

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

**Postoje k léčbě a znalosti uživatelů hormonální  
antikoncepcie**

**Attitudes towards treatment and knowledge of  
hormonal contraceptive users**

Diplomová práce

Vedúci katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Vedúca diplomovej práce: PharmDr. Kateřina Ládová, Ph.D.

Konzultant diplomovej práce: PharmDr. Anna Oleárová, Ph.D., MPH

## **Prehlásenie**

Prehlasujem, že táto práca je mojim pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové .....

.....

## **Pod'akovanie**

Veľmi rada by som pod'akovala svojej školiteľke PharmDr. Kateřine Ládovej, Ph.D. za odbornú pomoc, trpezlivosť a všetky poskytnuté rady. Pod'akovanie za odbornú konzultáciu patrí aj PharmDr. Anne Oleárovej, Ph.D., MPH. V neposlednom rade ďakujem svojej rodine a priateľom, ktorí ma pri písaní diplomovej práce podporovali.

# Obsah

---

Abstrakt.....	5
Abstract.....	7
Úvod .....	9
Cieľ práce.....	9
1. Teoretická časť .....	10
1.1. Hormonálna antikoncepcia.....	10
1.1.1. Definícia a spoľahlivosť hormonálnej antikoncepcie .....	11
1.1.2. Mechanizmus účinku hormonálnej antikoncepcie .....	12
1.1.3. Kombinovaná hormonálna antikoncepcia .....	13
1.1.3.1. Úvod a história kombinovanej hormonálnej antikoncepcie.....	13
1.1.3.2. Priaznivé účinky kombinovanej hormonálnej antikoncepcie.....	16
1.1.3.3. Liekové formy kombinovanej hormonálnej antikoncepcie .....	19
1.1.3.4. Kontraindikácie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie.....	28
1.1.3.5. Nežiaduce účinky kombinovanej hormonálnej antikoncepcie.....	29
1.1.3.6. Liekové interakcie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie...	39
1.1.3.7. Postup pred nasadením kombinovanej hormonálnej antikoncepcie a následná starostlivosť o pacientku .....	41
1.1.4. Gestagénová hormonálna antikoncepcia.....	42
1.1.4.1. Úvod a história gestagénovej antikoncepcie .....	42
1.1.4.2. Priaznivé účinky gestagénovej antikoncepcie .....	42
1.1.4.3. Nežiaduce účinky gestagénovej antikoncepcie .....	43
1.1.4.4. Aplikačné formy gestagénovej antikoncepcie.....	43
1.1.4.5. Kontraindikácie gestagénovej antikoncepcie.....	48
1.1.4.6. Liekové interakcie gestagénovej antikoncepcie.....	48
1.1.4.7. Postup pred nasadením gestagénovej antikoncepcie a následná starostlivosť o pacientku .....	49
2. Praktická časť.....	50
2.1. Metodika práce .....	50
2.2. Výsledky .....	54
2.3. Diskusia .....	69
Záver.....	79
Zoznam grafov.....	80
Zoznam obrázkov .....	81
Zoznam tabuliek .....	82
Skratky .....	83
Citovaná literatúra.....	84

## Abstrakt

---

### Postoje k liečbe a znalosti užívateľiek hormonálnej antikoncepcie

**Autor:** Veronika Fufal'ová<sup>1</sup>

**Školiteľ:** PharmDr. Kateřina Ládová, Ph.D.<sup>1</sup>

**Konzultant:** PharmDr. Anna Oleárová, PhD., MPH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra sociálnej a klinickej farmácie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Česká republika

<sup>2</sup>Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovenská republika

**Úvod:** Hormonálna antikoncepcia (HAK) je obľúbenou a spoľahlivou formou ochrany pred neplánovaným otehotnením. Jej použitie sa však môže spájať s viacerými rizikami a existenciou mnohých nepravdivých informácií a mýtov.

**Cieľ:** Cieľom diplomovej práce bolo prostredníctvom dotazníkového šetrenia analyzovať postoje a znalosti rizík spojených s užívaním HAK vzhľadom na rôzne druhy a liekové formy antikoncepcie v konkrétnom regióne.

**Metodika:** Výskum prebiehal v rámci prospektívneho dotazníkového šetrenia. Anonymný dotazník pozostával z 35 otázok, ktoré boli pomyselne rozdelené do šiestich častí: sociodemografické údaje, údaje o užívateľkách a ich súčasnej forme HAK, informovanosť o zdravotných prehliadkach, informovanosť o rizikách HAK, fajčenie vo vzťahu k užívaniu HAK, postoje a mýty o HAK. Dotazníky boli vydávané ženám starším než 15 rokov, ktoré si prišli do menšej súkromnej lekárne v centre Prahy vyzdvihnúť svoju predpísanú HAK. Respondentky vyplňali dotazník samy. Šetrenie trvalo od októbra 2016 do januára 2017 a celkom bolo od 80 oslovených žien vrátených a zaradených do analýzy 51 dotazníkov (63,8 %). Získané údaje boli analyzované pomocou deskriptívnej štatistiky.

**Výsledky:** Priemerný vek respondentiek bol  $28 \pm 8,2$  rokov, pričom viac než polovica žien (54,9 %) bola vysokoškolsky vzdelaná so stálym sexuálnym partnerom (80,0 %). Najviac užívaná bola medzi respondentkami perorálna forma

HAK (96,0 %) a najčastejším dôvodom pre začatie užívania bola prevencia otehotnenia (76,5 %). Najviac respondentkami označované nežiaduce účinky, ktoré by mohli byť spojené s konkrétnou formou HAK, ktorú užívali, boli nárast hmotnosti (64,7 %) a zmeny nálad (54,9 %). Až 25,5 % respondentiek však nevedelo, ktoré stavy by užívanie HAK mohlo skomplikovať. Štvrtina užívateľiek tiež uviedla, že sú fajčiarky, ale obavy z tromboembólie malo len 23,1 % z nich. Pomerne vysoká (90,0 %) bola informovanosť užívateľiek o tom, že HAK neposkytuje ochranu pred sexuálne prenosnými ochoreniami a viac než polovica respondentiek (54,0 %) súhlasila s tvrdením, že HAK umožňuje jej užívateľkám vychutnať si väčší pôžitok v sexuálnom vzťahu.

**Záver:** Na základe výsledkov dotazníkového šetrenia bolo zistené, že znalosti žien sú pomerne limitované, obzvlášť čo sa týka najzávažnejších rizík HAK. Výsledky tejto práce však nemožno generalizovať najmä kvôli nízkemu počtu respondentiek, no môžu slúžiť ako podklad pre ďalší výskum, ktorý je potrebné vykonať na získanie presnejších údajov v tejto problematike.

## Abstract

---

### **Attitudes towards treatment and knowledge of hormonal contraceptive users**

**Author:** Veronika Fufal'ová<sup>1</sup>

**Supervisor:** PharmDr. Kateřina Ládová, Ph.D.<sup>1</sup>

**Consultant:** PharmDr. Anna Oleárová, PhD., MPH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

<sup>2</sup>Department of Organisation and Management of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Comenius University in Bratislava, Slovak Republic

**Introduction:** Hormonal contraception (HC) is popular and a reliable birth control method. Its use is although associated with some risks and many myths or misconceptions.

**Objective:** The aim of this thesis was to determine the attitudes towards treatment and awareness of HC risks of its users in regard to various types and application forms in specific region by means of anonymous questionnaire.

**Methods:** The research was carried out as a prospective questionnaire survey. Anonymous questionnaires consisted of 35 questions divided into 6 sections to obtain sociodemographic data, information concerning HC users and their form of HC, information about the extent of knowledge concerning gynaecological examination, HC risks and HC misconception awareness. One part of questionnaire was focused on smoking while using HC. Questionnaires were distributed among women older than 15 years of age who attended a small private pharmacy in the centre of Prague with prescriptions to get their HC. The respondents filled in the written questionnaire by themselves. The survey lasted from October 2016 to January 2017 and out of 80 addressed women totally 51 questionnaires (63.8%) were gathered. Collected data were then evaluated by descriptive statistics.

**Results:** The mean age of respondents was  $28 \pm 8.2$  years while more than 50% of women reached higher education and 80.0% of respondents were in stable sexual relationship. The most used type of HC was oral contraception (by 96.0% of women) and the most frequent reason for commencement of HC use was birth control (76.5%). From adverse effects associated with their form of HC, respondents were mostly aware of weight gain (64.7%) and mood swings (54.9%). However, more than 25% of respondents did not know which medical conditions could be worsen by using HC. One quarter of respondents were also smokers but only 23.1% of them were afraid of thromboembolism while using HC. Knowledge of HC users was quite high (90.0%) when it came to the claim that HC provides protection against sexually transmitted diseases. More than half of respondents (54.0%) took mostly affirmative attitude for a claim that HC users are able to enjoy sexual relationship to the greater extent.

**Conclusion:** It was discovered that women's awareness is quite limited, especially when it comes to the most serious risks of HC. However, these outcomes cannot be generalized because of small number of respondents but they can serve as a background for further research needed for obtaining more accurate results in this topic.



## Úvod

Hormonálna antikoncepcia (HAK) patrí medzi najpopulárnejšie formy reverzibilnej antikoncepcie, preto táto téma patrí stále medzi často diskutované. V roku 2015 odhadom až 48,4 % žien v reprodukčnom veku v Českej Republike (ČR) užívalo perorálnu formu HAK. (1)

HAK so sebou prináša okrem vysoko spoľahlivého antikoncepčného účinku aj mnoho iných, neantikoncepčných prínosov. Veľa žien si však neuvedomuje, že HAK je liečivo, ktoré ovplyvňuje celý organizmus a nie je úplne bezrizikové, rovnako ako každá farmakologická liečba. Všetky ženy, ktoré sa pre túto antikoncepčnú metódu rozhodnú, by však mali poznať predovšetkým jej riziká a to ešte pred zahájením užívania, pretože niekedy môžu mať až fatálny dopad.

Keďže je táto téma veľmi rozšírená a stále aktuálna, koluje o HAK aj veľa nepravdivých informácií a mýtov. Je preto potrebné zistiť, do akej miery siahajú znalosti užívateľiek HAK o jej prínosoch, rizikách a mýtoch, a aké postoje pacientky voči HAK zaujímajú. V prípade nedostatočnej informovanosti môžu byť užívateľky totiž vystavené vyššiemu riziku či už nechceného otehotnenia, nákazy sexuálne prenosnými ochoreniami, výskytu NÚ alebo aj nedôvery voči tejto metóde antikoncepcie, vybudovanej na základe nesprávnych informácií získaných z neoverených zdrojov.

Naopak dostatočná informovanosť užívateľiek HAK je jedným z najdôležitejších prostriedkov maximalizácie účinku a minimalizácie rizík spojených s jej užívaním.

### Cieľ práce

Cieľom diplomovej práce bolo prostredníctvom dotazníkového šetrenia analyzovať postoje a znalosti rizík spojených s užívaním HAK vzhľadom na rôzne druhy a liekové formy antikoncepcie v konkrétnom regióne.

## 1. Teoretická časť

---

Teoretická časť diplomovej práce je venovaná definícii HAK, jej mechanizmu účinku, klasifikácii a spoľahlivosti. Podrobnejšie je popísaná kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CC) a gestagénová antikoncepcia, ich výhody a nevýhody, ktoré so sebou prinášajú, rovnako ako aj možnosti ich využitia v rôznych indikáciách a dostupné liekové formy. Jednotlivé podkapitoly popisujú riziká HAK so zameraním na nežiaduce účinky (NÚ), kontraindikácie a liekové interakcie. Pri každom type rizika sú uvedené aj rizikové faktory, ktoré je treba u pacientok včas identifikovať a na základe toho zvážiť vhodnosť terapie a prípadné úpravy. To je základom pre bezpečnú terapiu s maximálnym účinkom a nízkym rizikom pre pacientku. U jednotlivých druhov HAK je vymenovaný aj súbor činností a vyšetrení, ktoré by mali predchádzať prvému predpisaniu HAK a postup sledovania užívateľky HAK pri pravidelných kontrolách.

### 1.1. Hormonálna antikoncepcia

Snahy zabrániť otehotneniu sa objavili ako náhle ľudia prišli na súvislosť medzi pohlavným stykom a tehotenstvom. Za antikoncepciu je považovaná každá metóda, ktorá bráni počatiu nechceného dieťaťa. Vzniku antikoncepcie v takých formách, v akých ju poznáme dnes, predchádzalo mnoho historických metód ako zabrániť počatiu. Často však so sebou prinášali riziká či zdravotné komplikácie, od zápalov maternice až po neplodnosť, nehovoriac o nedostatočnej spoľahlivosti niektorých metód. Aj preto bola snaha o nájdenie nového postupu, ktorý by pred počatím chránil. (2) (3)

Za počiatky modernej antikoncepcie sú považované 50. a 60. roky minulého storočia, kedy sa na trhu objavila prvá antikoncepčná tableta. V súčasnosti patrí HAK medzi najrozšírenejšie a najspoľahlivejšie reverzibilné metódy plánovaného rodičovstva. O tom svedčí aj počet žien, ktoré túto formu antikoncepcie užívajú. (3) (4)

### 1.1.1. Definícia a spoľahlivosť hormonálnej antikoncepcie

HAK nie je jedinou metódou, ktorá bráni počatiu, aj keď patrí medzi najčastejšie používané. Patrí do skupiny ženských, reverzibilných metód antikoncepcie, čo znamená jednoduchý návrat plodnosti po jej vysadení. Podľa obsahu hormónov ju môžeme rozdeliť na gestagénovú a kombinovanú, ktorá je dominantnou hormonálnou antikoncepčnou metódou a okrem gestagénovej zložky obsahuje aj zložku estrogénovú. (3)

Spoľahlivosť antikoncepcie sa udáva takzvaným Pearlovým indexom (tabuľka č. 1). Je to číslo, ktoré udáva, koľko žien zo 100 užívateľiek danej antikoncepčnej metódy otehotnie v priebehu jedného roka. Rozmedzie je v niektorých prípadoch veľmi široké a hodnoty sa líšia aj u jednotlivých prameňov.

