikaci (104 mg v 0,65 ml). Novější subkutánní forma je spojena s nižší bolestivostí a praktickým injektorem, který si může uživatelka aplikovat sama (National Institute for Health and Care Excellence, 2019; Křepelka, 2013).

Aplikace je doporučena v průběhu prvních pěti dnů menstruačního cyklu a provádí se každé tři měsíce. Obě formy (intramuskulární i subkutánní) mají stejné indikace, kontraindikace, vedlejší účinky i nekontracepční výhody (Kaunitz, 2024).

Po aplikaci dosahuje přípravek maximální sérové hladiny během 24 hodin a udržuje účinnou koncentraci 1 ng/ml po dobu tří měsíců (Wright et al., 2020). Kontracepční účinek je dosažen potlačením sekrece folikulostimulačního a luteinizačního hormonu a zamezením preovulačního vzestupu luteinizačního hormonu. Kromě toho medroxyprogesteronacetát zvyšuje viskozitu cervikálního hlenu a ovlivňuje motilitu vejcovodů. Tato kombinace účinků vede k relativnímu hypoestrinnímu stavu (Stanczyk & Archer, 2013).

Endometrium atrofuje, avšak vazomotorické symptomy jsou vzácné (Ládová et al., 2012). Kontracepční účinnost je velmi vysoká, u intramuskulární formy dochází k selhání v rozmezí 0 až 0,7 případů na 100 žen za rok (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Vysoké koncentrace progestinu zajišťují spolehlivou antikoncepci i u obézních žen (Mayo Clinic Staff, 2023).

Obnovení plodnosti po ukončení používání může být zpožděné. Až 70 % žen otěhotní do 12 měsíců a 90 % do 24 měsíců po ukončení užívání (Kaunitz, 2024). Metoda nevyužívá estrogenu, což ji činí vhodnou alternativou pro ženy, u nichž jsou estrogenu kontraindikovány (Hrušková, 2009).

Zároveň vede k vymizení menstruačního krvácení, což omezuje krevní ztráty a zabraňuje dysmenorei. Riziko vzniku rakoviny vaječníků a endometria je u uživatelék nižší (Speroff & Darney, 2010). Častým vedlejším účinkem je nepravidelné krvácení (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Dalšími vedlejšími účinky mohou být přírůstek tělesné hmotnosti u žen s počáteční nadváhou, nepravidelnost cyklu a deprese, které mohou přetrvávat i rok po vysazení (Bobek et al., 2022). Při dlouhodobém užívání může dojít k reverzibilnímu poklesu kostní denzity, což činí tuto metodu nevhodnou pro adolescentky a mladé ženy (Geržová, 2007).

### **3.4.3 Noretisteron enantát**

Noretisteron enantát (NET-EN) je syntetický progestin podávaný intramuskulárně v dávce 200 mg, přičemž jeho kontracepční účinek trvá přibližně osm týdnů. Jeho mechanismus působení odpovídá ostatním progestagenním kontraceptivům – potlačuje sekreci gonadotropinů, způsobuje atrofii endometria a zvyšuje viskozitu cervikálního hlenu (Wright et al., 2020). Hlavní výhodou této metody je opět absence estrogení složky, čímž se snižuje riziko žilní tromboembolie (Heikinheimo et al., 2022; Křepelka, 2013).

První injekce se doporučuje aplikovat pátý den menstruačního cyklu, další tři injekce se podávají v osmitýdenních intervalech. Při pokračování v léčbě lze interval prodloužit na dvanáct týdnů (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

K hlavním kontraindikacím patří karcinom prsu a endometria, těžké jaterní onemocnění včetně maligního hepatomu, srpkovitá anémie, vrozené trombofilní stavy, závažná hypertenze a hypercholesterolemie (Dahlbäck, 2008; Sitruk-Ware, 2016).

Nežádoucí účinky jsou podobné jako u jiných dlouhodobě působících progestinových přípravků a zahrnují přírůstek hmotnosti, deprese, nevolnost, nepravidelnosti menstruačního cyklu, mastodynii a bolesti hlavy (Bobek et al., 2022). V současné době není tento přípravek dostupný v České republice.

### **3.4.4 Levonorgestrelové a etonogestrelové implantáty**

Levonorgestrelové podkožní implantáty (LNG) jsou dostupné ve dvou variantách - buď jako systém šesti, nebo dvou silastikových implantátů (Křepelka, 2013).

První typ obsahuje 36 mg levonorgestrelu v každém implantátu o rozměrech 34 × 2,4 mm. Po zavedení speciálním troakarem do podkoží paže uvolňuje levonorgestrel v dávce 80 µg denně. Sérová koncentrace levonorgestrelu dosahuje 1600 pg/ml během prvních 24 hodin

po zavedení a postupně klesá na 400 pg/ml v průběhu několika měsíců. Kontracepční účinek je zajištěn při hladině 200 pg/ml a trvá až pět let (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Druhá varianta se skládá ze dvou implantátů o rozměrech 45 × 2,4 mm, každý s obsahem 75 mg levonorgestrelu. Tyto implantáty uvolňují 30 µg levonorgestrelu denně a udržují sérovou koncentraci kolem 400 pg/ml, čímž poskytují antikoncepční ochranu po dobu pěti let (Sitruk-Ware, 2016).

Mezi nejčastější vedlejší účinky patří nepravidelné krvácení, sekundární amenorea, zvýšení tělesné hmotnosti, mastodynie, bolesti hlavy a změny nálad (Heikinheimo et al., 2022).

Etonogestrelový implantát (ETG) o rozměrech 40 × 2 mm je tvořen etylen-vinyl-acetátem a obsahuje 68 mg etonogestrelu. Zajišťuje efektivní sérovou hladinu 150 pg/ml, přičemž minimální kontracepční koncentrace činí 90 pg/ml. Tento implantát poskytuje antikoncepční účinek po dobu tří let (Kaunitz, 2024). Jeho mechanismus účinku, kontraindikace a vedlejší účinky odpovídají ostatním implantačním metodám.

Ani LNG, ani ETG implantáty však nejsou v současné době dostupné v České republice.

### **3.5 Nitroděložní kontracepční systém s levonorgestrem**

Nitroděložní kontracepční systém s levonorgestrem (LNG-IUS) je moderní antikoncepční metoda, která kombinuje mechanické a hormonální prvky k zajištění dlouhodobé a účinné ochrany před otěhotněním (Wright et al., 2020). Tento systém se skládá z tělíska ve tvaru písmene "T", o rozměrech 32 x 32 mm, které je zaváděno do děložní dutiny a postupně uvolňuje hormon levonorgestrel. Denně uvolňuje 20 µg levonorgestrelu po dobu 5 let. Uvolňovaná dávka se postupně snižuje na 10-14 µg a plazmatická hladina se pohybuje mezi 150-200 pg/ml (Křepelka, 2013).