**Tabuľka 1: Prehľad vybraných antikoncepčných metód a ich indexy spoľahlivosti (3) (5) (6)**

Antikoncepčná metóda	Pearlov index
<b>Ireverzibilná</b>	
Mužská sterilizácia	0,00–0,15
Ženská sterilizácia	0,00–0,50
<b>Reverzibilná</b>	
<b>Hormonálna</b>	
Vnútromaternicový systém s LNG	0,02–0,2
Vnútromaternicové teliesko s meďou	0,2–0,8
Depotná gestagénová antikoncepcia	0–1
Kombinovaná perorálna antikoncepcia	0,1–0,4
Perorálna gestagénová antikoncepcia	0,14–9,6
Transdermálna náplast', vaginálny inzert	0,3–8
<b>Bariérová</b>	
Kondóm	14
<b>Prirodzená</b>	
Metóda neplodných dní	14–35
Metóda sledovania bazálnej teploty	1–3
Prerušovaný styk	8–38
<b>Spermicídy</b>	
	0,1–25
<b>Nechránený styk</b>	
	80–85

LNG – levonorgestrel

Je potrebné si uvedomiť, či Pearlov index zahŕňa takzvaný ľudský faktor, ktorý predstavuje najmä zníženie compliance pacientok. Zlyhanie HAK u takzvaných ideálnych užívateľiek je menej než 0,2 %, zatiaľ čo u typických, reálnych užívateľiek sa táto hodnota blíži až k 8 %. Závisí to teda na čo najpresnejšom dodržaní predpísaného spôsobu užívania HAK. (7) (8)

Na druhej strane môže dôjsť ku zlyhaniu antikoncepcnej metódy aj z príčiny, ktorú pacientka nedokáže ovplyvniť. Radia sa sem liekové interakcie, poruchy resorpcie z gastrointestinálneho traktu a pacientkina telesná hmotnosť. (9) (10)

### 1.1.2. Mechanizmus účinku hormonálnej antikoncepcie

Hypofyzárne gonadotropíny, medzi ktoré patrí folikuly stimulujúci hormón (FSH) a luteinizačný hormón (LH), riadia dozrievanie vajíčka, ovuláciu a s tým spojenú syntézu ženských pohlavných hormónov. FSH stimuluje v prvej polovici menštruačného cyklu dozrievanie vajíčka vo folikuloch, v ktorých sa paralelne zvyšuje tvorba estradiolu. Ten vyvoláva proliferáciu sliznice maternice a dovoľuje spermiam preniknúť, pretože zvyšuje permeabilitu cervikálneho hlienu. Ak hladina estradiolu v krvi dosiahne hodnotu nastavenú nadradenými centrami, dôjde k spätnoväzobnej inhibícii produkcie FSH v hypofýze. Tesne pred ovuláciou, kedy dochádza k produkcii veľkého množstva estradiolu, sa regulácia prepne na spätnú väzbu pozitívnu. Na istý čas dosiahne sekrécia LH najvyššie hodnoty a vyvolá ovuláciu, po ktorej sa prasknutý folikul premení na žlté teliesko. To uvoľňuje progesterón, taktiež stimulovaný LH. Progesterón zníži priestupnosť cervikálneho hlienu a vyvolá sekrečnú fázu sliznice maternice. Folikuly, ktoré nepraskli, ďalej vylučujú estrogény. Po dvoch týždňoch sa produkcia hormónov zníži a dôjde k odlúčeniu sekrečnej vrstvy endometria, čo sa v prípade, že nedôjde k oplodneniu, prejaví menštruačným krvácaním. (11)

Z fyziológie ženského reprodukčného systému vyplýva aj mechanizmus účinku antikonceptív. U CC je mechanizmus účinku popísaný hneď na troch úrovniach. Estrogénová zložka inhibuje sekréciu FSH negatívnou spätnou väzbou hypofýzy a tým pádom potláča dozrievanie folikulu. Progesterón na druhej strane blokuje sekréciu LH, čím bráni ovulácii, a taktiež znižuje priestupnosť cervikálneho hlienu pre spermie.

V kombinácii, estrogén a progesterón oslabujú endometriálnu nidáciu. Môžu tiež zasahovať do motility vajcovodov, krčka maternice a tela maternice, ktoré uľahčujú oplodnenie a uhniesenie vajíčka. (11) (12)

Gestagénová antikoncepcia pôsobí primárne na cervikálny hlien, ktorý činí pre spermie nepriechodným. Progesterón pravdepodobne tiež brzdí nidáciu účinkom na rast endometria a motilitu a sekréciu vajcovodov. Ďalším, už spomínaným účinkom je pôsobenie gestagénovej antikoncepcie na zníženie tvorby gonadotropínov na podklade negatívnej spätnej väzby, čím dochádza k blokáde ovulácie. Anovulácia je takmer 100% len pri užívaní depotného medroxyprogesterón acetátu, u ostatných liekových foriem nie je pravidlom. (12) (13)

### 1.1.3. Kombinovaná hormonálna antikoncepcia

#### 1.1.3.1. Úvod a história kombinovanej hormonálnej antikoncepcie

Ako už naznačuje názov, kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CC) má dve hlavné zložky – estrogénovú a gestagénovú.

Za jej počiatok sa považuje koniec 19. storočia, kedy vznikali prvé publikácie popisujúce účinok žltého telieska na blokádu ovulácie u zvierat. Vývoj samotnej antikoncepčnej tablety bol však začatý až v roku 1951 v čele ktorého stáli Pincus a Chang z Worcester Foundation for Experimental Biology. Po absolvovaní klinických skúšok boli prvými antikoncepčnými kombináciami na trhu noretynodrel + mestranol a noretisterón + mestranol. Od roku 1957 boli ich indikáciou poruchy menštruácie a až o dva roky neskôr sa začali používať ako antikoncepčná tableta. (13)

Dôležité pre ďalší vývoj CC do podoby, v akej ju poznáme dnes, boli zmeny estrogénovej aj gestagénovej zložky, zmena spôsobu aplikácie a znižovanie dávok hormónov. (9)

## Estrogény

Mestranol, ktorý v minulosti predstavoval estrogénovú zložku CC, bol postupne nahradený etinylestradiolom (EE), ktorý bol dlhý čas jediným používaným estrogénom. Liečivé prípravky (LP) s jeho obsahom sa líšia dávkou EE obsiahnutou v jednej tablete. Rozlišujeme LP s vysokou dávkou EE (45–50 µg), s nízkou dávkou EE (30–35 µg) a s veľmi nízkou dávkou EE (15–20 µg). LP s vysokou dávkou estrogénov môžu byť predpísané len pacientkam, ktoré nedisponujú žiadnymi rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenia. K zníženiu dávok estrogénovej zložky sa pristúpilo po tom, čo sa zistil vzťah medzi dávkou a výskytom nežiaducich účinkov, často až fatálnych. (14) (15)

EE ako estrogénová zložka mal dlhé roky dominantné postavenie. V súčasnosti sú na českom trhu dostupné dva prípravky, ktoré ako estrogénovú zložku obsahujú 17β-estradiol (estradiol-valerát v prípravku Qlaira® a hemihydrát estradiolu v prípravku Zoely®). Doposiaľ bolo jeho použitie v CC obmedzené prejavom nepravidelného krvácania, ktoré sa však podarilo eliminovať kombináciou s novými gestagénmi. Za náhradou EE v antikoncepčných prípravkoch estradiolom stojí snaha o využitie estrogénu identického s prirodzeným estrogénom, čo by viedlo k zníženiu nežiaducich účinkov, ktoré sú viazané na estrogénovú zložku. Jedná sa hlavne o priaznivejší vplyv na metabolické procesy – nižší vplyv na tvorbu proteínov v pečeni. Znamená to zníženie indukcie syntézy koagulačných faktorov, angiotenzinogénu a lepšie lipidový metabolizmus, avšak na druhej strane aj rýchlejšiu metabolizáciu. (14) (16) (17)

V posledných rokoch prebieha výskum možného využitia estetrolu ako súčasť CC. Je to druh estrogénu, ktorý je syntetizovaný v pečeni plodu, ďalej sa nemetabolizuje a aj napriek pomerne nízkej afinite k estrogénovému receptoru má veľmi dobrú biologickú dostupnosť (až 70% dostupnosť po subkutánnej aplikácii). Medzi jeho ďalšie výhodné farmakokinetické vlastnosti patrí dlhý polčas a pomalá eliminácia. Taktiež má v prítomnosti estradiolu antagonistický estrogénový účinok na prsníky. Inhibíciu ovulácie až 100 % je možné dosiahnuť dávkou 10 mg a viac estetrolu denne v kombinácii s LNG alebo drospirenónom, alebo kombináciou 20 mg estetrolu a 0,15 mg desogestrelu. (3) (18) (19)

## Progestíny

Progestíny zahŕňajú široké spektrum steroidov s účinkami progesterónu. Často sa delia podľa toho, od akej chemickej štruktúry sú odvodené, alebo podľa androgénneho účinku. Chemicky sú to buď deriváty 19-nortestosterónu (estrány a gonány) alebo 17-hydroxyprogesterónu (pregnány a 19-nonpregnány). Výnimku tvorí derivát spironolaktónu, drospirenón. (20) (21) V tabuľke č. 2 je uvedený prehľad jednotlivých progestínov rozdelených podľa chemickej štruktúry, z ktorej sú odvodené.

**Tabuľka 2: Klasifikácia progestínov z chemického hľadiska (21) (22)**

<b>Deriváty 19-nortestosterónu</b>	
<b>Estrány</b>	noretisterón, lynestrenol, etinodiol acetát, noretinodrel
<b>Gonány</b>	norgestrel, dienogest, desogestrel, etenogestrel, gestodén, norgestimát, norelgestromín, levonorgestrel
<b>Deriváty 17-hydroxyprogesterónu</b>	
<b>Pregnány</b>	medroxyprogesterón acetát, megestrol acetát, chlórمدادín acetát, cyproterón acetát
<b>Nonpregnány</b>	gestonorón kaproát, nomegestrol acetát
<b>Deriváty 19-norprogesterónu</b>	demegestón, promegestón, nesterón, trimegestón
<b>Derivát spironolaktónu</b>	drospirenón

V klinickej praxi je viac využívané delenie podľa vlastností progestínov – podľa prídavného androgénneho, antiandrogénneho alebo antimineralokortikoidného účinku. (23)

Pri vývoji starších progestínov bol hlavným zámerom antigonádotropný účinok. Neskôr prišli snahy o vyvinutie gestagénu, ktorý by mal silný progesterónový a antiestrogénový účinok na maternicu, a navyše silný antigonádotropný účinok s minimálnym androgénnym prejavom a zvýšeným antimineralokortikoidným efektom. Cieľom bolo znížovanie vplyvu na metabolizmus lipidov a sacharidov, ktorý spôsobuje práve zvyšková androgénna aktivita gestagénu. (16) (24) (25)

Nasledujúce odseky popisujú prehľad používaných progestínov:

### Progestíny s reziduálnou androgénnou aktivitou

Do tejto skupiny progestínov je radený doteraz používaný noretisterón acetát a jeho prekursor lynestrenol. Okrem androgénneho účinku sa vyznačujú aj účinkom

anabolickým a čiastočne estrogénovým. Ďalším zástupcom je levonorgestrel (LNG), ktorý je dostupný v kombinovaných prípravkoch s 20 až 30 µg EE. (3) (13) (16) (26)

#### Progestíny s minimálnou (klinicky zanedbateľnou) androgénnou aktivitou

Norgestimát, jeho aktívny metabolit norelgestromín, desogestrel a gestodén sú zástupcami tejto skupiny progestínov. Pôsobia priaznivejšie na metabolizmus sacharidov a taktiež zvyšujú koncentráciu HDL-cholesterolu. (16) (26) Gestodén má aj miernu antimineralokortikoidnú aktivitu. (13) (22)

#### Progestíny s antiandrogénnou aktivitou

Do tejto skupiny syntetických progestínov patrí cyproterón acetát, dienogest, chlórمدادين acetát. (26)

Medzi najnovšie progestíny patrí drospirenón, ktorý má okrem antiandrogénneho účinku aj účinok antimineralokortikoidný. Kombinované prípravky, v ktorých je obsiahnutý, sa vyznačujú zníženou retenciou sodíka a vody a znižovaním krvného tlaku. (27)

Deriváty 19-norprogesterónu majú špecifickejší gestagénový účinok – viažu sa takmer výlučne na progesterónový receptor. Táto skupina zahŕňa trimegestón, nomegestrol acetát a nestorón. (27)

### **1.1.3.2. Priaznivé účinky kombinovanej hormonálnej antikoncepcie**

Kombinovaná HAK má množstvo priaznivých gynekologických aj negynekologických účinkov na zdravotný stav pacientky. Môže sa jednať o úpravy kozmetického charakteru, ako napríklad posun pseudomenštruačného krvácania, alebo aj zníženie rizika vážnych stavov, ktoré by mohli ohroziť pacientkin život. Dnes prevláda názor, že u zdravej ženy prínos a život ochraňujúci vplyv HAK je omnoho vyšší, ako riziká, ktoré so sebou jej užívanie prináša. (13) V tabuľke č. 3 je uvedený stručný prehľad prínosov CC.



**Tabuľka 3: Prehľad priaznivých účinkov kombinovanej antikoncepcie (3) (13) (28)**

Zníženie intenzity a dĺžky krvácania počas menštruácie
Zníženie výskytu funkčných ovariálnych cýst
Zníženie rizika mimomaternicového tehotenstva
Zníženie rizika zápalových ochorení v oblasti panvy
Zníženie výskytu kolorektálneho, endometriálneho a ovariálneho karcinómu
Priaznivý účinok na androgénne kožné prejavy
Zníženie produkcie androgénov u žien trpiacich hyperandrogénnym syndrómom
Zlepšenie niektorých symptómov premenštruačného syndrómu
Zníženie intenzity dysmenorey

### Antikoncepcia v prevencii otehotnenia

CC je metóda, ktorú je možné odporučiť väčšine žien. Vhodná je pre ženy do veku 35 rokov, u nefajčiarok vekové obmedzenie nie je. U žien nad 35 rokov sa odporúčajú a považujú za bezpečné prípravky s nízkym alebo veľmi nízkym množstvom obsiahnutého estrogénu. Pri dlhodobom užívaní prípravku, ktorý nevedol k žiadnym nežiaducim účinkom a bol pre pacientku výhodný, nie je dôvod na jeho zmenu alebo vysadenie. Dĺžka užívania CC nie je časovo obmedzená. (29)

### Neantikoncepčné využitie

#### Androgénne prejavy

Hyperandrogénny syndróm, taktiež nazývaný ako syndróm polycystických ovárií, je najčastejšou endokrinologickou poruchou u žien. Často je spájaný s hirsutizmom, mastnou pleťou, akné a/alebo biochemickým hyperandrogenizmom. Taktiež môže mať za následok menštruačné poruchy a neplodnosť. (30)

CC tu pôsobí na viacerých úrovniach. Estrogény obsiahnuté v CC znižujú hladinu androgénov v krvi tak, že zvyšujú tvorbu SHBG (sex hormone binding globulin) v pečeni a dôjde k zmene väzobnej kapacity pre androgény. Gestagénová zložka CC znižuje aktivitu 5 $\delta$ -reduktázy, čo má za následok nižšiu koncentráciu periférne účinnejšieho dihydrotestosterónu, ktorý vzniká z testosterónu práve vďaka tomuto enzýmu. Okrem toho CC potláča syntézu androgénov a niektoré prípravky

dokonca obsahujú progestíny s antiandrogénnou aktivitou, tzn. pôsobia ako antagonisti androgénnych receptorov. (3) (13)

Pre ženy, ktoré trpia hyperandrogénnym syndrómom a prejavmi s ním spojenými sú odporúčané prípravky s nízkou dávkou estrogénu (30–35 µg) a progestínmi, ktoré majú minimálny alebo antiandrogénny efekt. Výhodnejšie je kontinuálne užívanie. (13) (29)

### Premenštruačný syndróm a poruchy cyklu

Premenštruačný syndróm zahŕňa skupinu fyzických a behaviorálnych symptómov, ktoré sa pravidelne opakujú v druhej polovici menštruačného cyklu. Medzi také príznaky patria zmeny nálady, úzkosť, problémy so sústredením, nadmerná únava, citlivosť pŕs, iritabilita a vnútorné napätie, ktoré môžu byť natoľko intenzívne, že môžu narúšať zvyčajné denné aktivity pacientky. Udáva sa, že ním trpí až 75 % žien s pravidelným cyklom a jeho príčinou je pravdepodobne kolísanie hladiny estrogénu a progesterónu, ktoré môže ovplyvňovať serotonín v mozgu. Užívanie CC má za následok najmä pokles pocitu napätia v prsníkoch a pocit plynatosti. Ak problémy pretrvávajú aj po nasadení CC, odporúča sa užívať prípravok, ktorý obsahuje progestín s antimineralkortikoidnou aktivitou. (28) (29) (31)