LNG-IUS je vhodný pro široké spektrum žen hledajících dlouhodobou a reverzibilní antikoncepci. Je obzvláště doporučován pro ženy, které mají kontraindikace k užívání estrogenů. Dále je vhodný pro ženy s nižší mírou compliance, perimenopauzální ženy, ženy trpící nadměrným děložním krvácením nebo dysmenoreou a ženy s obezitou (BMI > 30) (Bobek et al., 2022).

Přestože má LNG-IUS široké spektrum indikací, existují určité kontraindikace pro jeho použití. Mezi absolutní kontraindikace patří nevysvětlitelné krvácení z dělohy, vrozené vady dělohy, uzavřené hrdlo a malá děloha u nullipar. Relativní kontraindikace zahrnují chronické

či recidivující infekce pochvy, promiskuitu, velkou myomatózní dělohu, pánevní bolest, terapii imunosupresivy, neošetřenou dysplazii hrdla a alergii na měď nebo Wilsonovu chorobu.

Celkově je nitroděložní kontracepční systém s levonorgestrem vysoce efektivní a bezpečnou metodou antikoncepce, která nabízí dlouhodobou ochranu s minimálním systémovým účinkem hormonu (Kaunitz, 2024). Přesto je důležité před jeho zavedením provést důkladné vyšetření a zvážit individuální zdravotní stav ženy, aby byla zajištěna maximální bezpečnost a účinnost této metody (Havlín, 2017).

### **3.6 Nouzová (postkoitální) antikoncepce**

Nouzová (postkoitální) antikoncepce je metoda používaná k zabránění nechtěného těhotenství po nechráněném pohlavním styku nebo při selhání jiné antikoncepční metody. Je určena k příležitostnému použití a neměla by nahrazovat pravidelné antikoncepční metody (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Mechanismus účinku nouzové antikoncepce spočívá především v inhibici nebo oddálení ovulace, čímž zabrání uvolnění vajíčka z vaječníku. Některé formy mohou také způsobit změny v endometriu, což by mohlo bránit implantaci oplodněného vajíčka (Wright et al., 2020).

Existují tři hlavní typy nouzové antikoncepce, přičemž nejčastěji používaným jsou tablety obsahující levonorgestrel (LNG). Tento syntetický gestagen je účinný, pokud je užit do 72 hodin po nechráněném styku, přičemž jeho účinnost je nejvyšší při podání co nejdříve po pohlavním styku (von Hertzen et al., 2002).

Další možností je užití tablet s obsahem ulipristal acetátu (UPA), což je selektivní modulátor progesteronových receptorů, který lze použít až do 120 hodin po nechráněném pohlavním styku. Jeho účinnost je vyšší než u levonorgestrelu (Kaunitz, 2024).

Alternativní metodou postkoitální antikoncepce je zavedení měděného nitroděložního tělíska (IUD) do pěti dnů po nechráněném styku, které navíc poskytuje dlouhodobou ochranu proti těhotenství a je považováno za nejúčinnější formu nouzové antikoncepce (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Často je nouzová antikoncepce jedinou možností ochrany před nechtěným těhotenstvím pro ženy, které byly vystaveny sexuálnímu násilí (Mayo Clinic Staff, 2023).

Přestože je nouzová antikoncepce obecně dobře tolerována, existují určité kontraindikace a omezení. Ženy s přecitlivělostí na účinné látky, jako je levonorgestrel nebo ulipristal acetát, by neměly tyto přípravky užívat. Rovněž není účinná v případě, že již došlo k implantaci oplodněného vajíčka, a tedy nenahrazuje metody ukončení těhotenství (Sitruk-Ware, 2016).

Opakované používání nouzové antikoncepce není doporučeno, protože může negativně ovlivnit menstruační cyklus a vést k hormonální nerovnováze (Bobek et al., 2022).

Při užívání nouzové antikoncepce je vhodné zvážit individuální zdravotní stav a v případě pochybností konzultovat její použití s lékařem či lékárníkem, zejména pokud žena užívá jiné léky, které by mohly ovlivnit její účinnost. Vzhledem k její dostupnosti bez lékařského předpisu je důležité zvýšit povědomí o správném užívání a zdůraznit, že se nejedná o dlouhodobé řešení prevence nechtěného těhotenství (Havlín, 2017).

## 4 Mechanismus účinku hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce působí prostřednictvím několika vzájemně propojených mechanismů, které ovlivňují hormonální regulaci menstruačního cyklu, funkci vaječnicků, změny v děložní sliznici a cervikálním hlenu. Klíčovým účinkem kombinované hormonální antikoncepce (COC) i gestagenní antikoncepce je potlačení ovulace, změna endometria a modulace cervikálního hlenu (Wright et al., 2020).

Kombinovaná hormonální antikoncepce obsahuje estrogen (nejčastěji ethinylestradiol) a gestagen (např. levonorgestrel, drospirenon, desogestrel), které zpětnovazebně inhibují sekreci gonadotropinů z adenohipofýzy. Estrogen působí supresivně na hypothalamus a snižuje frekvenci pulsní sekrece gonadoliberinu (GnRH) z nucleus arcuatus, což vede k následnému poklesu sekrece folikulostimulačního hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH) z hypofýzy (Sitruk-Ware, 2005). Pokles FSH brání dozrávání folikulů ve vaječnicích a absence LH vzestupu blokuje ovulaci (Sitruk-Ware, 2016).

Gestagenní složka se podílí na tlumení LH sekrece a její přítomnost je klíčová pro potlačení ovulace. Při dlouhodobém užívání gestageny inhibují folikulární růst tím, že ovlivňují expresi receptorů pro FSH v granulózových buňkách vaječnicků, čímž zamezují zrání Graafova folikulu a ovulačnímu prasknutí (Speroff & Darney, 2010).

Hormonální antikoncepce také významně ovlivňuje morfologii a funkci endometria. Progestiny vyvolávají transformaci proliferativního endometria na atrofické nebo sekreční endometrium s nízkou receptivitou pro nidaci oplodněného vajíčka. Dochází k redukcii exprese adhezivních molekul (např. integrinů a selektinů) a snížení vaskularizace endometria, což ztěžuje implantaci blastocysty (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Gestageny významně ovlivňují cervikální hlen, který se stává viskóznějším a nepropustnějším pro spermie. Dochází k alteraci mukózního prostředí v důsledku zvýšené exprese mucinových glykoproteinů (např. MUC5B), což vytváří bariéru proti průniku spermii do děložní dutiny. Tento efekt je důležitý zejména u čistě gestagenní antikoncepce, která nemusí plně inhibovat ovulaci, ale spolehlivě brání fertilizaci mechanickou překážkou (Kaunitz, 2024).

Gestageny také mohou mít antiandrogenní (drospirenon), slabě androgenní (levonorgestrel) nebo neutrální (dienogest) účinek, což ovlivňuje metabolismus lipidů a sacharidů (Stanczyk,

2003). Některé progestiny, jako drospirenon, mají antimineralkortikoidní efekt, který může vést k mírnému diuretickému působení a redukci retence tekutin (Stanczyk & Archer, 2013).