Metrorágia alebo hypermenorea sú stavy, ktoré je vhodné liečiť prípravkami kombinovanej HAK. U prípravkov s vysokým obsahom EE boli straty krvi znížené až na polovicu, a to najmä u žien trpiacich silnejším krvácaním. (28)

### Malígne nádory

#### *Karcinóm ovária*

Rakovina vaječníkov je ôsmym najčastejším druhom rakoviny u žien, pričom mortalita patrí medzi najvyššie spomedzi gynekologických malignít. Výsledky štúdií preukázali silnú spojitosť medzi trvaním liečby CC a výskytom rakoviny vaječníkov. Podľa výsledkov sa u žien, ktoré užívali CC viac než desať rokov, ukazuje pokles incidencie rakoviny vaječníkov až o 50 %. Niektoré zdroje udávajú, že protektívny účinok CC znižujúci toto riziko môže pretrvať až 20 rokov po

vysadení. Aj u žien s prítomnými rizikovými faktormi alebo pozitívnou rodinnou anamnézou bol pokles rizika dokázaný, čo robí kombinovanú HAK jedinou účinnou a známou prevenciou rakoviny vaječníkov. (28) (32)

#### *Karcinóm endometria*

Na základe švédskej štúdie bolo zistené, že zníženie rizika karcinómu endometria bolo pozorovateľné už po troch rokoch užívania CC. Pokles rizika až o 80 % bol zaznamenaný u žien, ktoré CC užívali dlhšie než desať rokov. Po vysadení tento efekt pretrváva najmenej 20 rokov. Podľa tejto štúdie neboli zistené žiadne interakcie alebo zmeny efektu za súčasne prítomných ďalších faktorov spájajúcich sa s endometriálnym karcinómom, ako napríklad body mass index, fajčenie alebo substitučná estrogénová terapia. (33) (34)

#### *Kolorektálny karcinóm*

S užívaním CC sa pravdepodobne spája aj zníženie rizika kolorektálneho karcinómu. Pokles tohto rizika je vysvetľovaný pôsobením na hladinu žlčových kyselín alebo priamym vplyvom na estrogénové receptory nachádzajúce sa v sliznici čreva. Na rozdiel od endometriálneho a ovariálneho karcinómu, u tohto typu karcinómu nezávisí pokles rizika na dĺžke užívania CC. (3) (28)

#### Gynekologické zápaly

Pokles výskytu zápalových ochorení v oblasti panvy až o 60 % bol zaznamenaný u žien, ktoré CC užívali. Tento efekt sa pripisuje účinkom progestínu, ktorý mení štruktúru cervikálneho hlienu. Dávka estrogénovej zložky tu zjavne nezohráva žiadnu úlohu. Pokles tohto rizika je závislý na dĺžke užívania CC. (13) (28)

### **1.1.3.3. Liekové formy kombinovanej hormonálnej antikoncepcie**

#### **Perorálna CC**

Perorálne užívaná CC vo forme tabliet patrí medzi široko užívané metódy. Tableta sa v žalúdku rozpustí, liečivo sa absorbuje cez sliznicu čreva a krvným obehom sa dostane do pečene, kde je metabolizované. To je spôsob, akým sa EE dostáva do

systemovej cirkulácie. Medzi výhody tejto formy antikoncepcie patrí spoľahlivosť a jednoduchý spôsob užívania, ktorý nevyžaduje asistenciu gynekológa. (4) (35)

Pacientky by mali užívať prípravky CC približne v rovnakom čase každý deň. Prvú tabletu pacientka užíva zväčša v prvý deň menštruačného krvácania. V prípade, že pacientka trpí nepravidelným krvácaním, po vylúčení tehotenstva je možné začať užívať tablety kedykoľvek. Ak pacientka zmenila prípravok, odporúča sa začať užívanie nového prípravku po 7dňovej prestávke. (28)

Najčastejšia dávková schéma predstavuje podávanie 21 tabliet s účinnými látkami užívaných denne, nasledovaných sedemdňovou prestávkou alebo pokračovaním v užívaní placeba. Znižovaním dávky estrogénu v tabletách bola dosiahnutá nová dávková schéma, kedy pacientky užívajú 24 dní tabletu s účinnými látkami, potom opäť nasleduje 4 dni prestávka alebo 4 tablety placeba. Počas prestávky alebo dní, kedy je užívané placebo, dôjde k tzv. pseudomenštruácii. Užívanie placebo tabliet pomáha zvyšovať adhérenciu pacientok tým, že nevyžaduje prerušenie užívania tabliet a je teda menej pravdepodobné, že pacientka po prestávke zabudne užiť tabletu v správny deň. Vynechanie jednej alebo dvoch tabliet v období po prestávke je rizikové z hľadiska zníženia spoľahlivosti a možnosti ovulácie. V takom prípade by mala žena pokračovať v užívaní, ale ešte aspoň 7 dní používať súbežne inú formu antikoncepcie, napríklad kondóm. V druhej polovici cyklu by ani vynechanie až troch tabliet nemalo mať za následok zlyhanie antikoncepcie. Ak došlo k chybe v užívaní počas tretieho týždňa, odporúča sa bez prestávky pokračovať s ďalším balením. Takisto v prípade zvracania v čase 2 hodín od užitia tablety je nutné považovať tabletu za zabudnutú a čo najskôr vziať tabletu náhradnú. (3) (13) (28) (22)

Aj počas užívania perorálnej formy CC sa môže stať, že antikoncepcia zlyhá. Môže to byť dôsledok chyby v užívaní, najčastejšie to býva zabudnutie užiť tabletu. Pre zvýšenie adhérencie sa preto odporúča spojiť si užívanie tablety s večernou hygienou pred spaním alebo je možné toto riziko znížiť aj tým, že by pacientka zmenila liekovú formu CC za depotný prípravok, ktorý nevyžaduje každodenné užívanie CC. (3) (36)

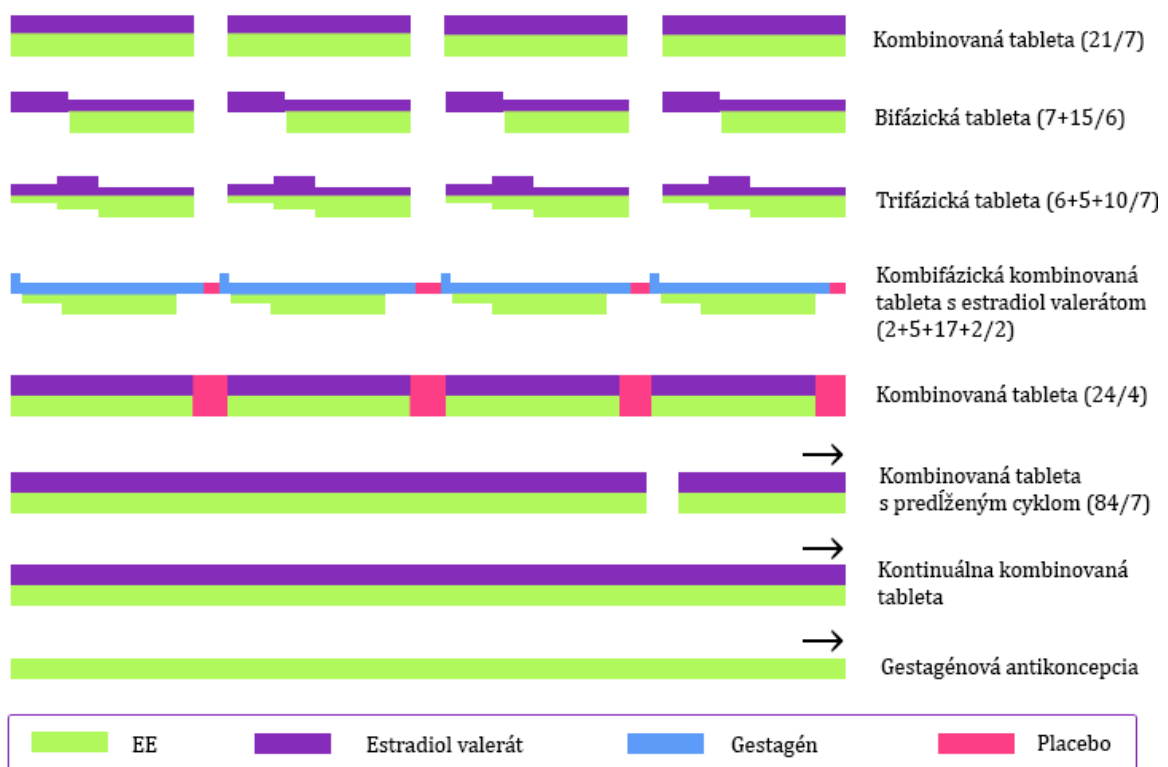
Po vysadení perorálne užíwanej CC sa návrat plodnosti predpokladá za 1–3 mesiace. Môže sa stať, že prvý cyklus po vysadení bude ešte anovulačný, pretože

návrat k prirodzenej ovariálnej funkcii je postupný. V priebehu dvoch rokov od prerušenia užívania CC sa podarí otehotniť 89 % žien. (36) (37)

V ČR je súčasne dostupné pomerne veľké množstvo perorálnych antikoncepčných prípravkov vo forme tabliet, ktorých prehľad je popísaný v tabuľke č. 4 a 5. Môžu byť rozdelené podľa viacerých kritérií:

- **Podľa estrogén progestínovej konštrukcie (obrázok č. 1) (26) (28) (29)**
  - Jednostupňové, monofázické – všetky tablety obsahujú rovnaké množstvo obidvoch hormónov a patria medzi najrozšírenejší typ perorálnej CC na svete.
  - Dvojestupňové, bifázické – dávka progestínu sa postupne zvyšuje, zatiaľ čo dávka estrogénu je stála.
  - Trojstupňové, trifázické – obsahujú tri druhy tabliet. Dávka progestínu sa postupne zvyšuje, v druhej polovici cyklu môže byť vyššia aj dávka estrogénu. Prípravky tohto typu teda napodobňujú fyziologický cyklus a celkovo obsahujú nižšiu dávku hormónov. Dôležité je tablety užívať v určenom poradí. Tento typ prípravkov sa odporúča užívať ženám s prienikovým krvácaním počas užívania jednostupňových tabliet. Na druhej strane nie sú vhodné pre pacientky trpiace syndrómom polycystických ovárií alebo pri ostatných stavoch spôsobených zvýšenou hladinou androgénov.
  - Kombifázické – dávka progestínov v druhej polovici stúpa, zatiaľ čo dávka estrogénov naopak klesá.
- **Podľa cyklicity (13)**
  - Cyklický režim – žena užíva 21 alebo 24 tabliet CC a potom počas nasledujúcich 7, resp. 4 dní neužíva tablety žiadne, prípadne užíva placebo.
  - Kontinuálne užívanie – u monofázických prípravkov je možné ich užívanie po dobu dlhšiu než 21–24 dní, prípadne úplne bez prestávky, čo má za následok neprítomnosť krvácania. To sa objaví až pri nasledujúcej 7-, resp. 4- dňovej pauze.

- **Podľa použitého estrogénu (29)**
  - Etinylestradiol.
  - Estradiolvalerát.
  - Estradiol.
- **Podľa dávky estrogénov (29)**
  - Veľmi nízka – 15–20 µg denne.
  - Nízka – 30–35µg denne.
  - Vysoká – 45–50 µg denne.
- **Podľa typu progestínu (3)**
  - Progestíny s reziduálnou androgénnou aktivitou.
  - Progestíny s minimálnou až takmer nulovou androgénnou aktivitou.
  - Progestíny s antiandrogénnym účinkom.



**Obrázok 1: Perorálna kombinovaná hormonálna antikoncepcia podľa cyklicity a estrogén-progestínovej konštrukcie; prevzaté a upravené podľa Wiegatz, I. a Thaler, Ch. J. (38)**

**Tabuľka 4: Prehľad dostupných prípravkov perorálnej CC s fixnou kombináciou hormónov (39)**

Liečivý prípravok	Estrogén	Dávka estrogénu	Progestín	Dávka progestínu	Počet tablet
Adele, Arnette, Marvelon, Regisha, Regulon, Strelícia	EE	30 µg	desogestrel	150 µg	21
Bellvalyn, Gaia, Mercilon, Natalya, Novynette, Regisha, Sinela, Strelícia		20 µg			
Aidee, Ayreen, Bonadea, Dienille, Foxinette neo, Jeanine, Mistra, Omisson, Paoletta, Sienima, Stylia, Verezana, Yanela	EE	30 µg	dienogest	2 mg	21
Artizia, Gentilion, Harmonet, Indirette, Lindynette, Logest, Lunafem, Lusienne, Saxi, Stodette, Sunya, Zulfija	EE	20 µg	gestodén	75 µg	21
Femoden, Gentilion, Katya, Minulet, Saxi		30 µg			
Ditinell, Minesse, Mirelle, Nelya, Vidette, Violetta, Vonille		15 µg		60 µg	28
Asumate, Loette	EE	20 µg	LNG	100 µg	28
Minisiston		30 µg		125 µg	28
Gravistat		50 µg		125 µg	
Ebelya, Leanova, Microgynon		30 µg		150 µg	21
Leverette					28
Belara, Bonissa, Clormetin, Esete, Flaya	EE	30 µg	chlórmadinón acetát	200 µg	21
Belanette, Cleodette, Cleonita, Daylla, Feminégi, Rhonya, Sidretella, Softinelle, Yasminelle	EE	20 µg	drospirenón	300 µg	21
Daylette, Eloine, Emona, Jangee, Luisea, Mylaz, Mywy, Nyssiela, Velmari, Veyanne, Yaz, Yosefinne					28
Cleosensa, Feminégi, Jangee, Maitalon, Myline, Rhonya, Sidreta, Softine, Sylviane, Yadine		30 µg			21
Menyan	EE	35 µg	norgestimát	250 µg	21
Diane-35, Minerva, Vreya	EE	35 µg	cyproterón acetát	2 mg	21
Zoely	estradiol	1,5 mg	nomegestrol acetát	2,5 mg	28

CC – kombinovaná hormonálna antikoncepcia

EE – etinylestradiol

LNG – levonorgestrel

**Tabuľka 5: Prehľad dostupných perorálnych viacfázických prípravkov CC (39)**

Liečivý prípravok	Estrogén	Dávka estrogénu	Progestín	Dávka progestínu	Počet tabliet
Gracial	EE	40:30 µg	desogestrel	25:125 µg	22
Tri-regol Triquilar	EE	30:40:30 µg	LNG	50:75:125 µg	21
Trinovum	EE	35:35:35 µg	noretisterón	500:750:1000 µg	21
Qlaira	estradiol valerát	3:2:2:10:0 mg	dienogest	0:2:3:0:0 mg	28

CC - kombinovaná hormonálna antikoncepcia

EE – etinylestradiol

LNG – levonorgestrel

### Transdermálna náplast'

Transdermálne náplasti Evra® a Lisvy® patria medzi depotné formy hormonálnej CC, ktoré sú používané aj v ČR. Transdermálny antikoncepčný systém Evra® obsahuje 600 µg EE a 6 mg norelgestromínu, pričom za 24 hodín sa z náplasti uvoľní 20 µg EE a 150 µg norelgestromínu. Lisvy® obsahuje 2,10 mg gestodénu a 0,55 mg EE, z čoho sa za 24 hodín uvoľní 60 µg gestodénu a 13 µg EE. (39) (40) (41)

Náplast' sa lepí raz týždenne na čistú pokožku tela (obrázok č. 2) cyklicky v predpísanom intervale, a to po dobu troch týždňov s následnou týždennou pauzou, kedy dôjde k pseudomenštruačnému krvácaniu. Výmena náplastí by mala prebiehať každý týždeň v ten istý deň. (42)

**Obrázok 2: Miesta aplikácie antikoncepčnej náplasti (43)**

Medzi výhody tejto formy CC patrí kontinuálny prísun látky cez kožu, čo má za následok konštantné plazmatické hladiny hormónov bez výkyvov, ktoré bývajú často prítomné pri perorálnej forme antikoncepcie. Oproti tabletám je možné u náplastí použiť nižšie dávky hormónov, pretože pri transdermálnom podaní sa dá predísť first-pass efektu v pečeni a enzymatickej degradácii



v gastrointestinálnom trakte, a tým pádom aj zníženej biodostupnosti. Ani súčasná liečba antibiotikami nemá na antikoncepcný účinok transdermálnej náplasti nijaký vplyv, práve kvôli obchádzaniu tráviaceho traktu pri absorpcii účinných látok. Kontinuálny prísun hormónov môže znížiť aj systémové nežiaduce účinky, ktoré sa spájajú s vysokými plazmatickými hladinami. K výhodám transdermálne aplikovanej antikoncepcie sa radí aj vyššia adherencia, ktorá je dôsledkom špecifického dávkovacieho režimu – namiesto každý deň sa náplast aplikuje len raz týždenne. Ak sa aj stane, že pacientka si zabudne náplast vymeniť dva dni počas druhého, tretieho alebo štvrtého týždňa, klinická účinnosť je stále zachovaná a nie je nutné použiť doplnkovú formu antikoncepcie. Táto forma je výhodná aj pre ženy, ktoré nie sú schopné užívať perorálne formy antikoncepcie. S odňatím náplasti dôjde k okamžitému zastaveniu prísunu hormónov. (8) (44) (45)

Nevýhodou antikoncepcných náplastí je ich viditeľnosť, čo môže byť pre niektoré ženy nepríjemné. Existuje aj riziko odlepenia alebo nesprávnej aplikácie a následné znehodnotenie náplasti. Pozornosť je venovaná aj príľnavosti náplasti, keďže optimálny prísun liečiv je dosiahnutý, len ak je náplast počas celej dĺžky nosenia správne prilepená. Samotná príľnavosť u transdermálnych náplastí by však nemala byť ovplyvnená teplotou, vlhkosťou, plávaním, kúpaním, cvičením ani vlhkosťou kože, bez ohľadu na to, či je vlhkosť externého (sauna, vírivka) alebo interného (potenie) pôvodu. (8) (46)

Nežiaduce účinky a tolerancia terapie pacientkami sú porovnateľné s užívaním perorálnej formy CC, avšak v randomizovanej kontrolovanej štúdií, bolo zaznamenané, že v skupine žien používajúcich náplasti sa viac vyskytovali nežiaduce účinky spojené s vyššou citlivosťou prsníkov, dysmenoreou a lokálnymi reakciami v mieste aplikácie, než u pacientok, ktoré užívali perorálnu formu CC. (47)

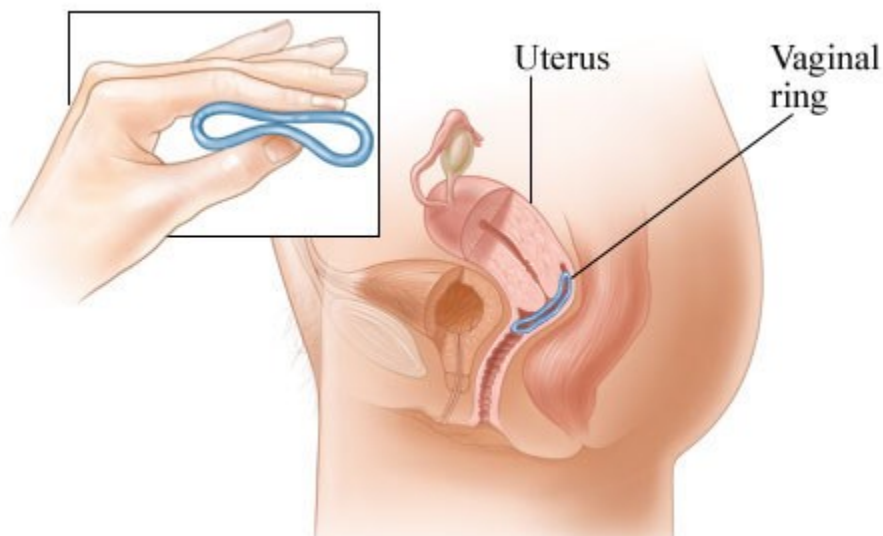
Aj pre túto formu antikoncepcie platia všeobecné kontraindikácie CC. Okrem toho je vhodné uviesť, že pre ženy s kožnou alergiou alebo exfoliatívnou dermatitídou v anamnéze nie je táto forma antikoncepcie najlepšou voľbou. Takisto je potrebné uvedomiť si, že u žien s hmotnosťou nad 90 kg by mohla byť účinnosť antikoncepcnej náplasti znížená. (42)

Po odlepení je obsah hormónov v náplasti asi 80 %, preto boli vyslovené obavy spojené so znečistením životného prostredia pri nevhodnej likvidácii. Následkom toho európska regulačná autorita zaviedla opatrenia na bezpečnú likvidáciu náplastí – rozšírila súhrn údajov o prípravku (SPC), príbalovú informáciu (PI) a obal LP o inštrukcie týkajúce sa likvidácie s upozornením, aby užívateľky náplasti nesplachovali, ale zabalili ich do priloženej nálepky a zlikvidovali v súlade s miestnymi požiadavkami, alebo odniesli späť do lekárne. (48) (40)

### Vaginálny krúžok

V súčasnosti je v ČR registrovaný jediný vaginálny krúžok NuvaRing® (obrázok č. 3), ktorý denne po dobu troch týždňov uvoľňuje 15 µg EE a 0,12 mg etonogestrelu. Aplikuje sa raz mesačne a vyznačuje sa vysokým antikoncepčným účinkom, ktorý je porovnateľný s antikoncepčnou náplastou s minimálnym vplyvom na prostredie pošvy a vysokou kontrolou cyklu. (39)

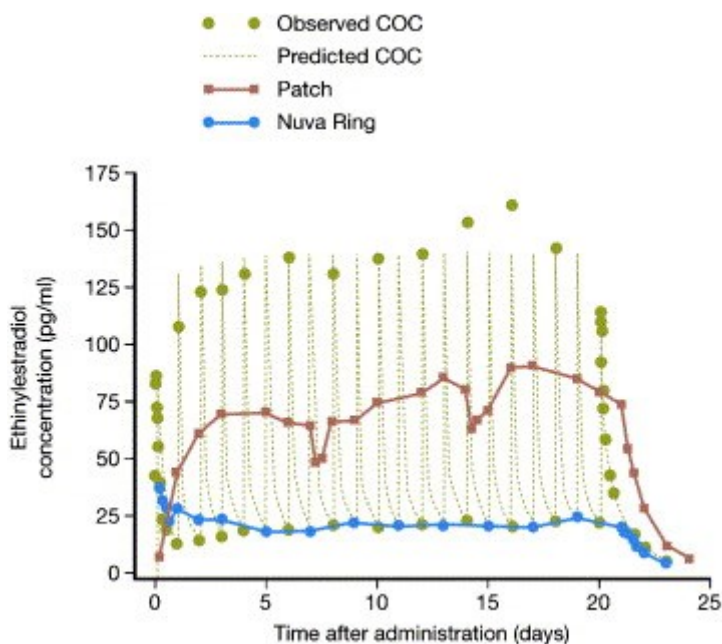
Používanie vaginálneho krúžku so sebou prináša výhody podobné ako transdermálne náplasti Evra® a Lisvy®: konštantné hladiny účinných látok (obrázok č. 4), obmedzenie pečenevého first-pass efektu a chýbajúci vplyv sliznice čreva na vstrebávanie. Veľkým prínosom je samozrejme chýbajúca nutnosť každodennej aplikácie, čo pomáha eliminovať chyby pacientok v užívaní a tým aj vyššia adherencia. (3)



**Obrázok 3: Umiestnenie vaginálneho krúžku (49)**

Výhodou je aj to, že pacientky si aplikujú NuvaRing® vaginálny krúžok samy na rozdiel od antikoncepčných implantátov a injekcií, ktoré vyžadujú zavedenie zdravotníckym pracovníkom. Taktiež nebol u väčšiny žien zaznamenaný negatívny vplyv vaginálneho krúžku na komfort počas sexuálneho styku. (50)

S vaginálnou aplikáciou však môže byť spojený vyšší výskyt lokálnych nežiaducich účinkov ako napríklad leukorey, vaginálneho dyskomfortu, vaginitídy a taktiež riziko vypudenia krúžku, ku ktorému dochádza v 2,6 % prípadov. Pokiaľ dôjde k náhodnému vypudeniu krúžku, je možné ho opláchnuť studenou alebo vlažnou vodou a zaviesť ho späť. Ak bol krúžok mimo pošvu menej než 3 hodiny, antikoncepčná účinnosť je stále zaistená a krúžok by sa mal čo najskôr znovu zaviesť. Pri prekročení intervalu 3 hodín by mal byť krúžok zavedený čo najskôr a nasledujúcich 7 dní sa odporúča použitie bariérovej metódy, pretože spoľahlivosť antikoncepcie môže byť znížená. Incidencia nežiaducich účinkov, napríklad citlivosť prsníkov, bolesť hlavy a nauzea, je nízka, porovnateľná s výskytom týchto nežiaducich účinkov u perorálnej formy CC. (40) (51)



**Obrázok 4: Porovnanie plazmatických hladín etinylestradiolu u perorálnej formy kombinovanej hormonálnej antikoncepcie, transdermálnej náplasti a vaginálneho krúžku. (52)**

#### 1.1.3.4. Kontraindikácie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie

##### Absolútne kontraindikácie CC

Pacientkam, ktoré majú v anamnéze stavy označené ako absolútne kontraindikované, nie je možné CC predpísať a musia byť u nich zvolené iné metódy antikoncepcie. (3) (6) (53)

- Tehotenstvo a šestonedelie (u nedojčiacich žien prvé tri týždne od pôrodu, u žien, ktoré dojčia, až do konca šestonedelia).
- Vek viac než 35 rokov a fajčenie 15 a viac cigariet denne.
- Arteriálna hypertenzia ( $\geq 160/100$  mm Hg alebo arteriálne komplikácie alebo neliečená arteriálna hypertenzia).
- Akútna tromboembolická choroba (TECH) alebo TECH v osobnej anamnéze
- Dlhodobá imobilizácia.
- Trombofilné mutácie (mutácia génu pre faktor V, deficit proteínu S, C, AT III, mutácia génu pre protrombín).
- Ischemická choroba srdca (ICHS), cievna mozgová príhoda (CMP) v osobnej anamnéze alebo akútne prebiehajúca.
- Komplikované vady srdcových chlopní.
- Vady srdca komplikované pľúcnou hypertenziou, fibriláciou predsiení alebo subakútnou bakteriálnou endokarditídou.
- Antifosfolipidový syndróm s pozitivitou, alebo neznámym stavom antifosfolipidových protilátok.
- Primárna pľúcna hypertenzia.
- Diabetes mellitus s orgánovými komplikáciami.
- Migréna s aurou alebo migréna bez aury, ktorá vznikla u ženy staršej než 35 rokov počas užívania CC.
- Práve prebiehajúci karcinóm prsníka.
- Akútna hepatopatia aj chronické ochorenia pečene spojené s poruchou funkcie (aktívna vírusová hepatitída, dekompenzovaná cirhóza) alebo nádory pečene.

### **Relatívne kontraindikácie**

V nižšie uvedených prípadoch je CC menej vhodná, niekedy je však možné jej predpísanie ako metódy poslednej voľby. Rozhodujúce je individuálne posúdenie pomeru rizika a benefitu nasadenia CC. (3) (29) (53)

- Dojčenie do 6 mesiacov po pôrode, šestonedelie ženy, ktorá nedojčí.
- Vek vyšší než 35 rokov a fajčenie menej než 15 cigariet denne.
- Liečená a kontrolovaná hypertenzia so sledovaným tlakom krvi; tlak krvi 140–150/90–99 mm Hg.
- Migréna bez aury u žien starších než 35 rokov (začatie).
- Diabetes mellitus bez komplikácií.
- Hepatopatia (kompenzovaná cirhóza pečene) a cholecystolitíáza.
- Rodinná anamnéza ICHS do 45 rokov.
- Hyperlipidémia.
- Hyperprolaktinémia.
- Kosáčikovitá anémia.
- Porfýria.

Diabetes mellitus bez orgánových zmien, dyslipidémia na diéte, familiárna hypercholesterolémia bez ďalších súčasne prítomných rizikových faktorov a tyreopatie nie sú kontraindikáciou CC. (3) (29)

#### **1.1.3.5. Nežiaduce účinky kombinovanej hormonálnej antikoncepcie**

Aj u HAK vychádzajú NÚ z fyziologického mechanizmu pôsobenia estrogénov aj progesterónov. Veľká pozornosť je venovaná komplikáciám, ktoré sa síce vyskytujú zriedkavejšie, no predstavujú pre pacientky užívajúce HAK riziko na živote, dokonca môžu skončiť fatálne – TECH, infarkt myokardu (IM), CMP, metabolické NÚ, arteriálna hypertenzia, karcinóm prsníka a krčka maternice. Ostatné NÚ ako bolesti hlavy, nevoľnosť, dysmenorea, napätie v prsníkoch, bolesti brucha a chrbta, zvracanie, zmeny nálad, nárast hmotnosti a zníženie libida, sa prejavujú skôr ako nepríjemnosť a spravidla sa časom upravujú. Ich početnosť býva ovplyvnená jednak individuálnou znášanlivosťou, ale aj psychosomatickou zložkou. (3) (13) (28)

### Tromboembolická choroba

TECH patrí medzi najväžnejšie komplikácie užívania CC. Množstvo štúdií preukázalo vplyv dávky estrogénu na riziko jej vzniku. To viedlo k vývoju nízkoestrogénových prípravkov CC. Riziko venóznej tromboembólie je však aj napriek tomu stále aktuálne, pretože k vzniku TECH môžu, okrem zloženia prípravku CC, prispieť aj iné získané či vrodené faktory. (54)

Okrem vplyvu estrogénovej zložky sa na riziku vzniku tromboembolickej choroby podieľa aj typ a dávka progestínu. Pri porovnaní rovnakej dávky estrogénu a rovnakej dĺžky užívania CC bolo zistené spojenie medzi vyšším rizikom venóznej tromboembólie u prípravkov obsahujúcich desogestrel, gestodén a drospirenón, zatiaľ čo u prípravkov s LNG bolo toto riziko nižšie. (55) (56)

Medzi faktory zvyšujúce riziko vzniku venóznej tromboembólie patrí aj prítomnosť vrodených trombofilných mutácií, ktorých prehľad je uvedený v tabuľke č. 6. Najčastejšie sa v populácii vyskytuje rezistencia k aktivovanému proteínu C (ACPR), ktorá je spôsobená takzvanou Leidenskou mutáciou, kedy faktor V koagulačnej kaskády stráca citlivosť k inhibičným faktorom koagulácie. Všetky vymenované mutácie sú absolútnou kontraindikáciou CC, rovnako ako aj TECH v osobnej anamnéze, takže pred prvým predpísaním CC je nutné ju starostlivo odobrať. (6) (28) (29)