Hormonální antikoncepce ovlivňuje řadu dalších fyziologických procesů. Estrogeny zvyšují syntézu jaterních proteinů, včetně globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG), což vede ke snížení biologicky dostupného testosteronu a může mít pozitivní vliv na akné a seboreu (Wright et al., 2020). Zvýšená exprese jaterních koagulačních faktorů (zejména faktoru VII, VIII, protrombinu a fibrinogenu) a snížená aktivita antitrombotických proteinů (např. proteinu S) přispívá ke zvýšení rizika žilní tromboembolie (Heikinheimo et al., 2022; Gronich et al., 2011).

Hormonální antikoncepce tak komplexně ovlivňuje endokrinní regulaci, čímž účinně zabraňuje těhotenství. Vedle primárního účinku na inhibici ovulace působí také na úrovni endometria, cervikálního hlenu a systémové hormonální homeostázy (Sitruk-Ware, 2016).

#### **4.1 Hormonální antikoncepce a hemostáza**

Hormonální antikoncepce významně ovlivňuje hemostázu a koagulační rovnováhu prostřednictvím komplexních interakcí mezi estrogeny, progestiny a jaterní syntézou koagulačních faktorů (Wright et al., 2020).

Kombinovaná hormonální antikoncepce (KHA), která obsahuje jak estrogenovou, tak progestinovou složku, má prokoagulační účinky především v důsledku estrogenové komponenty. Estrogeny stimulují syntézu prokoagulačních faktorů v játrech, zejména faktoru VII, faktoru VIII, faktoru X a fibrinogenu, zatímco zároveň snižují hladiny antikoagulačních proteinů, jako je protein S (Rosendaal, 1999; Wright et al., 2020). Tyto změny vedou k hyperkoagulačnímu stavu, který je spojen se zvýšeným rizikem žilní tromboembolie (VTE) (Heikinheimo et al., 2022, Sitruk-Ware, 2005).

Progestiny obsažené v KHA mohou ovlivnit koagulační rovnováhu v závislosti na jejich generaci a farmakologických vlastnostech. Zatímco levonorgestrel, jako zástupce druhé generace, má relativně neutrální vliv na hemostázu (Sitruk-Ware et al., 2013), progestiny třetí a čtvrté generace, jako desogestrel, gestoden a drospirenon, mohou zvýšit riziko trombózy (Gronich et al., 2011). Tyto gestageny ovlivňují metabolismus jaterních proteinů, čímž dále potencují účinek estrogenů na koagulační kaskádu (Stanczyk, 2003).

Klinické studie naznačují, že ženy užívající kombinovanou hormonální antikoncepci obsahující gestageny třetí a čtvrté generace, mají relativní riziko VTE přibližně 4-6krát vyšší

než ženy, které antikoncepci neužívají (Gronich et al., 2011; Vinogradova et al., 2019). Na porovnání, přípravky obsahující levonorgestrel zvyšují riziko pouze 2-3krát (Sitruk-Ware, 2016).

Důležitým mechanismem, kterým KHA ovlivňuje koagulaci, je inhibice fibrinolýzy. Dochází ke snížení aktivity tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) a zvýšení hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1), což vede ke snížení degradace fibrinu a podpoře tvorby trombů (Raps et al., 2022; Strowitzki et al., 2010). Kromě toho estrogeny indukují zvýšenou syntézu von Willebrandova faktoru a faktoru VIII, což dále přispívá ke zvýšené koagulační aktivitě (Rosendaal, 1999).

U žen s vrozenými trombofilními mutacemi, jako je již výše zmíněná Leidenská mutace faktoru V nebo mutace protrombinu G20210A, představuje užívání kombinované hormonální antikoncepce významné riziko (Bertina et al., 1994; De Stefano et al., 2002).

## 5 Rizikové faktory pro užívání hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce (HA) je široce využívanou metodou prevence těhotenství, avšak její užívání může být spojeno s určitými riziky a kontraindikacemi. Pochopení těchto faktorů je podstatné pro bezpečné a efektivní použití HA (Wright et al., 2020).

Jedním z nejzávažnějších rizik spojených s užíváním kombinované hormonální antikoncepce (KHA) je zvýšené riziko žilní tromboembolie (TEN). Riziko fatální plicní embolie se vyskytuje u 1 až 2 % žen užívajících KHA (Sitruk-Ware, 2016). Faktory, které zvyšují riziko embolie, zahrnují obezitu, dehydrataci, kouření, věk nad 35 let, nepohyblivost a mutace trombofilních faktorů (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Je důležité si uvědomit, že u žen s tromboembolickou nemocí před 45. rokem života, s pozitivní rodinnou anamnézou u pokrevních příbuzných, u žen s vysokou incidencí potratů či s opakovanými žilními trombózami je třeba zvážit rizika spojená s užíváním HA (Heikinheimo et al., 2022). Z vrozených forem trombofilie se jedná převážně o mutace Leidenského faktoru V (až u 20 % pacientů s žilní trombózou) a protrombinu, hyperhomocysteinémii a deficit proteinu C a S (Dahlbäck, 2008; De Stefano et al., 2002). Zvýšené riziko TEN u uživatelky HA bylo prokázáno u všech významných trombofilních stavů (Sitruk-Ware, 2016; Wright et al., 2020).

Užívání KHA je spojeno se zvýšeným rizikem infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Relativní riziko infarktu myokardu pro uživatelky KHA je 2-3,2 (Mayo Clinic Staff, 2023). Toto riziko je zvýšeno u kuřáček (relativní riziko 20!), žen nad 35 let, u obézních žen a žen s hypertenzí. Závislost je nejen na dávce ethinylestradiolu (EE), ale také na typu progestinu - upřednostňují se progestiny 3. generace (Sitruk-Ware, 2016).

Asi u 2,5 % žen užívajících hormonální antikoncepci dojde během užívání ke zvýšení krevního tlaku nad normu (Bobek et al., 2022). Proto jsou kontroly krevního tlaku v gynekologické praxi běžné a záchyt nově vzniklé hypertenze při užívání antikoncepce není indikací k léčbě hypertenze, ale k vysazení antikoncepce (Speroff & Darney, 2010).

Hormonální antikoncepce může ovlivnit metabolismus, konkrétně lipidů a sacharidů. Relativní kontraindikací jsou závažná dyslipidemie, vaskulární migréna a komplikovaný diabetes mellitus (Stanczyk & Archer, 2013). Diabetes mellitus bez orgánových změn, dyslipidemie na dietoterapii, familiární hypercholesterolemie bez dalších rizikových faktorů a tyreopatie ale nejsou kontraindikací KHA (Strowitzki et al., 2010).

Užívání HA může být spojeno se změnami rizika u některých typů rakoviny. Například některé studie naznačují zvýšené riziko karcinomu prsu u uživatelů HA, zatímco riziko karcinomu endometria a vaječnicků může být sníženo (Hrušková, 2009). Je důležité individuálně posoudit rizika a přínosy užívání HA v kontextu osobní a rodinné anamnézy.