**Tabuľka 6: Prehľad vrodených koagulopatií; prevzaté z Cibula, D. (28)**

Typ poruchy	Výskyt v populácii (%)	Výskyt u pacientok s TECH (%)
ACPR	3–6	20–40
Mutácia protrombínu	1–2	6
Deficit antitrombínu III	0,002	1
Deficit proteínu C	0,2	3
Deficit proteínu S	0,1	12
Dysfibrinogénia	< 0,01	< 0,1
Homocysteinémia	< 0,1	10
Mutácia trombomodulínu	< 0,01	< 0,1

APCR – activated C protein resistency      TECH – tromboembolická choroba

Relatívne riziko (RR) TECH je u užívateľiek CC 2–4, čo znamená až štvornásobne zvýšenie rizika oproti ženám neužívajúcim CC, pričom práve kombinovaná HAK

patrí medzi najčastejšie získané rizikové faktory. Už po troch mesiacoch od nasadenia CC sa riziko TECH zvyšuje, dĺžka užívania však naňho nemá ďalší vplyv. Na riziko TECH je treba myslieť aj pri kombinácii s ďalšími rizikovými faktormi, medzi ktoré patrí vek, obezita, imobilizácia, veľká operácia, fajčenie, už spomínané genetické trombofilné stavy a užívanie niektorých liečiv, ako napríklad hormonálna substitučná liečba (HRT) alebo tamoxifén. (3) (28) (54) (57)

### Akútny infarkt myokardu

Riziko IM pri súčasnom užívaní CC sa nespája s aterosklerózou, ale s trombózou. Z mechanizmu účinku estrogénov vyplýva zvýšenie koagulačných faktorov ako následok vplyvu na proteosyntézu v jadre bunky. Na druhej strane sa však zvyšuje aj koncentrácia fibrinolytických faktorov, čo by malo kompenzovať riziko zvýšeného zrážania krvi. To však neplatí pre ženy fajčiarky, u ktorých bol zistený vzostup fibrinolýzy len v krvi, nie však v cievnych stenách. (13) (58)

RR IM je spolu so súčasným užívaním CC 2–3,2, a u nefajčiarok mladších než 35 rokov toto riziko prakticky zvýšené nie je. Výskyt akútnej ischemie srdca sa potom výrazne zvyšuje v kombinácii s ďalšími rizikovými faktormi, medzi ktoré patrí už spomínané fajčenie, arteriálna alebo venózna príhoda v osobnej anamnéze, hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, obezita a vek nad 35 rokov. Za absolútnu kontraindikáciu by mala byť preto považovaná prítomnosť už dvoch a viac rizikových faktorov u jednej ženy. (3) (28) (29)

### Cievna mozgová príhoda

CMP patrí k ochoreniam charakterizovaným rýchlo sa rozvíjajúcou a ložiskovou stratou mozgových funkcií. Až 80–85 % všetkých CMP tvoria ischemické poruchy, krvácavé zvyšných 15–20 %. (59) (60)

Zatiaľ čo riziko hemoragickej CMP sa takmer vôbec nezvyšuje, RR ischemickej CMP narastá s užívaním CC na 0,89–2,99. Arteriálna hypertenzia a fajčenie sú radené k významným rizikovým faktorom zvyšujúcim výskyt srdcovocievnych komplikácií. Ženy trpiace arteriálnou hypertenziou, ktoré súčasne užívajú CC, majú výrazne vyššie riziko CMP (RR = 7,2 pri ischemickej a 3,1 u krvácavej CMP).

U fajčiariok do 35 rokov užívajúcich CC je toto riziko zvýšené 2,4-krát, nad 35 rokov 3,9-krát. Bolesti hlavy migrenózneho typu podľa niektorých štúdií zvyšujú riziko CPM dvakrát a spolu s CC až šesťkrát. Zvýšenie rizika sa spája s dávkou estrogénovej zložky, nie s typom progestínu. (3) (28)

### Metabolické nežiaduce účinky

Užívanie CC sa spája so zmenami lipidového a glukózového metabolizmu. Estrogénová zložka zvyšuje koncentráciu HDL-cholesterolu, nepatrne zvyšuje hladinu triglyceridov a znižuje LDL-cholesterol. Naproti tomu zložka gestagénová zvyšuje rozklad prospešného HDL-cholesterolu stimuláciou lipázy. Celkový efekt na lipidové spektrum tak závisí na zvolenom type progestínu. Tie s vyššou androgénnou aktivitou pôsobia proaterogénne, aj keď hladinu triglyceridov znižujú. Naopak užívanie prípravkov obsahujúcich progestín s nízkou androgénnou aktivitou má za následok vyššiu koncentráciu HDL-cholesterolu, pričom koncentrácia LDL-cholesterolu je takmer nezmenená. (28)

Analýzy metabolických a zápalových ukazovateľov u pacientok po nasadení CC a potom po vysadení CC silne naznačujú, že metabolické odchýlky, ktoré bývajú spájané s vyšším kardiometabolickým rizikom, sú následkom užívania CC. Zdá sa však, že ani dlhodobé užívanie CC nemá kumulatívny metabolický účinok a po vysadení CC sa spomínané zvýšené ukazovatele metabolizmu normalizujú. (61)

Obidve zložky CC majú negatívny vplyv na metabolizmus glycidov. Porucha glukózovej tolerancie bola preukázaná u niektorých žien užívajúcich CC, avšak väčšinou je kompenzovaná zvýšeným vylučovaním inzulínu. Po vysadení prípravku dochádza k návratu na pôvodný stav. Otázny je klinický význam týchto metabolických zmien, keďže CC užívajú väčšinou mladé ženy s všeobecne nízkym kardiovaskulárnym rizikom. (13) (28) (58) (61)

Aj ženy trpiace diabetom 1. typu môžu prípravky CC bezpečne a spoľahlivo užívať, keďže nemajú vplyv na glykémiu, glykovaný hemoglobín ani vývoj ochorenia z dlhodobého hľadiska. Je potrebné mať však na pamäti, že u žien trpiacich diabetom s cievnymi komplikáciami je CC kontraindikovaná. (28) (62)



### Arteriálna hypertenzia

Arteriálna hypertenzia je charakterizovaná opakovaným zvýšením tlaku krvi nad 140/90 mm Hg, a to najmenej pri dvoch odlišných návštevách u lekára. (63)

Zvýšenie krvného tlaku počas užívania CC vychádza hneď z viacerých mechanizmov:

- v pečeni dochádza ku zvýšeniu syntézy angiotenzínu,
- v hypotalame sa naopak znižuje syntéza dopamínu,
- gestagénová zložka pôsobí priamo na cievnu stenu. (3)

Nízkodávkové prípravky, ktoré sa v súčasnosti používajú, majú na systolický a diastolický tlak minimálny vplyv, priemerne ide o zvýšenie 2 až 3 mm Hg. (28)

Prvému predpisaniu CC predchádza aj meranie tlaku krvi, ako časť stanovenia rizikových faktorov. Odporúčanou súčasťou následnej starostlivosti je pravidelná kontrola krvného tlaku. V prípade, že sa po nasadení CC objaví hypertenzia, postupovať sa má vysadením CC, nie pokračovaním jej užívania a začatím terapie novovzniknutej hypertenzie. Neliečená hypertenzia alebo hypertenzia nereagujúca na liečbu je považovaná za absolútnu kontraindikáciu CC. (3) (13) (29)

Za zmienku stojí aj jeden z novších progestínov – drospirenón, ktorý je derivátom spironolaktónu a vyznačuje sa antimineralkortikoidným účinkom. Ten znižuje efekt EE, ktorý indukuje tvorbu angiotenzínu v pečeni. Výsledkom je znižovanie retencie tekutín a s tým spojeného rizika nárastu hmotnosti a tlaku krvi. (3) (64)

### Karcinóm prsníka

Riziko vzniku karcinómu prsníka u žien, ktoré aktuálne CC užívajú alebo ju vysadili pred menej než 10 rokmi, je nízke (RR = 1,24). Po desiatich rokoch od vysadenia sa riziko karcinómu prsníka znižuje na hodnotu rovnakú, ako u žien, ktoré CC neužívali (RR = 1,07–1,16, v závislosti na veku užívateľky). (3) (28)

Výsledky štúdií dokazujú, že LP kombinovanej HAK nezvyšujú riziko karcinómu prsníka u žien s pozitívnou rodinnou anamnézou, ani u žien s BRCA1/2 mutáciami. V obidvoch prípadoch sa však uvádzalo vyššie riziko pri starších LP spreď roka 1975, u ktorých boli dávky hormónov značne vyššie. (65)

U užívateľiek CC, ktoré ešte nerodili, bola pozorovaná zvýšená proliferácia tkaniva prsníkov, nebola však preukázaná žiadna súvislosť so vznikom a rozvojom nádorového ochorenia. Antikoncepčné LP dnešnej doby nemajú vplyv ani na nezhubné novotvary v prsníkoch, ani na mastodýnie. Klinické štúdie nedokázali vzťah medzi užívaním CC a karcinómom prsníka a teda ani vyššiu úmrtnosť na karcinóm prsníka u žien užívajúcich CC. (3) (28) (66)

### Karcinóm krčka maternice

RR karcinómu krčka maternice u žien užívajúcich CC je 1,2–3,5, avšak bez ďalších rizikových faktorov, najmä rizikového sexuálneho správania a fajčenia. Ako je známe, karcinóm krčka maternice je vyvolaný papillomavírusom. Z toho dôvodu sa striedanie sexuálnych partnerov a nízky vek prvého pohlavného styku považuje za rizikový faktor pre vznik ochorenia. Pri stanovovaní rizika vplyvu CC na rakovinu krčka maternice by pri štúdiách tieto parametre mali byť zohľadnené. (3) (58)

### **Ostatné NÚ**

Výskyt nasledujúcich NÚ je pozorovaný hlavne na začiatku užívania CC. Vytratiť sa zvyknú už po dvoch alebo troch cykloch, avšak majú významný vplyv na znášateľnosť prípravku. Počas prvého roka prestane CC kvôli NÚ užívať približne 30–50 % nových užívateľiek a ďalších 10–30 % prejde na iný LP. (9) (28)

### Hypersenzitivita

Hypersenzitivita je spojená najmä s antikoncepčnými náplastami a prejavuje sa v mieste aplikácie miernou alebo strednou závažnosťou. Objavuje sa približne u 20 % žien používajúcich náplast, avšak len u 2,6 % vedie k ukončeniu jej používania. V prípade, že sa na mieste, kde je nalepená náplast objaví podráždenie, je možné do ďalšieho dňa výmeny nalepiť novú náplast na iné vhodné miesto. Je treba však myslieť na to, že dve náplasti nemôžu byť nalepené súčasne. (40) (67)

### Nevoľnosť, zvracanie

Nauzea a zvracanie niekedy bývajú spájané s estrogénmi, v súčasnosti sú to však len zriedkavé problémy. Odporúča sa tablety užívať pred spaním alebo po jedle. Absencia týchto NÚ je popisovaná u transdermálnej náplasti a vaginálneho krúžku. (13) (16)

### Depresie, zmeny nálad

Depresie a zmeny nálad sú druhým najčastejším dôvodom, kvôli ktorému ženy prestanú užívať CC. Až tretina žien užívajúcich CC uvádza depresiu ako častý NÚ. Týkalo sa to najmä starších LP s vysokým obsahom hormónov. Avšak aj súčasné LP môžu vyvolávať dysforické problémy, úzkostné stavy či poruchy sústredenia u žien s predispozíciou. Medzi faktory zvyšujúce riziko negatívnych zmien v nálade patria: depresia, úzkosti a premenštruačné výkyvy nálad ešte pred užívaním CC; vplyvy na náladu spojené s tehotenstvom; sťažnosti na vplyv na náladu popri užívaní CC v rodinnej anamnéze; popôrodné obdobie a vek. Často sa objavia skoro po nasadení CC. Pokiaľ sa u ženy vo fertilnom veku užívajúcej CC náhle prejaví depresia či symptómy úzkosti, odporúča sa zvážiť zmenu antikoncepcie a uvažovať o nasadení CC ako o možnej vyvolávajúcej príčine problémov. Riziko, že dôjde ku zhoršeniu psychického stavu je vyššie aj u čisto gestagénových prípravkov. (8) (62) (68)

LP s antiandrogénnymi progestínmi, ako je napríklad drospirenón, sa zdajú byť priaznivejšie než LP obsahujúce progestíny s výraznejším androgénnym profilom. Zatiaľ dostupné informácie naznačujú, že prospešné by mohli byť LP s nižšími dávkami EE. Pokiaľ sa ťažkosti s poruchami nálad vyskytujú cyklicky alebo v týždni bez tabliet, odporúča sa kontinuálne užívanie CC. (62) (69)

### Opuchy a nárast hmotnosti

Až 73 % žien uvádza možný nárast hmotnosti ako hlavnú nevýhodu CC, na čo sa sťažujú najmä mladé ženy, zatiaľ čo u starších sa sťažnosti na zvyšovanie hmotnosti neobjavujú. Ako možný mechanizmus zvýšenia hmotnosti sa uvádza zvýšená retencia tekutín na základe stimulácie renín-angiotenzín-aldosterónového

systemu, zmeny v metabolizme sacharidov a zvýšenie chuti do jedla a príjmu tekutín kvôli zníženej sekrécii cholecystokinínu. Ako píše vo svojej publikácii Fait (3): „So znižovaním dávky steroidov v pilulke klesá aj uvádzaný priemerný hmotnostný prírastok v štúdiách z 2 na 0,3–0,8 kg/rok. U 74 % žien hmotnosť zotrvá, 12 % stratí viac než 2 kg a 14 % to isté priberie.“ To odpovedá priemernému nárastu hmotnosti v populácii. V prípade retencie tekutín sa odporúča buď znížiť dávku EE alebo zvoliť LP s antimineralkortikoidným gestagénom (najlepšie drospirenónom). Nárast hmotnosti môže byť aj následkom zmeny životného štýlu pri nasadení CC, u mladých dievčat možno aj s nedokončeným telesným vývojom. (3) (13)

U vaginálneho krúžku nebýva nárast hmotnosti uvádzaný. (70)

### Zníženie libida

Užívanie CC sa spája s vplyvom na kvalitu sexuálneho života, avšak zatiaľ sa nepodarilo objektívne zistiť, či jej užívanie pôsobí na sexuálnu túžbu. U užívateľiek CC bol preukázaný pokles hladiny sérového testosterónu, avšak ten vo väčšine prípadov nebýva spojený s poklesom libida. Vplyv voľného testosterónu na sexuálnu túžbu bol zistený len pri poklese jeho hladiny pod určitú hodnotu, pričom tieto zmeny boli popisované len u žien, ktoré sú na také zmeny citlivejšie. Väčšina štúdií poukazuje na to, že zníženie sexuálnej túžby sa vyskytuje častejšie u nízkodávkových prípravkov s obsahom EE < 20 µg, zatiaľ čo prípravky s obsahom EE ≥ 20 µg vplyv na libido nemajú. Najväčší vplyv na sexuálnu túžbu majú osobné charakteristiky a psychosociálne, psychosomatické a kultúrne faktory. (13) (71)