Další kontraindikací je migréna. Ženy trpící migrénou, zejména s aurou, mají zvýšené riziko cévní mozkové příhody při užívání KHA. Proto je u těchto pacientek doporučováno zvážit jiné formy antikoncepce (Havlín, 2017).

Aktivní jaterní onemocnění, jako je hepatitida nebo cirhóza, představují další kontraindikaci, protože hormony mohou ovlivnit funkci jater a metabolismus léčiv (Bobek et al., 2022).

Kouření, zejména u žen starších 35 let, významně zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací při užívání KHA (Sitruk-Ware, 2016). Proto je u kuřáček v této věkové skupině doporučeno zvážit jiné metody antikoncepce (Heikinheimo et al., 2022).

Obezita je rizikovým faktorem pro tromboembolické příhody a kardiovaskulární onemocnění. U obezních žen užívajících HA je toto riziko zvýšeno, a proto je třeba pečlivě zvážit vhodnost této antikoncepční metody (Vinogradova et al., 2019).

Před zahájením užívání hormonální antikoncepce je nezbytné provést důkladné vyšetření a zhodnocení individuálních rizikových faktorů. To zahrnuje anamnézu tromboembolických příhod, kardiovaskulárních onemocnění, metabolických poruch, onkologických rizik a dalších relevantních stavů. Individuální přístup k výběru antikoncepční metody je klíčový pro minimalizaci rizik a zajištění bezpečnosti pacientky (Kaunitz, 2024; van Vlijmen et al., 2011).

## **5.1 Leidenská mutace**

Leidenská mutace (FVL, Factor V Leiden) je nejčastější genetická trombofilní mutace, která vede k poruše regulace koagulačního faktoru V (F5) a tím ke zvýšenému riziku venózní tromboembolie (VTE) (Bertina et al., 1994; Pastori et al., 2024). Tato mutace vzniká bodovou záměnou nukleotidů (G1691A) v exonu 10 genu F5, která vede ke změně aminokyseliny arginin na glutamin (R506Q). Důsledkem této mutace je rezistence faktoru V vůči degradaci aktivovaným proteinem C (APC), což narušuje normální antikoagulační mechanismy a zvyšuje tendenci ke srážení krve (Dahlbäck, 2008).

U zdravých jedinců je faktor V regulován antikoagulačním systémem, kde aktivovaný protein C (APC) inaktivuje faktor Va a tím omezuje nadměrnou aktivaci koagulační kaskády

(Bertina et al., 1994). U osob s Leidenskou mutací je tato regulace narušena, protože faktor V se stává méně citlivým na degradaci APC, což vede k prodloužené aktivitě protrombinázového komplexu. Výsledkem je zvýšená tvorba trombů, které mohou vést k hluboké žilní trombóze (DVT) nebo plicní embolii (PE) (Prandoni et al., 1996).

Většina nositelů mutace je asymptomatická a riziko trombózy se u nich projeví až při přítomnosti dalších rizikových faktorů, jako je dlouhodobá imobilizace, chirurgické zákroky, těhotenství nebo užívání hormonální antikoncepce (Kaunitz, 2024). U žen s Leidenskou mutací může být mutace spojena také s komplikacemi v těhotenství, například s opakovanými potraty, preeklampsií nebo intrauterinní růstovou restrikcí plodu (Heikinheimo et al., 2022).

Leidenská mutace se dědí autosomálně dominantně, což znamená, že jedinec může být buď heterozygotní, nebo homozygotní nositel mutace (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). U heterozygotů, kteří mají mutaci pouze na jedné alele genu F5, je riziko venózní trombózy přibližně 5-10krát vyšší, než u běžné populace. U homozygotů, kteří nesou mutaci na obou alelách genu, může být toto riziko až 50-80krát vyšší (Kujovich, 2011).

Heterozygotní forma mutace se vyskytuje přibližně u 3-8 % evropské populace, zatímco homozygotní forma je mnohem vzácnější a postihuje méně než 0,05 % populace (Pastori et al., 2024). Osoby s Leidenskou mutací mají významně vyšší riziko venózní tromboembolie, především při expozici dalším prokoagulačním faktorům. Mezi hlavní rizikové situace patří těhotenství, kdy se riziko trombózy u heterozygotních nositelek mutace zvyšuje 4-7krát a u homozygotních nositelek až 35krát (Lidegaard et al., 2009). Hormonální terapie, ať už ve formě antikoncepce nebo substituční léčby v menopauze, rovněž výrazně zvyšuje riziko tromboembolických příhod (Rosendaal et al., 2003).

Dalšími rizikovými faktory jsou chirurgické zákroky, dlouhodobá imobilizace, obezita, kouření, dehydratace nebo vyšší věk (Sitruk-Ware, 2016). Z těchto důvodů se některé léčebné metody u pacientů s Leidenskou mutací nedoporučují, zejména kombinovaná hormonální antikoncepce a estrogenová substituční terapie (Wright et al., 2020).

Diagnostika Leidenské mutace se provádí molekulárně genetickými metodami, mezi které patří polymerázová řetězová reakce s restrikční analýzou (PCR-RFLP), real-time PCR nebo sekvenování DNA (Bertina et al., 1994). Genetické testování se doporučuje především osobám s anamnézou neobvyklé trombózy do 50 let věku, ženám s opakovanými potraty

nebo těm, které plánují užívání hormonální antikoncepce (De Stefano et al., 2002). Testování je rovněž vhodné u osob s rodinnou anamnézou trombofilie (Bobek et al., 2022).

V souvislosti s hormonální antikoncepcí představuje Leidenská mutace významné riziko. Estrogeny obsažené v kombinované hormonální antikoncepci zvyšují syntézu koagulačních faktorů včetně faktoru V, snižují hladinu proteinu S a ovlivňují fibrinolytický systém, čímž přispívají ke stavu hyperkoagulability (Heikinheimo et al., 2022; Sitruk-Ware, 2016). Z tohoto důvodu je kombinovaná hormonální antikoncepce u žen s Leidenskou mutací kontraindikována.

Zatímco u zdravých žen zvyšuje kombinovaná hormonální antikoncepce riziko venózní trombózy přibližně 3-6krát (Mayo Clinic Staff, 2023), u heterozygotních nositelek Leidenské mutace je toto riziko 20-35krát vyšší a u homozygotních nositelek může dosáhnout osmdesáti až stonásobného zvýšení oproti běžné populaci (Wright et al., 2020).

Alternativními metodami antikoncepce pro ženy s Leidenskou mutací mohou být gestagenní antikoncepční metody, například preparáty obsahující desogestrel nebo medroxyprogesteron, nitroděložní tělíska s levonorgestrem nebo nehormonální metody, jako jsou bariérové metody či měděná nitroděložní tělíska.