### Poruchy cyklu

Najčastejším NÚ je nepravidelnosť menštruačného cyklu, konkrétne abnormálne maternicové krvácanie či špinenie. Môže to byť zapríčinené endometriálnou atrofiou alebo nedostatočnou sekrečnou prestavbou endometria. V prípade, že sa tieto prejavy u užívateľky CC vyskytnú, odporúča sa počkať aspoň tri cykly, či nedôjde k úprave. V prípade zotrvania aj po troch cykloch je najčastejším krokom

výmena LP kombinovanej HAK s odporúčením zvýšiť dávku EE, prípadne zvoliť odlišnú konštrukciu LP. Ešte pred výmenou prípravku alebo iným terapeutickým zásahom by však mali byť vylúčené ostatné príčiny krvácania uvedené v tabuľke č. 7, obzvlášť pokiaľ je krvácanie silnejšej intenzity a neupravilo sa ani po troch cykloch. (3) (28)

**Tabuľka 7: Možné príčiny nepravidelného krvácania počas užívania kombinovanej antikoncepcie (28)**

Útvary na krčku maternice ako zápal, karcinóm, ektropium
Nesprávne užívanie prípravku
Súčasné užívanie liečiv, ktoré negatívne ovplyvňujú absorpciu alebo zvyšujú metabolizáciu steroidov
Zvracanie a hnačka, ktoré majú za následok nižšie množstvo vstrebanej látky
Ochorenia tráviaceho traktu (napr. celiakia), ktoré taktiež znižujú vstrebávanie steroidov
Fajčenie, ktoré ovplyvňuje enterohepatálnu cirkuláciu EE
Polypy na maternici
Komplikácie na začiatku tehotenstva

EE – etinylestradiol

Krvácanie a špinenie počas cyklu sa vyskytovalo menej u používateľiek vaginálneho krúžku – pri porovnaní druhého až trinásteho cyklu bol výskyt u perorálnej formy 4,7–10,7 %, zatiaľ čo pri krúžku 3,6–6,2 %. Takisto aj pravidelnosť krvácania bola u krúžku štatisticky lepšia. (3)

### Citlivosť prsníkov

Citlivosť prsníkov patrí medzi časté dôvody, prečo sa ženy rozhodnú predčasne ukončiť užívanie CC. Spojená je s obsahom estrogénovej zložky. U vnímavejších žien sa vplyv estrogénu na renín-angiotenzín-aldosterónový systém môže prejavovať subjektívnymi príznakmi spojenými s náchylnosťou na retenciu tekutín, ku ktorým okrem citlivosti prsníkov patrí aj pocit opuchov a nafukovania. Vyšší výskyt tohto NÚ bol pozorovaný v prípade použitia antikoncepcnej náplasti než pri užívaní perorálnej formy. Pacientky by mali byť opäť poučené, že mnoho NÚ, ako je napríklad aj citlivosť prsníkov, sa vytratí po niekoľkých mesiacoch užívania CC. (16) (72) (73)

### Vaginálne problémy

U žien užívajúcich CC v porovnaní so ženami, ktoré používajú iné metódy antikoncepcie, bol zaznamenaný väčší výskyt zápalu sliznice krčka maternice zapríčinený baktériou *Chlamydia trachomatis* a papillomavírusovou infekciou krčka maternice. Významným faktorom je však v tomto prípade vyšší počet sexuálnych partnerov a menej časté používanie bariérových metód antikoncepcie. Do súvislosti s CC a nízkym vekom sa dáva aj výskyt cervikálnej ektopie, ktorý je závislý na dĺžke užívania CC. U užívateľiek CC je výskyt ektopie rozsiahlejší. Zvýšený výskyt kvasinkových kolonizácií a zápalov pošvy bol pozorovaný počas užívania perorálnej CC s dávkou estrogénov 50 µg. Riziko výtoky, infekčných a zápalových ochorení nebolo v súvislosti s užívaním dnešných nízkodávkových prípravkov CC preukázané. (3) (13) (74)

Použitie vaginálneho krúžku môže sprevádzať vaginálny dyskomfort, na ktorý sa sťažovalo 2,5 % žien. (16)

### Bolesti hlavy a migréna

Migréna je u žien podmienená hormonálne a typicky sa vyskytuje v čase menštruácie – menštruačná migréna. Zmeny v hladine hormónov majú na výskyt migrény významný vplyv a preto by ženy trpiace menštruačnou migrénou mohli profitovať z kontinuálneho užívania CC. (75)

Estrogény a progestíny môžu pôsobiť preventívne alebo provokatívne na migrenózne bolesti hlavy. To závisí na ich absolútnych sérových hladinách, nemennosti pôsobenia a type estrogénu a progestínu. Migrény s aurou a migrény bez aury reagujú na hormonálne zmeny inak. Až u 50–57 % žien trpiacich migrénou s aurou došlo ku zhoršeniu po podaní CC, zatiaľ čo u žien trpiacich migrénou bez aury došlo po podaní CC k zhoršeniu záchvatov len u 25–35%. Navyše u niektorých žien sa po podaní CC prvýkrát objavila vizuálna, sensorická či motorická aura. Príčinou je stimulačné pôsobenie exogénneho estrogénu. Preto je podľa súčasného odporúčaného postupu absolútne kontraindikované užívanie CC u žien trpiacich migrénou s aurou a pokračovanie v terapii CC u žien starších než

35 rokov, ktoré trpia migrénou bez aury a nedisponujú ďalšími rizikovými faktormi pre ischémiu mozgu. (29) (76)

Odporúča sa aj monitorovanie frekvencie a intenzity bolestí hlavy počas užívania CC. V prípade zhoršenia alebo objavenia neurologických sprievodných javov (napríklad aura), je vhodné znovu zvážiť vhodnosť užívania CC. Rovnako je vhodné monitorovať bolesti hlavy u žien starších než 35 rokov s familiárnou históriou bolestí hlavy či migrény, aj keď oni sami nimi netrpia. Riziko vývoja bolestí hlavy spojených s užívaním CC môže byť zvýšené u starších žien, alebo u žien so silným rodinným výskytom nepríjemných bolestí hlavy. (77)

### Kožné problémy

Pri užívaní CC sa môžu vyskytnúť aj kožné zmeny, najčastejšie hyperpigmentácia v tvárovej časti, ktorá sa vyskytuje aj u tehotných žien. Užívateľky ich subjektívne popisujú ako zmeny ľahké. Môžu zotrvať aj po ukončení užívania CC. Vzácnjšou kožnou komplikáciou je aj fotosenzitivita, kedy pri vystavení slnečnému svetlu koža reaguje urtikárnymi zmenami. Potencovaná môže byť aj užívaním iných liečiv, napríklad tetracyklínových antibiotík. Vznik metličkovitých žiliek bol spájaný s LP, ktoré obsahovali vysoké dávky estrogénov. Akné či seborea sa môžu vzácne zhoršiť alebo objaviť u prípravkov s progestínmi s reziduálnou androgénnou aktivitou. (13) (28)

#### **1.1.3.6. Liekové interakcie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie**

Často nastávajú situácie, kedy žena okrem CC užíva aj iné liečivá, či už dlhodobo a pravidelne kvôli prítomnému ochoreniu, alebo nepravidelne v prípade potreby. Niektoré liečivá spôsobujú pokles hladiny hormónov tabliet, čo má najčastejšie za následok krvácanie z prieniku, avšak to nemusí hneď znamenať zlyhanie CC.

Prvým typom interakcie s prípravkami CC je ovplyvnenie črevnej mikrobioty antimikrobiálnymi látkami, najčastejšie sa uvádzajú hlavne penicilínové, tetracyklínové a sulfonamidové antibiotiká. V takom prípade dôjde k zníženiu spoľahlivosti antikoncepcie prostredníctvom zníženej dekonjugácie EE, čím sa

obmedzí jeho enterohepatálny obeh. Okrem antimikrobiálnych látok môžu negatívne ovplyvniť vstrebávanie adsorbenciá a laxatíva. (3) (13)

Druhý spôsob, akým môžu niektoré liečivá interagovať s CC, je vplyv liečiv na izoenzým CYP3A4. Najčastejšie ide o liečivá, ktoré aktivitu tohto enzýmu indukujú a následkom toho dochádza ku zníženiu hladiny EE do takej miery, až to môže viesť k zlyhaniu CC. Konkrétne sa jedná o niektoré antiepileptiká (barbituráty, karbamazepín, fenytoín, topiramát a lamotrigín), antimykotiká (flukonazol, ketokonazol, itrakonazol a grizeofulvín), antivirotiká (atazanavir, efavirenz, nevirapín), antituberkulotiká (rifabutín a rifampicín, ktorý sa používa aj ako antibiotikum). U týchto látok sa volia vysokodávkové preparáty CC s dávkou EE 50 µg. Podanie CC v kombinácii s rifampicínom a antikonvulzívmi je relatívne kontraindikované. (3) (13) (29) (62)

Pri súčasnom užívaní hormonálnej antikoncepcie a niektorých mukolytík (acetylcysteín alebo erdosteín) môže dôjsť ku zníženiu antikoncepcnej spoľahlivosti vplyvom na permeabilitu cervikálneho hlienu. (6) (13)

Výskyt krvácania z prieniku je uvádzané aj pri súčasnom užívaní ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) a pri fajčení. Vyššia miera zlyhania antikoncepcie však nebola preukázaná. (3)

Enzýmy z grapefruitovej šťavy môžu naopak spomaliť odbúravanie CC mechanizmom inhibície cytochrómu 3A4. (3)

Niektoré progestíny (desogestrel a gestodén) taktiež pôsobia ako inhibítory cytochrómu P450 a teda môžu ovplyvniť metabolizmus iných liečiv. (13)

Viac informácií o liekových interakciách a ich managemente je dostupných v odporúčaných postupoch alebo interakčných databázach, ako napríklad Stockley's Drug Interactions, UpToDate a iné.



### **1.1.3.7. Postup pred nasadením kombinovanej hormonálnej antikoncepcie a následná starostlivosť o pacientku**

Skôr než lekár predpíše pacientke CC, je nutné vylúčiť tehotenstvo, starostlivo odobrať osobnú anamnézu, zmerať tlak krvi a vykonať onkogynekologickú prehliadku. Monitorovanie tlaku krvi by malo byť súčasťou pravidelných ročných kontrol.

Druh a frekvencia vyšetrení by mali byť vykonané na základe stanovených postupov a pacientkam individuálne prispôsobené. Odbery krvi a biochemické vyšetrenie funkcie pečene (tzv. pečeňové testy) sú indikované len u žien s rizikom poškodenia pečene. Ženám, ktoré majú v rodinnej anamnéze výskyt trombofilných mutácií, je určené vyšetrenie, ktoré potvrdí alebo vylúči ich prítomnosť v osobnej anamnéze.

Dôležité je pacientky poučiť o správnom užívaní LP a upozorniť ich, že CC neposkytuje ochranu pred sexuálne prenosnými ochoreniami a vírusom HIV. (6) (29) (39)

#### 1.1.4. Gestagénová hormonálna antikoncepcia

##### 1.1.4.1. Úvod a história gestagénovej antikoncepcie

Začiatky perorálnej gestagénovej antikoncepcie siahajú do 50-tych rokov minulého storočia, avšak prvé tzv. minipilulky s 0,5 mg chlórمدادínón acetátu sa na trhu objavili až v roku 1968. Nie veľmi úspešné boli začiatky depotného medroxyprogesterón acetátu v prvej polovici 60. rokov, ktoré viedli v USA k zákazu používania už po dvoch rokoch od začiatku užívania. Až o niekoľko rokov neskôr si znovu začal budovať svoje miesto na trhu s antikoncepciou. V polovici 80. rokov bol na trh zavedený prvý podkožný implantát Norplant® a prvé vnútromaternicové telieska s progesterónom sa v USA objavili v polovici 90. rokov. V Európe si svoje miesto neskôr našli vnútromaternicové telieska s LNG. (13)

Podstatou gestagénovej antikoncepcie je kontinuálne udržanie ustálenej hladiny gestagénu v krvnom obehu. Táto metóda antikoncepcie je vhodná pre dojčiacie matky, ženy vo zvýšenom riziku karcinómu endometria, ženy so sklonom k opakujúcim sa vulvovaginitídam mykotického pôvodu a ženy netolerujúce CC alebo ženy s kontraindikáciou pre CC (TECH v osobnej anamnéze; rizikové faktory pre vznik TECH; rizikové faktory pre rozvoj kardiovaskulárneho ochorenia, ktorých prehľad je uvedený v kapitole o CC). (3) (28) (78) (79)

##### 1.1.4.2. Priaznivé účinky gestagénovej antikoncepcie

Gestagénová antikoncepcia svojim pôsobením znižuje intenzitu menštruačného krvácania alebo môže nastoliť až amenoreu, ktorá je u niektorých užívateľiek žiadaná. Tým pádom môže pozitívne vplývať na polymeoreu, hypermenoreu, menorágiu a sideropenickú anémiu, taktiež na prejavy ako je premenštruačný syndróm alebo migréna v čase menštruácie. Po nasadení gestagénovej antikoncepcie však nie je nezvyčajné špinenie či nepravidelné krvácanie, ktorých výskyt sa líši u jednotlivých aplikačných foriem. (3) (13) (28)

Gestagénová antikoncepcia tiež znižuje panvové bolesti neznámeho pôvodu alebo bolesti spojené s endometriózou. Zníženie priestupnosti cervikálneho hlienu zároveň znižuje riziko vzniku zápalu v malej panve. Depotné prípravky kvôli svojej vysokej spoľahlivosti chránia aj pred mimomaternicovým otehotnením. Samotné

ektopické tehotenstvo v osobnej anamnéze sa však uvádza ako relatívna kontraindikácia, pretože vplyv gestagénov na peristaltiku vajcovodov by mohol v prípade zlyhania metódy (nižší Pearlov index u tabliet) súvisieť s vyšším rizikom výskytu mimomaternicového tehotenstva. (13) (28) (79)

Ďalším prínosom gestagénovej antikoncepcie je zníženie rizika karcinómu endometria až o 80 %. (3)

#### **1.1.4.3. Nežiaduce účinky gestagénovej antikoncepcie**

Najčastejšie sa s užívaním gestagénovej HAK spája nepravidelné krvácanie a špinenie, prípadne amenorea. V takom prípade je vhodné pacientky poučiť, že časom môže dôjsť k úprave a ustáleniu stavu. Klesajúca hladina SHBG a reziduálny androgénny účinok niektorých progestínov môžu viesť ku zhoršeniu akné. Vtedy by sa mala zvážiť zámena za CC, pokiaľ je pacientka vhodnou kandidátkou. Zvýšený výskyt asymptomatických ovariálnych cýst, ktoré majú tendenciu spontánne sa strácať, bol pozorovaný najmä u užívateľiek, u ktorých nedošlo ku kompletnej blokade ovulácie. U žien, ktoré majú v anamnéze recidivujúce folikulárne cysty by sa preto mala zvážiť iná metóda antikoncepcie. Tieto a ďalšie nežiaduce účinky sú vymenované u jednotlivých aplikačných foriem gestagénovej antikoncepcie. (6) (13) (80)

#### **1.1.4.4. Aplikačné formy gestagénovej antikoncepcie**

Medzi dostupné formy gestagénovej antikoncepcie patria tablety, podkožné implantáty, injekcie a intrauterinné teliesko kontinuálne uvoľňujúce LNG. (79)