### **5.1.1 Gen F5**

Gen F5 (Faktor V) je klíčovým genem kódujícím koagulační faktor V, který hraje zásadní roli v hemostáze, tedy v regulaci krevního srážení. Tento faktor patří mezi prokoagulační proteiny, které podporují tvorbu krevní sraženiny, ale zároveň se účastní i antikoagulačních procesů, čímž pomáhá udržovat rovnováhu mezi krvácením a trombózou (Wright et al., 2020).

Faktor V funguje jako kofaktor při konverzi protrombinu na trombin. Tento proces probíhá v rámci vnitřní i vnější koagulační dráhy. Aktivovaný faktor V (FVa) interaguje s faktorem Xa a vytváří tzv. protrombinázový komplex, který urychluje přeměnu protrombinu na trombin. Trombin je klíčový enzym, který následně přeměňuje fibrinogen na fibrin, čímž dochází ke stabilizaci krevní sraženiny (Stanczyk & Archer, 2013).

Faktor V avšak také podléhá regulaci. Inhibici jeho funkce zajišťuje aktivovaný protein C (APC), který faktor V inaktivuje a tím zamezuje nadměrnému srážení krve. Tento regulační mechanismus je nezbytný pro prevenci nekontrolované trombózy (Rosendaal, 1999).

Mutace v genu F5 mohou vést k různým koagulačním poruchám, přičemž nejvýznamnější je Leidenská mutace (FVL - Factor V Leiden), která je charakterizována bodovou mutací (G1691A) v exonu 10. Tato mutace způsobuje substituci argininu za glutamin v aminokyselinové pozici 506, což vede k rezistenci faktoru V vůči inaktivaci aktivovaným proteinem C (APC-resistance). Důsledkem je zvýšené riziko venózní tromboembolie (VTE), protože faktor V zůstává v aktivní formě delší dobu, což podporuje nadměrné srážení krve (Bertina et al., 1994).

Na druhé straně existují i ztrátové mutace v genu F5, které mohou vést k deficitu faktoru V, což se projevuje jako parahaemofilie (Owrenova nemoc). Tento stav je vzácný a je charakterizován tendencí ke krvácení v důsledku snížené schopnosti koagulační kaskády správně fungovat (Dahlbäck, 2008).

Mutace v genu F5 lze detekovat pomocí molekulárně genetických metod, jako je PCR s následnou restriční analýzou (PCR-RFLP), real-time PCR, nebo sekvenování nové generace (NGS). Testování mutace FVL se doporučuje zejména u pacientů s anamnézou neobvyklé trombózy, opakovanými potraty nebo u žen plánujících hormonální antikoncepci, kde přítomnost mutace výrazně zvyšuje riziko tromboembolických komplikací (National Library of Medicine, 2023).

Ženy s Leidenskou mutací jsou při užívání kombinované hormonální antikoncepce (KHA) vystaveny významně vyššímu riziku hluboké žilní trombózy (VTE) a plicní embolie. Estrogen obsažený v KHA totiž zvyšuje syntézu koagulačních faktorů (včetně faktoru V) a snižuje aktivitu antikoagulačního systému (proteinu S a proteinu C), což vede ke stavům hyperkoagulability (Heikinheimo et al., 2022). Proto se u nositelek této mutace nedoporučuje užívání kombinované hormonální antikoncepce, přičemž vhodnější alternativou jsou gestagenní přípravky nebo nehormonální metody (Sitruk-Ware, 2016).

## 6 Alternativy k hormonální antikoncepci

Alternativy k hormonální antikoncepci nabízejí ženám možnost regulace plodnosti bez expozice syntetickým hormonům, což je zvláště důležité pro ženy, které mají zvýšené riziko tromboembolických komplikací při užívání kombinované hormonální antikoncepce. Mezi hlavní nehormonální metody patří bariérové metody, nitroděložní tělíška bez hormonů, metody sledování plodnosti a sterilizace. Každá z těchto metod se liší mechanismem účinku, spolehlivostí a vedlejšími účinky.

Bariérové metody zahrnují mužské a ženské kondomy, diafragmy a cervikální kloboučky. Mechanismus účinku spočívá ve fyzické blokadě spermií, čímž se brání jejich průniku do děložního hrdla a následnému oplodnění vajíčka. Kondomy navíc poskytují ochranu proti pohlavně přenosným infekcím (Contraception and birth control methods, 2022).

Spolehlivost bariérových metod je závislá na správném použití; při ideálním použití dosahuje účinnost mužského kondomu až 98 %, zatímco při běžném používání klesá na přibližně 85 % (Trussell, 2011). Vedlejší účinky mohou zahrnovat alergické reakce na latex nebo spermicidní látky, které se často používají v kombinaci s bariérovými metodami.

Měděná nitroděložní tělíška (IUD) představují vysoce účinnou formu nehormonální antikoncepce. Tělíško uvolňuje měď, která působí spermicidně a inhibuje motilitu spermií tím, že narušuje jejich metabolismus a iontovou rovnováhu (Ortiz et al., 1996). Navíc měď vyvolává lokální imunitní odpověď v endometriu, což vede k produkci leukocytů a makrofágů, které znesnadňují přežití a transport spermií (Hubacher et al., 2001).

Spolehlivost této metody je velmi vysoká, s mírou selhání nižší než 1 %. Mezi možné vedlejší účinky patří silnější a delší menstruační krvácení, což může být kontraindikací u žen s anémií nebo silnou menstruací. U žen s trombofilními poruchami je měděné IUD bezpečnou volbou, protože neovlivňuje faktory krevní srážlivosti.

Metody sledování plodnosti, jako je symptotermální metoda, metoda sledování cervikálního hlenu a metoda měření bazální teploty, jsou založeny na identifikaci plodných a neplodných dní během menstruačního cyklu. Bazální tělesná teplota se zvyšuje v luteální fázi cyklu v důsledku progesteronem indukované termogeneze (Scarpa et al., 2006). Změny cervikálního hlenu, řízené estrogyeny a progesteronem, umožňují rozlišit plodné a neplodné dny.

Spolehlivost těchto metod je velmi variabilní a vyžaduje důsledné sledování; při ideálním použití může dosahovat až 98 %, avšak při běžném použití klesá na 76 % (Trussell, 2011).

Výhodou těchto metod je absence systémových vedlejších účinků, avšak vyžadují značnou disciplínu a důkladné vzdělání.

Sterilizace je trvalá antikoncepční metoda, která zahrnuje chirurgické uzavření vejcovodů u žen (tubární ligace) nebo přerušení chámovodů u mužů (vasektomie). U žen se sterilizace provádí buď laparoskopicky nebo hysteroskopicky a její účinnost přesahuje 99 % (Peterson et al., 1996). Mechanismus účinku spočívá v zabránění transportu vajíčka vejcovodem, čímž se eliminuje možnost oplodnění. Vedlejší účinky jsou minimální, ale mohou zahrnovat riziko ektopické gravidity při selhání metody.