### **Perorálna forma gestagénovej antikoncepcie**

V súčasnosti je v ČR registrovaných 11 prípravkov perorálnej gestagénovej antikoncepcie, nazývaných tiež nesprávne minipilulky kvôli nízkemu obsahu hormónov (tabuľka č. 8). Tablety s obsahom desogestrelu sa začínajú užívať prvý deň menštruačného cyklu, s výnimkou dojčiacich žien, u ktorých sa s užívaním môže začať kedykoľvek po pôrode alebo potrate. Dôležité je užívať ich vždy v rovnaký čas, pretože pri rozdieli 12 hodín môže dôjsť ku zníženiu

antikoncepčného účinku. Ak užívateľka tento interval prekročí alebo trpí tráviacimi ťažkosťami, odporúča sa nasledujúcich 7 dní použitie bariérovej antikoncepcie. Na rozdiel od niektorých depotných aplikačných foriem dochádza u tabliet k znovunastoleniu plodnosti bezprostredne po ich vysadení. (8) (13) (28) (22)

**Tabuľka 8: Prehľad obchodovaných prípravkov perorálnej gestagénovej antikoncepcie (39)**

Liečivý prípravok	Množstvo desogestrelu v 1 tablete
Azalia	75 µg
Cerazette	75 µg
Daisnette	75 µg
Desogestrel Stada	75 µg
Evellien	75 µg
Florette	75 µg
Lamya	75 µg
Seculact	75 µg
Torri	75 µg
Xynia	75 µg
Zarelle	75 µg

### **Depotný progesterín – medroxyprogesterón acetát**

Pri tejto forme gestagénovej antikoncepcie dochádza, okrem vplyvu na cervikálny hlien a blokovaniu rastu endometriálnej sliznice, aj k blokáde ovulácie. Je to veľmi spoľahlivá a reverzibilná metóda. V prípravku Depo-Provera®, je obsiahnutých 150 mg/ml medroxyprogesterón acetátu a v prípravku Sayana® 104 mg medroxyprogesterón acetátu v 0,65 ml suspenzie. Podanie sa odporúča počas prvých piatich dní menštruačného cyklu, čo zaisť rýchlý nástup spoľahlivej ochrany a nižší výskyt nepravidelného krvácania. Pri neskoršom podaní sa odporúča ešte aspoň dva týždne súčasne používať bariérovú formu antikoncepcie. Depotný medroxyprogesterón acetát sa podáva injekčne – Depo-Provera® hlboko intramuskulárne do gluteálneho svalu ako suspenzia mikrokryštálikov, ktoré sa postupne rozpúšťajú. Sayana® sa aplikuje podkožnou injekciou buď do hornej časti stehna alebo do brucha, nie však v okolí pupku a kostí. Vytvorené depo zaisť dostatočnú hladinu progesterínu po dobu troch mesiacov, čo znamená, že aj doba, po ktorej je aplikáciu potrebné zopakovať, je 12 týždňov. Preto odpadajú obavy zo zabudnutia užiť antikoncepciu, ako sa často stáva u perorálnej formy, a je to

metóda vhodná pre ženy s nízkou adherenciou. Okrem toho má táto forma antikoncepcie výhodu v tom, že pri intramuskulárnom (Depo-Provera®) aj subkutánnom (Sayana®) podaní obchádza zažívací trakt. (3) (8) (13) (28) (81) (82)

Medzi nevýhody tejto formy patrí pomalý nástup plodnosti po vysadení – uvádza sa doba 10–18 mesiacov a vyšší výskyt NÚ, ako je bolesť hlavy, nárast hmotnosti, nevoľnosť a zmeny nálad. Medroxyprogesterón acetát taktiež negatívne ovplyvňuje hladiny lipoproteínov v krvi a môže zhoršiť aj glukózovú toleranciu, hoci tento vplyv je zanedbateľný. Táto metóda antikoncepcie nie je vhodná ani pre dospievajúce ženy, pretože sa ukázalo, že môže znižovať hustotu kostných minerálov. Tento stav je však reverzibilný a po 1–3 rokoch od vysadenia antikoncepcie dochádza k návratu na normálne hodnoty. Výskyt úplnej amenorey sa zvyšuje s dĺžkou podávania. (3) (8) (28)

### **Podkožné implantáty**

V súčasnosti nie je v ČR dostupný žiadny LP z tejto skupiny HAK. V polovici decembra roku 2011 bol do ČR ukončený dovoz LP s názvom Implanon®, ktorý má tvar 4 cm dlhej a 2 mm hrubej tyčinky z etylévinylacetátu a obsahuje 68 mg etonogestrelu. Denne sa z implantátu uvoľní asi 40 µg gestagénu. Kontinuálne uvoľňovanie hormónu u tejto formy zaisťuje trvanie účinku až tri roky. Jedná sa o veľmi účinnú metódu antikoncepcie, ktorá má Pearlov index menej než 0,1, čiže takmer úroveň sterilizácie. (3) (13) (78) (81) (83)

V prípade, že je implantát zavedený medzi prvým až piatym dňom menštruačného cyklu, je nástup účinku takmer okamžitý a nie je nutné používať súčasne bariérové metódy antikoncepcie. Pokiaľ sa deň zavedenia líši, odporúča sa súbežné použitie bariérovej metódy po dobu nasledujúcich siedmich dní. Implantát sa zavádza do vnútorného podkožia nedominantnej paže užívateľky asi 6–8 cm nad lakeť. Zárok prebieha v lokálnej anestéze a následne sa pohmatom potvrdí prítomnosť implantátu. V prípade, že došlo k hlbokému zavedeniu, nemusí byť implantát hmatateľný a pri jeho odstránení sa môžu vyskytnúť ťažkosti. Odstránenie sa vykonáva taktiež počas lokálneho znecitlivenia malým rezom a vytiahnutím

implantátu. K návratu plodnosti po odstránení implantátu dochádza u väčšiny žien do troch týždňov. (78) (84)

Okrem vysokej účinnosti, spoľahlivosti a reverzibility sa k výhodám implantátu radí aj diskretnosť a dlhodobý účinok bez strachu zo zabudnutia použiť HAK aj u žien s non-adherenciou k liečbe. (85)

Aj s touto formou gestagénovej antikoncepcie sú spájané zmeny krvácania v menštruačnom cykle, ktoré sa môžu líšiť intenzitou, dĺžkou a frekvenciou krvácania a môžu viesť aj k rozhodnutiu užívateľky vysadiť túto formu HAK, pretože narušujú sociálny a sexuálny komfort. Medzi nevýhody implantátu patria aj zriedkavé komplikácie spojené s inzerciou a nutnosť zavedenia implantátu odborníkom. Taktiež počas prvého roka nie je neobvyklý výskyt ovariálnych cýst či zväčšených ovariálnych folikulov, ktorý však nevyžaduje ďalšie zdravotnícke zákroky. Z ostatných NÚ boli pozorované bolesti hlavy, akné, bolesť prsníkov, emočná nestabilita a bolesti brucha. (86) (87) (88) (89)

### Intrauterinné teliesko s LNG

Vnútromaternicové systémy s LNG patria medzi najspoľahlivejšie metódy HAK vôbec. Mechanizmus účinku je zhodný s ostatnými gestagénovými metódami HAK, navyše však zaisťuje vysokú koncentráciu hormónu v maternici, keďže je v priamom styku s jej sliznicou (obrázok č. 5).



**Obrázok 5: V maternici zavedený systém s levonorgestrelom (8)**

Lokálne LNG spôsobuje aj zmeny v oocytoch, ktoré neumožnia spermii sa naviazať na špecifický receptor a následnú akrozomálnu reakciu. Zároveň je systémová hladina hormónu niekoľkonásobne nižšia než u žien užívajúcich perorálnu formu HAK. Medzi ďalšie výhody patrí opäť chýbajúca nutnosť každodenného užívania, po vysadení dochádza k rýchlemu návratu plodnosti a na rozdiel od vnútromaternicového telieska s meďou, nezvyšuje riziko vzniku lokálneho zápalu a silného a dlhého menštruačného krvácania. Naopak následkom atrofizácie sliznice maternice dochádza ku skráteniu a zoslabeniu intenzity menštruačného krvácania až o 82–92 %. Taktiež sa využíva na prevenciu a liečbu niektorých gynekologických ochorení, ktoré sú vymenované v tabuľke č 9. Je to metóda veľmi obľúbená. (3) (8) (13) (85) (90)

**Tabuľka 9: Prehľad gynekologických ochorení, u ktorých sa na prevenciu alebo terapiu používajú vnútromaternicové systémy s progestínom (13) (90)**

Intenzívne krvácanie z maternice
Dysmenorea
Bolesti panvy
Endometrióza a endometriálna hyperplázia
Adenomyóza
Skoršie štádia karcinómu endometria
Hormonálna substitúcia perimenopauzy a postmenopauzy

Aj táto forma HAK sa vyznačuje NÚ a prejavmi, ako napríklad už spomínané slabé krvácanie, ktoré má však tendenciu zhruba po troch mesiacoch ustúpiť; zvýšený výskyt folikulárnych cýst; spontánna expulzia či dislokácia telieska, ktoré môžu byť sprevádzané silnejším krvácaním a kŕčovitými bolesťami či zmiznutím vlákna; perforácia maternice a vzácne opuchy, bolesti hlavy a citlivosť prsníkov. Na zavedenie nového systému je tiež potrebný preškolený lekár. Táto metóda je menej vhodná pre nulipary kvôli uzatvorenému hrdlu maternice, menšej veľkosti maternice a objemnosti systému. (3) (13) (85)

Vnútromaternicové systémy sa prvýkrát aplikujú počas prvých siedmich dní menštruačného cyklu, vymenené za nový môžu byť kedykoľvek v priebehu cyklu. Pred zavedením je potrebné vylúčiť genitálne infekcie. (22)

Prehľad dostupných LP v ČR a ich vybraných vlastností je uvedený v tabuľke č. 10.

**Tabuľka 10: Prehľad dostupných vnútromaternicových systémov obsahujúcich LNG (22)**

LP	Množstvo LNG	Rýchlosť uvoľňovania LNG	Dĺžka účinku
Jaydess	13,5 mg	24 dní po zavedení: 14 µg/24hod 60 dní po zavedení: 10 µg/24hod 1 rok po zavedení: 6 µg/24hod 3 roky po zavedení: 5 µg/24hod	3 roky
Kayleena	19,5 mg	24 dní po zavedení: 17,5 µg/24hod 60 dní po zavedení: 15,3 µg/24hod 1 rok po zavedení: 9,8 µg/24hod 3 roky po zavedení: 7,9 µg/24hod 5 rokov po zavedení: 7,4 µg/24hod	5 rokov
Levosert	52 mg	20 µg/24hod 3 roky po zavedení: 12 µg/24hod	3 roky
Mirena	52 mg	20 µg/24hod 5 rokov po zavedení: 10 µg/24hod	5 rokov

ČR – Česká republika    LNG – levonorgestrel    LP – liečivý prípravok

#### 1.1.4.5. Kontraindikácie gestagénovej antikoncepcie

Gestagénová HAK je absolútne kontraindikovaná len v prípade tehotenstva a karcinómu prsníka. (3) Relatívne kontraindikácie sú uvedené v tabuľke č. 11.

**Tabuľka 11: Prehľad relatívnych kontraindikácií gestagénovej antikoncepcie (3) (6) (13)**

Ischemická choroba srdca a CMP
Akútna TECH
Nadváha a obezita
Hypercholesterolémia
Akútna vírusová hepatitída, adenóm a karcinóm pečene
Depresie
Osteoporóza (týka sa len depotného medroxyprogesterón acetátu)
Recidivujúce ovariálne cysty

CMP – cievna mozgová príhoda    TECH – tromboembolická choroba

#### 1.1.4.6. Liekové interakcie gestagénovej antikoncepcie

Účinnosť a spoľahlivosť gestagénovej antikoncepcie môže byť ovplyvňovaná mukolytikami a látkami na úrovni izoenzýmu CYP 3A4. Príklady látok, ktoré tento izoenzým ovplyvňujú, sú vymenované v kapitole Liekové interakcie CC. (6)

Viac informácií o liekových interakciách a ich managemente je dostupných v odporúčaných postupoch alebo interakčných databázach, ako napríklad Stockley's Drug Interactions, UpToDate a iné.



#### **1.1.4.7. Postup pred nasadením gestagénovej antikoncepcie a následná starostlivosť o pacientku**

Prvému predpísaniu gestagénovej antikoncepcie nemusí predchádzať žiadne laboratórne vyšetrenie, odporúča sa však stanovenie podrobnej anamnézy a preventívne onkogynekologické vyšetrenie. (3)

Dôležité je pacientky poučiť o správnom užívaní LP a upozorniť ich, že gestagénová HAK im neposkytne ochranu pred vírusom HIV a sexuálne prenosnými ochoreniami. (6)

## 2. Praktická časť

---

Táto kapitola diplomovej práce popisuje metodiku vykonaného šetrenia, jeho organizáciu a charakteristiku skúmanej vzorky. Súčasťou je aj analýza získaných dát a celá kapitola je zakončená diskusiou.

### 2.1. Metodika práce

#### **Usporiadanie dotazníkového šetrenia a tvorba dotazníka**

Na získanie informácií o postojoch k liečbe a znalostiach užívateľiek HAK bol ako forma výskumného nástroja zvolený anonymný dotazník v rámci prospektívneho dotazníkového šetrenia. Dotazník bol zostavený z 35 otázok, prevažne uzavretých, kde respondentky označili zvolené odpovede, prípadne mali možnosť dopísať odpoveď vlastnú, ak vo výbere chýbala. Najčastejšie boli použité otázky výberové, s možnosťou voľby len jednej varianty. Šesť otázok z celkového počtu uzavretých otázok tvorili otázky s možnosťou výberu viacerých variant. Ostatné otázky boli otvorené, kde pacientky svoje odpovede sami dopisovali.

Samotnej tvorbe dotazníka predchádzala intenzívna teoretická príprava a oboznámenie sa s témou, rovnako aj snaha oboznámiť sa so štúdiami, ktoré na podobnú tému už realizované boli a poskytli tak predstavu o študovaných oblastiach a formuláciách samotných otázok.

Po zostavení dotazníka a odbornej konzultácii z radov farmaceutov a lekárov bol vykonaný pilotný zber u desiatich žien, ktorého účelom bolo overiť zrozumiteľnosť dotazníka. Najmladšia respondentka mala 23 rokov a najstaršia 61. Všetky boli ženy hovoriace českým jazykom žijúce v Prahe, zdravotníckeho alebo nezdravotníckeho vzdelania, ktoré aktuálne užívali HAK alebo ju užívali v minulosti a mali s ňou skúsenosť. Pacientky si dotazník prečítali, niektoré z nich ho aj vyplnili, a následne zodpovedali otázky, či sa im zdal dotazník zrozumiteľný, či mali otázky a odpovede len jeden význam, či sú k otázkam relevantné odpovede, prípadne či nemajú výhrady k formuláciám otázok. Po zhodnotení testu zrozumiteľnosti došlo k úprave formulácie jednej otázky, ostatné poznámky si nevyžadovali výrazný zásah do dotazníka.

Po úprave dotazníka a zostavení jeho finálnej verzie bol dotazník konzultovaný so štatistikom. Po jeho odporúčení boli vykonané v dotazníku posledné zmeny.

Dotazník bol pomyselne rozdelený do viacerých častí, ktoré sa vyznačujú logickou postupnosťou.