Při výběru alternativní metody antikoncepce je nezbytné zvážit individuální zdravotní stav, životní styl a osobní preference. Ženy s trombofilními poruchami by se měly vyhýbat kombinované hormonální antikoncepci a preferovat nehormonální metody nebo progestinovou antikoncepci, která má menší vliv na hemostatické mechanismy (Procházka & Procházková, 2010).

## 7 Rekapitulace - souvislosti a důsledky

Hormonální antikoncepce je jednou z nejběžnějších metod prevence těhotenství, která se vyvinula z experimentů s inhibicí ovulace ve 20. století. Její účinnost spočívá v kombinaci syntetických hormonů – estrogeneru a progestinu – které potlačují ovulaci, mění děložní sliznici a zahušťují cervikální hlen. Přestože přináší řadu výhod, včetně regulace menstruačního cyklu, snížení výskytu akné a ochrany před některými typy rakoviny, je spojena i s riziky, zejména v oblasti srážlivosti krve.

Klíčovým aspektem vlivu hormonální antikoncepce na hemostázu je účinek estrogenní složky. Ethinylestradiol (EE) podporuje syntézu koagulačních faktorů a snižuje antikoagulační proteiny, což vede ke zvýšení rizika žilní tromboembolie (VTE). Naproti tomu, estradiol valerát se metabolizuje na přirozený estradiol a má menší vliv na koagulační systém. Výběr gestagenu rovněž ovlivňuje bezpečnost – zatímco levonorgestrel má relativně neutrální účinek, progestiny třetí a čtvrté generace (desogestrel, gestoden, drospirenon, dienogest) mohou riziko trombózy zvýšit.

Bezpečnost hormonální antikoncepce závisí také na individuálních faktorech, včetně genetických predispozic, věku, BMI, kouření a dalších zdravotních stavů. Ženy s mutací faktoru V Leiden mají až 30-50krát vyšší riziko trombózy, a proto je pro ně kombinovaná hormonální antikoncepce kontraindikována. Alternativou pro ně mohou být čistě gestagenní metody, jako je nitroděložní tělísko s levonorgestrem nebo progestinová pilulka.

Individuální přístup k výběru antikoncepce je zásadní, neboť umožňuje minimalizovat rizika a maximalizovat benefity. Lékaři by měli při výběru metody zohlednit nejen zdravotní anamnézu pacientky, ale také její životní styl a osobní preference. Edukace žen o mechanismech účinku, možných rizicích a správném užívání antikoncepce je zásadní pro její bezpečné a efektivní využívání.

V praxi by ženy měly být informovány o různých možnostech hormonální antikoncepce, jejich výhodách i možných rizicích. Měly by vědět, že některé gestageny mají lepší metabolický profil, ale mohou zvyšovat riziko tromboembolických komplikací. Lékaři mohou pomoci s bezpečnějším výběrem antikoncepce tím, že budou provádět důkladné

anamnézy, včetně rodinné zátěže na trombofilní stavy, a doporučovat bezpečnější alternativy pro rizikové skupiny žen.

Budoucí výzkum v oblasti hormonální antikoncepce a trombofilních stavů se zaměřuje na vývoj nových gestagenů s ještě nižším rizikem trombózy, a na personalizovanou hormonální terapii. Nevyřešenými otázkami zůstává dlouhodobý vliv jednotlivých gestagenů na hemostázu, genetické predispozice k trombóze a optimalizace dávkování estrogenní složky. Směrování výzkumu naznačuje snahu o vývoj antikoncepce s minimálním dopadem na koagulační systém, která by byla bezpečnější i pro ženy s rizikovými faktory.

Celkově je hormonální antikoncepce velice efektivní a široce využívaná metoda, avšak její vliv na hemostázu nelze opomíjet. Správná volba antikoncepce by měla být založena na individuálním posouzení rizik a přínosů, přičemž klíčovou roli hrají jak edukace žen, tak zodpovědný přístup lékařů. Další výzkum v této oblasti může přispět k bezpečnějším a personalizovaným možnostem antikoncepce v budoucnosti.

## **Závěr**

Hormonální antikoncepce představuje významný pokrok v oblasti reprodukční medicíny a přinesla ženám možnost kontroly nad vlastním reprodukčním zdravím. Přestože její užívání přináší mnoho výhod, nelze opomenout rizika, která se s ní pojí, zejména ve vztahu k trombofilním stavům. Vliv estrogenní i gestagenní složky na koagulační systém je dobře zdokumentovaný, avšak individuální predispozice, například přítomnost Leidenské mutace, může riziko trombózy výrazně zvýšit.

Otázkou zůstává, zda jsou současné screeningové metody pro ženy před nasazením hormonální antikoncepce dostatečné, nebo zda by mělo být rutinní testování genetických mutací zavedeno do klinické praxe. Stejně tak se nabízí diskuse o bezpečnějších alternativách antikoncepce pro ženy s vysokým rizikem trombofilních komplikací. Budoucí výzkum by se mohl zaměřit na vývoj antikoncepčních metod s minimálním dopadem na hemostázu nebo na personalizovanou hormonální terapii, která by reflektovala genetické predispozice uživatelů.

Hormonální antikoncepce je nepochybně jedním z nejvýznamnějších objevů moderní medicíny, ale zároveň je třeba neustále vyhodnocovat její bezpečnostní profil a přizpůsobovat doporučení individuálním potřebám žen. Jaké budou další kroky v optimalizaci antikoncepční metody a jakým směrem se posune přístup k ženám s rizikem trombózy, ukáže až budoucí výzkum.

## Seznam zkratek

APC	- aktivovaný protein C
BMI	- body mass index (index tělesné hmotnosti)
CBG	- kortikosteroid vázající globulin
CIC	- kombinovaná injekční antikoncepce
COC	- kombinovaná perorální antikoncepce
DMPA	- depotní medroxyprogesteron acetát
DNA	- deoxyribonukleová kyselina
DVT	- hluboká žilní trombóza
EE	- ethinylestradiol
ER $\alpha$	- estrogení receptor alfa
ER $\beta$	- estrogení receptor beta
F5	- faktor V
FSH	- folikuly stimulující hormon
FVL	- Leidenská mutace faktoru V
FVa	- aktivovaný faktor V
GnRH	- gonadotropin-releasing hormone (gonadoliberin)
HA	- hormonální antikoncepce
HDL	- high-density lipoprotein („hodný“ cholesterol)
HFI	- hormone-free interval (hormonálně volný interval)
IUD	- nitroděložní tělísko
KHA	- kombinovaná hormonální antikoncepce
LDL	- low-density lipoprotein („špatný“ cholesterol)
LNG	- levonorgestrel
LNG-IUS	- levonorgestrel uvolňující nitroděložní systém
NET-EN	- norethisteron enantát
NGS	- next-generation sequencing (sekvenování nové generace)
PAI-1	- inhibitor aktivátoru plazminogenu 1
PCR	- polymerázová řetězová reakce
PCR-RFLP	- PCR-restrikční fragmentová délková polymorfie
PE	- plicní embolie
PMS	- premenstruační syndrom
POP	- progestinová perorální antikoncepce

P	- kombinovaná antikoncepční náplast
R-ring	- vaginální kroužek
SHBG	- globulin vázající pohlavní hormony
TEN	- tromboembolická nemoc
tPA	- tkáňový aktivátor plazminogenu
UPA	- ulipristal acetát
VTE	- žilní tromboembolismus

## Seznam odborných zdrojů

Bertina, R. M., Koeleman, B. P. C., Koster, T., Rosendaal, F. R., Dirven, R. J., De Ronde, H., Van Der Velden, P. A., & Reitsma, P. H. (1994). Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 369(6475), 64–67.

<https://doi.org/10.1038/369064a0>

Bobek, D., Šíma, M., & Slanař, O. (2021). Mýty a fakta o hormonální antikoncepci.

*Farmacie Pro Praxi*. <https://farmaciepropraxi.cz/pdfs/lek/2022/02/03.pdf>

Brynhildsen, J. (2014). Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5(5), 201–213. <https://doi.org/10.1177/2042098614548857>

Burkman, R., Bell, C., & Serfaty, D. (2010). The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*, 84(1), 19–34.

<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.11.004>

Čepický, P. (2007). *Hormonální antikoncepce*. Remedia.

<https://www.remedia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/hormonalni-antikoncepce-764/>

Chatterton, R. T. (2012). Pharmacology of contraceptive steroids. *The Global Library of Women S Medicine*. <https://doi.org/10.3843/glowm.10386>

Cooper, D. B., & Patel, P. (2024, February 29). *Oral contraceptive pills*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>

Dahlbäck, B. (2008). Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*, 112(1), 19–27. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-077909>

De Stefano, V., Rossi, E., Paciaroni, K., & Leone, G. (2002). *Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications*. PubMed.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12368166/>

Dickey, R. P. (2010). *Managing contraceptive pill/drug patients*. Internet Archive.

[https://archive.org/details/managingcontrace0000dick\\_t6u3](https://archive.org/details/managingcontrace0000dick_t6u3)

- Geržová, H. (2006). ANTIKONCEPCE A ADOLESCENTKA. *Pediatric Pro Praxi*.  
<https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2007/01/04.pdf>
- Gronich, N., Lavi, I., & Rennert, G. (2011). Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *Canadian Medical Association Journal*, 183(18), E1319–E1325.  
<https://doi.org/10.1503/cmaj.110463>
- Hadačová, I. (2012). Trombóza a hormonální antikoncepce u mladistvých dívek. *Pediatric Pro Praxi*. <https://www.solen.cz/pdfs/ped/2012/04/02.pdf>
- Havlín, M. (2017). Riziko tromboembolické nemoci mladistvých uživatelék hormonální antikoncepce. *Farmacie Pro Praxi*. <https://farmaciepropraxi.cz/pdfs/lek/2018/90/06.pdf>
- Heikinheimo, O., Toffol, E., Partonen, T., But, A., Latvala, A., & Haukka, J. (2022). Systemic hormonal contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 101(8), 846–855. <https://doi.org/10.1111/aogs.14384>
- Hubacher, D., Lara-Ricalde, R., Taylor, D. J., Guerra-Infante, F., & Guzmán-Rodríguez, R. (2001). Use of Copper Intrauterine Devices and the Risk of Tubal Infertility among Nulligravid Women. *New England Journal of Medicine*, 345(8), 561–567.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa010438>
- Kaunitz, A. (2024, March 18). *Patient education: Hormonal methods of birth control (Beyond the Basics)* (C. Schreiber, Ed.). UpToDate.  
<https://www.uptodate.com/contents/hormonal-methods-of-birth-control-beyond-the-basics>
- Koliba, P. (2007). Rizika a přínos hormonální antikoncepce. *Interní Medicína*.  
<https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/11/09.pdf>
- Křepelka, P. (2013). *Hormonální antikoncepce - zásady bezpečné praxe* (1. vydání). Mladá fronta.
- Kuhl, H. (2005). Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*, 8(sup1), 3–63.  
<https://doi.org/10.1080/13697130500148875>

Kujovich, J. L. (2011). Factor V Leiden thrombophilia. In *Genetics in Medicine* (Vol. 13). [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)04043-0/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)04043-0/fulltext)

Lidegaard, O., Lokkegaard, E., Svendsen, A. L., & Agger, C. (2009). Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*, 339(aug13 2), b2890. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2890>

National Institute for Health and Care Excellence [NICE]. (2019). *Long-acting reversible contraception*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg30/resources/longacting-reversible-contraception-pdf-975379839685>

Ortiz, M. E., Croxatto, H. B., & Bardin, C. W. (1996). Mechanisms of action of intrauterine devices. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 51(12), 42S-51S. <https://doi.org/10.1097/00006254-199612000-00014>

Pastori, D., Menichelli, D., Valeriani, E., & Pignatelli, P. (2024). *Factor V Leiden thrombophilia*. GeneReviews® - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1368/>

Peterson, H. B., Xia, Z., Hughes, J. M., Wilcox, L. S., Tylor, L. R., & Trussell, J. (1996). *The risk of pregnancy after tubal sterilization: Findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization* (Vol. 174). *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(96\)70658-0/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(96)70658-0/fulltext)

Prandoni, P. (1996). The Long-Term Clinical Course of Acute deep venous thrombosis. *Annals of Internal Medicine*, 125(1), 1. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001>

Procházka, M., & Procházková, J. (2010). Hormonální antikoncepce a trombofilní stavy. *Interní Medicína*. <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/07/07.pdf>

Racková, J. (2022). Antikoncepce ve 21. století. *Florence - Odborný Časopis Pro Nelékařské Zdravotnické Pracovníky*. <https://www.florence.cz/casopis/archiv-florence/2022/2/antikoncepce-ve-21-stoleti/>

Roach, R., Lijfering, W., Helmerhorst, F., Cannegieter, S., Rosendaal, & Van Hylckama Vlieg, A. (2012). The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral

contraception or postmenopausal hormone therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(1), 124–131. <https://doi.org/10.1111/jth.12060>

Rosendaal, F. R. (1999). Venous thrombosis: a multicausal disease. *The Lancet*, 353(9159). [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)10266-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)10266-0/fulltext)

Rosendaal, F. R., Van Hylckama Vlieg, a., Tanis, B. C., & Helmerhorst, F. M. (2003). Estrogens, progestogens and thrombosis. *Journal of Trombosis and Haemostasis*, 1(7). [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)15085-3/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)15085-3/fulltext)

Rühl, H., Schröder, L., Müller, J., Sukhitashvili, S., Welz, J., Kuhn, W. C., Oldenburg, J., Rudlowski, C., & Pötzsch, B. (2014). Impact of Hormone-Associated resistance to activated protein C on the thrombotic potential of oral contraceptives: a prospective observational study. *PLoS ONE*, 9(8), e105007. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105007>

Scarpa, B., Dunson, D. B., & Colombo, B. (2006). Cervical mucus secretions on the day of intercourse: An accurate marker of highly fertile days. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 125(1). [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(05\)00411-2/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(05)00411-2/fulltext)

Schindler, a. E., Campagnoli, C., Druckmann, R., Huber, J., Pasqualini, J. R., Schweppe, K. W., & Thijssen, J. H. (2008). Reprint of Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 61(1). [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(08\)00351-4/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(08)00351-4/fulltext)

Sitruk-Ware, R. (2005). New progestagens for contraceptive use. *Human Reproduction Update*, 12(2). <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi046>

Sitruk-Ware, R. (2016). Hormonal contraception and thrombosis. *Fertility and Sterility*, 106(6). [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)62747-4/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)62747-4/fulltext)

Sitruk-Ware, R., Nath, A., & Mishell, D. R. (2013). Contraception technology: past, present and future. *Contraception*, 87(3), 319–330. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.002>

Speroff, L., & Darney, P. D. (2011). *A clinical guide for contraception*. Lippincott Williams & Wilkins.

Stanczyk, F. Z. (2003). All progestins are not created equal. *Steroids*, 68(10–13), 879–890. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2003.08.003>

Stanczyk, F. Z., & Archer, D. F. (2013). Ethinyl estradiol and 17 $\beta$ -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception*, 87(6). [https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824\(12\)01079-7/fulltext](https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824(12)01079-7/fulltext)

Stowitzki, T., Faustmann, T. a., Gerlinger, C., Schumacher, U., & Ahrendt, H. J. (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 151(2). [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(10\)00171-5/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(10)00171-5/fulltext)

Trenor, C. C., Chung, R. J., Michelson, A. D., Neufeld, E. J., Gordon, C. M., Laufer, M. R., & Emans, S. J. (2011). Hormonal Contraception and thrombotic Risk: A Multidisciplinary approach. *PEDIATRICS*, 127(2), 347–357. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2221>

Trussell, J. (2010). Contraceptive failure in the United States. *Contraception*, 83(5). [https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824\(11\)00049-7/fulltext](https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824(11)00049-7/fulltext)

Van Vlijmen, E., Wiewel-Verschueren, S., Monster, T., & Meijer, K. (2016). Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(7), 1393–1403. <https://doi.org/10.1111/jth.13349>

Vandenbroucke, J. P., Rosing, J., Bloemenkamp, K. W., Middeldorp, S., Helmerhorst, F. M., Bouma, B. N., & Rosendaal, F. R. (2001). Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 344(20), 1527–1535. <https://doi.org/10.1056/nejm200105173442007>

Vinogradova, Y., Coupland, C., & Hippisley-Cox, J. (2015). Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*, *350*(may26 13), h2135.

<https://doi.org/10.1136/bmj.h2135>

Von Hertzen, H., Piaggio, G., Ding, J., Chen, J., Song, S., Bartfai, G., . . . & WHO Research Group on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. (2002). Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *The Lancet*, *360*(9348).

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(02\)11767-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(02)11767-3/fulltext)

Wright, A. A., Fayad, G. N., Selgrade, J. F., & Olufsen, M. S. (2020). Mechanistic model of hormonal contraception. *PLoS Computational Biology*, *16*(6), e1007848.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007848>

## Seznam ostatních zdrojů

Brožura o antikoncepci - informace pro pacientky užívající perorální izotretinoin. (2017). In *SÚKL - Státní Ústav Pro Kontrolu Léčiv*. [https://sukl.gov.cz/file/87446\\_1\\_1/](https://sukl.gov.cz/file/87446_1_1/)

*Contraception and birth control methods*. (2024). Contraception.

<https://www.cdc.gov/contraception/about/index.html>

Edukafarm, s.r.o. (2017). *EMA: Dienogest/ethinylestradiol – k léčbě akné pouze pokud selhal jiný druh léčby*. <https://edukafarm.cz/temata-a-clanky/gynekologie/ema-dienogestethinylestradiol-8211-k-lecbe-akne-pouze-pokud-selhal-jiny-druh-lecby>

*Factor V Leiden thrombophilia*. (2023). Medline plus - trusted health information for you; National library of medicine. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/factor-v-leiden-thrombophilia/>

*Hormonální antikoncepce – jak a z čeho vybírat? [Online forum post]*. (n.d.). Forum Antikoncepce – O Antikoncepci Objektivně. <https://www.forumantikoncepce.cz/rady-a-komentare/typy-hormonalni-antikoncepce?#>

Hrušková, H. (2009). *Hormonální antikoncepce – novinky, přínosy, rizika, nové preparáty*. *Interní Medicína*. <https://solen.cz/pdfs/int/2009/12/09.pdf>

*Kombinovaná hormonální antikoncepce obsahující dienogest – nově stanovená míra rizika žilní tromboembolie*. (2019). *SÚKL - Státní Ústav Pro Kontrolu Léčiv*. <https://sukl.gov.cz/farmakovigilance-cs/dulezite-informace-a-upozorneni-k-bezpecnosti-leciv/kombinovana-hormonalni-antikoncepce-obsahujici-dienogest-nove-stanovena-mira-rizika-zilni-tromboembolie>

Ládová, K., Malý, J., & Hendrychová, T. (2010). *Doporučený postup - hormonální antikoncepce*. *Česká Lékárnická Komora*. <https://lekarnici.cz/wp-content/uploads/2024/02/Doporuceny-postup-Hormonalni-antikoncepce-2014.pdf>

Mayo Clinic Staff. (2023). *Combination birth control pills*. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/combination-birth-control-pills/about/pac-20385282>

Seifert, B. (Director). (2013). Hormonální antikoncepce. *Infolisty - Informační Listy Státního Ústavu Pro Kontrolu Léčiv Určené Široké Laické Veřejnosti*.

[https://sukl.gov.cz/wp-content/uploads/2023/12/Hormonalni\\_antikoncepce.pdf](https://sukl.gov.cz/wp-content/uploads/2023/12/Hormonalni_antikoncepce.pdf)

## **Vyjádření k využití nástrojů umělé inteligence**

Při zpracování této bakalářské práce byla umělá inteligence využita jako podpůrný nástroj pro lepší porozumění odborným textům a pro usnadnění rešerše relevantních vědeckých zdrojů. Konkrétně byla AI využita k:

- **Zjednodušení složitých odborných informací** - v případech, kdy byly některé pasáže vědeckých studií či odborných publikací obtížně srozumitelné, byla AI použita k jejich přeformulování do jednoduššího jazyka, aby bylo možné lépe porozumět obsahu.
- **Vyhledávání odborných článků** - AI pomohla identifikovat relevantní vědecké práce na základě klíčových slov (jak již bylo zmíněno v kapitole Metodologie práce), přičemž finální výběr zdrojů probíhal manuálně na základě odbornosti a relevance článků.

Veškeré získané informace byly následně ověřeny a zpracovány samostatně na základě recenzované literatury. Umělá inteligence nebyla využita k automatickému generování obsahu práce ani k formulaci závěrů.