Prvá časť dotazníka pozostávala z 10 otázok, ktoré určili základné sociodemografické údaje respondentiek:

- vek respondentky,
- stálosť sexuálneho partnera,
- pracovný status respondentky,
- najvyššie dosiahnuté vzdelanie,
- pôsobenie v zdravotníckych odboroch,
- počet členov v domácnosti a čistý mesačný príjem rodiny.

Druhá časť dotazníka obsahovala 11 otázok na základné údaje o pacientke a HAK, ktorú v súčasnosti užíva:

- názov konkrétneho prípravku HAK,
- celková doba užívania HAK,
- vek, v ktorom bola HAK prvýkrát užívaná,
- dôvod pre užívanie HAK (na začiatku a v súčasnosti),
- kto stál za rozhodnutím začať užívať HAK,
- najčastejšie zdroje informácií o HAK,
- dôvody zmeny HAK,
- počet otehotnení celkovo a počet otehotnení v priebehu užívania HAK.

Tretia časť dotazníka s tromi otázkami bola zameraná na zistenie miery informovanosti pacientok o zdravotnej prehliadke pred prvým predpísaním HAK a o súčasniach pravidelných kontrol u gynekológa.

Štvrtá časť dotazníka bola tvorená dvomi otázkami s cieľom zistiť mieru informovanosti užívateľiek o NÚ, ktoré môžu byť spojené s ich formou antikoncepcie a zdravotných stavoch, u ktorých by mohlo užívanie HAK spôsobiť komplikácie.

Piata časť dotazníka bola zameraná na súčasné užívanie HAK a fajčenie. Obsahovala otázky, či pacientka fajčí, prípadne koľko cigariet vyfajčí denne, či sa

pokúšala s fajčením prestať, či jej lekár vie o tom, že fajčí a či má obavy zo zvýšeného rizika tromboembólie.

Poslednú časť dotazníka tvorilo 6 tvrdení o HAK, kde pacientky vyjadrovali svoj postoj k nim, prípadne vedomosť o nich. Ako hodnotiacia technika bola u týchto otázok zvolená Likertova škála s piatimi možnými odpoveďami (zásadne súhlasím až zásadne nesúhlasím). Zostaveniu tejto časti dotazníka predchádzala analýza dvoch internetových diskusných fór eMimino (91) a Modrý koník (92). Jej podstatou bolo zistiť, aké sú najčastejšie otázky týkajúce sa HAK, na ktoré ženy hľadajú v tomto prostredí odpoveď, a následne tieto zistenia zakomponovať do dotazníka. Táto časť dotazníka obsahovala tvrdenia na tieto témy:

- užívanie HAK počas dojčenia,
- HAK ako prostriedok na liečbu akné,
- miera ochrany pred neplánovaným otehotnením,
- HAK a riziko neplodnosti,
- väčší pôžitok v sexuálnom vzťahu,
- ochrana pred sexuálne prenosnými ochoreniami.

Informovanosť a postoje k posledným štyrom otázkam boli porovnané s odpoveďami študentov posledného ročníka farmaceutických fakúlt (FaF) v ČR a v Slovenskej republike (SR), konkrétne v Hradci Králové, Brne, Bratislave a Košiciach, ktorí v čase dotazníkového šetrenia už mali absolvovanú alebo práve absolvovali 6mesačnú prax v lekárni. Viac o metodike práce a výsledkoch dotazníkového šetrenia u študentov FaF je uvedených v diplomovej práci Veroniky Pavlíkovej s názvom „*Postoje k liečbe a znalosti o hormonálnej antikoncepcii u študentov posledného ročníka farmácie*“. (93)

### **Organizácia zberu údajov a popis analyzovanej vzorky**

Od októbra 2016 do januára 2017 prebiehal výdaj a zber dotazníkov v súkromnej lekárni v Prahe 1, v pomerne frekventovanej oblasti. Jednalo sa o menšiu súkromnú lekáreň s piatimi stálymi zamestnancami. Obrat receptov na HAK bol približne 25 receptov za jeden mesiac, teda za obdobie zberu asi 100 receptov. Z toho bolo plánované získať aspoň 80 odpovedí od užívateľiek HAK. (94) Dotazník

bol vydaný pacientke, ktorá si prišla do danej lekárne vybrať HAK predpísanú na recepte a ktorá splnila vstupné kritériá, medzi ktoré patrilo vek nad 15 rokov (vrátane) a zjavná kognitívna spôsobilosť. Po expedícii LP bola pacientka požiadaná o vyplnenie dotazníka, po tom, čo bola oboznámená s účelom dotazníkového šetrenia a uistená o anonymite analýzy. Respondentky vyplňali dotazník samy, buď priamo v lekárni alebo doma a vyplnený ho prostredníctvom návratnej obálky odoslali na fakultu. Najčastejšie volili pacientky druhú variantu, približne tri štvrtiny respondentiek dotazník vyplňali doma.

Počas uvedeného obdobia bolo vydaných 80 dotazníkov, z ktorých vrátených a zaradených do štúdie bolo 51, čo činí návratnosť 63,8 %. Dotazník odmietli vyplniť 4 pacientky, dve kvôli časovej tiesni a ďalšie dve sa necítili na to, aby dotazník vyplnili. Jednej pacientke dotazník ani vydaný nebol, pretože nesplnila vstupnú požiadavku zjavnej kognitívnej spôsobilosti.

### **Štatistická analýza**

Všetky odpovede boli prevedené do programu Microsoft Office Excel. Dáta boli spracované prostredníctvom deskriptívnej štatistiky.

## 2.2 Výsledky

Do štatistickej analýzy bolo zaradených všetkých 51 vyplnených a vrátených dotazníkov, žiadny nebol z konečnej analýzy vyradený.

### Charakteristika súboru respondentiek

Priemerný ( $\pm$  SD) vek respondentiek bol  $28,3 \pm 8,2$  rokov, pričom najmladšie respondentky mali 16 rokov a najstaršia respondentka mala 52 rokov. Medián veku bol 25 rokov. Väčšina respondentiek, ktoré sa zúčastnili dotazníkového šetrenia, mali stáleho sexuálneho partnera (80,0 %). Čistý príjem svojej domácnosti považuje 64,4 % respondentiek za dostačujúci na pokrytie potrieb seba a svojej rodiny. Ďalšie z vybraných sociodemografických údajov respondentiek zobrazuje tabuľka č. 12.

**Tabuľka 12: Vybrané sociodemografické údaje respondentiek (100 % = 51)**

Charakteristika	Počet (%)
<b>Najvyššie dosiahnuté vzdelanie</b>	
Základné	2 (3,9)
Vyučená alebo stredoškolské bez maturity	3 (5,9)
Stredoškolské s maturitou alebo vyššie odborné	18 (35,3)
Vysokoškolské (bakalárske, magisterské)	28 (54,9)
<b>Pracovný status</b>	
Zamestnaná	29 (56,9)
Nezamestnaná	2 (3,9)
Osoba zárobkovo činná	3 (5,9)
Študentka	24 (47,1)
Materská / rodičovská dovolenka	1 (2,0)
<b>Zdravotnícka pracovníčka</b>	
Áno	12 (23,5)
<b>Počet trvalo žijúcich osôb v domácnosti</b>	
Žije sama	4 (7,8)
2 osoby	15 (29,4)
3 osoby	13 (25,5)
4 osoby	12 (23,5)
5 osôb	5 (9,8)
6 osôb	2 (3,9)

Mesačný príjem domácnosti v Kč*	
< 5000	0 (0)
5 001–10 000	0 (0)
10 001–15 000	1 (2,2)
15 001–20 000	6 (13,6)
20 001–30 000	9 (20,5)
30 001–40 000	13 (28,5)
40 001–50 000	8 (18,2)
> 50 000	7 (15,9)
HAK – Hormonálna antikoncepcia	Kč – Koruna česká

\* 100 % = 44

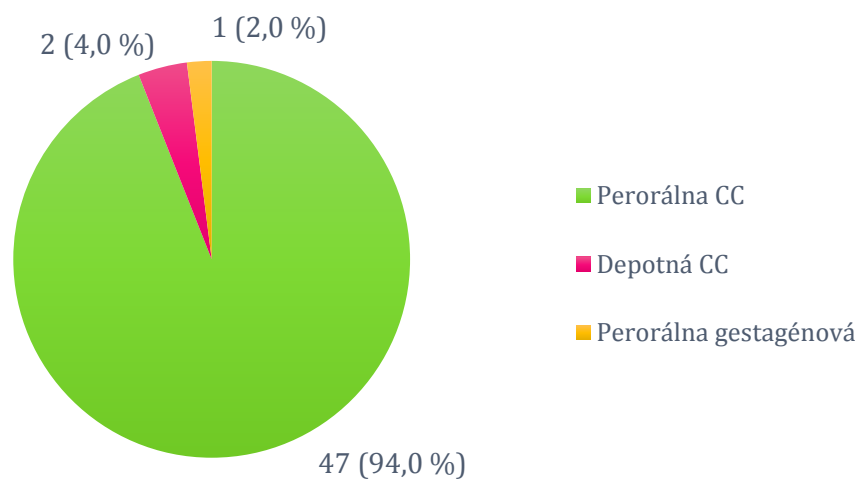
Pozn.: Súčet odpovedí nezodpovedá číslu 51, pretože v otázke na pracovný status mohli respondentky označiť viacero možností.

### Údaje o respondentkách a ich HAK

Priemerný vek ( $\pm$  SD), v ktorom respondentky, začali užívať HAK bol  $19,9 \pm 5,7$  rokov (medián 18 rokov). Najnižší vek bol 15 rokov a naopak najvyšší vek začatia užívania HAK v tomto súbore bol 40 rokov u jednej užívateľky. Respondentky užívali HAK pomerne dlhodobo, s priemernou dĺžkou užívania ( $\pm$  SD)  $6,9 \pm 5,5$  rokov (medián 6 rokov). Z celkového počtu respondentiek nebola väčšina ešte ani raz tehotná (37; 72,5 %), jedno tehotenstvo uviedlo 10 respondentiek (19,6 %), dvakrát tehotné boli 3 respondentky (5,9 %) a len 1 respondentka (2,0 %) bola tehotná trikrát. Jedna užívateľka (2,0 %) tiež uviedla, že raz otehotnela počas užívania HAK.

Na základe uvedených konkrétnych LP HAK, spolu s ktorými bol pacientkam vydaný dotazník, boli stanovené formy HAK, ktoré respondentky užívali a ich prehľad zobrazuje Graf 1. Najčastejšou užívanou formou medzi respondentkami bola perorálna forma CC, ktorú uviedlo 94,0 % respondentiek. Depotnú formu CC užívali 2 respondentky (4,0 %), z čoho jedna uviedla, že používa transdermálnu náplasť Evra® a jedna vaginálny krúžok NuvaRing®. Perorálnu formu gestagénovej HAK užívala 1 respondentka (2,0 %). Depotnú gestagénovú HAK neužívala žiadna z respondentiek.

Zo 47 respondentiek, ktoré uviedli perorálnu formu CC, len 2 respondentky užívali trifázické LP (Triquilar®), najviac zastúpené boli prípravky monofázické. Monofázické LP s nízkou dávkou EE užívalo 21 respondentiek, s veľmi nízkou dávkou EE až 24 respondentiek. V perorálnych LP boli najčastejšie zastúpené progestíny s antiandrogénnou aktivitou (cyproterón acetát, dienogest, chlórمدadinón acetát a drospirenón), nasledované progestínmi s klinicky zanedbateľnou androgénnou aktivitou (desogestrel a gestodén). Len 3 LP obsahovali LNG, čo je progestín s reziduálnou androgénnou aktivitou. Perorálne aj depotné LP kombinovanej HAK mali ako estrogénovú zložku obsiahnutý EE.



**Graf 1: Forma hormonálnej antikoncepcie, ktorú respondentky v čase šetrenia užívali (100 % = 50)**

Pri uvedení dôvodov, kvôli ktorým respondentky začali užívať HAK, bolo možné zvoliť viacero možností. Získaných bolo 83 odpovedí od 51 respondentiek. Viac než tri štvrtiny respondentiek uviedli ako dôvod, pre ktorý začali HAK užívať, prevenciu tehotenstva. Ostatné dôvody zvolila menej než polovica respondentiek a ich prehľad zobrazuje tabuľka č. 13. Iné než v dotazníku uvedené dôvody zvolili dve respondentky (3,9 %), jedna uviedla nedostatok ženských hormónov a druhá gynekologickú operáciu, pri ktorej jej bol odobratý ľavý vaječník. Z 20,0 % respondentiek, ktoré nemajú stáleho sexuálneho partnera až jedna tretina uviedla, že prevencia otehotnenia nie je dôvodom, pre ktorý HAK užívajú.

Z celkového počtu 51 respondentiek, len 5 (9,8 %) uviedlo, že v súčasnosti užívajú HAK už z iného dôvodu ako na začiatku užívania – 4 respondentky zvolili prevenciu tehotenstva a jedna užívala HAK kvôli zlému hormonálnemu profilu.



**Tabuľka 13: Dôvody užívania HAK (100 % = 51)**

Charakteristika	Počet (%)
<b>Dôvod začatia užívania HAK</b>	
Prevenca otehotnenia	39 (76,5)
Poruchy menštruačného cyklu	24 (47,1)
Akné	12 (23,5)
Premenštruačný syndróm	5 (9,8)
Endometrióza	1 (2,0)
Hyperandrogénny syndróm (syndróm polycystických ovárií)	0 (0)
Nadmerné ochlpenie	0 (0)
Iné	2 (4,0)

HAK – Hormonálna antikoncepcia

Pozn.: Súčet odpovedí nezodpovedá číslu 51, pretože v otázke mohli respondentky označiť viacero možností.

Pri odpovedaní na otázku, kto stál za rozhodnutím, aby pacientka začala užívať HAK, mohli respondentky označiť viacero možností. Celkovo bolo získaných 81 odpovedí od 51 respondentiek. Najviac žien (84,3 %) sa rozhodlo začať s užívaním HAK samo, zo zvyšných 15,7 % respondentiek u všetkých, okrem jednej, stál za rozhodnutím lekár. Kompletný prehľad možných odpovedí a ich absolútne a percentuálne zastúpenie vyjadruje tabuľka č. 14.

**Tabuľka 14: Osoba, ktorá stála za rozhodnutím začať s užívaním HAK (100 % = 51)**

Rozhodnutie začať užívať HAK	Počet (%)
Rozhodnutie užívateľky	43 (84,3)
Lekár	20 (39,2)
Člen rodiny okrem manžela / partnera	7 (13,7)
Manžel / partner	6 (11,8)
Kamarátka	2 (3,9)
Lekárnik	2 (3,9)
Zdravotná sestra alebo pôrodná asistentka	1 (2,0)
Iné	0 (0)

HAK – Hormonálna antikoncepcia

Pozn.: Súčet odpovedí nezodpovedá počtu 51, pretože v otázke mohli respondentky označiť viacero možností.

Možností, odkiaľ sa dajú čerpať informácie týkajúce sa nielen HAK, je mnoho, preto aj v tomto prípade mohli užívateľky označiť viacero možných zdrojov, z ktorých informácie o metódach, účinkoch a rizikách spojených s HAK získavajú najčastejšie. Od 51 respondentiek bolo získaných celkom 168 odpovedí, ktorých kompletný prehľad spolu s absolútnym a percentuálnym zastúpením popisuje tabuľka č. 15. Najčastejším zdrojom informácií týkajúcich sa HAK bol podľa výsledkov gynekológ (60,8 %), nasledovaný príbalovou informáciou, z ktorej informácie získavala tiež viac než polovica respondentiek (54,9 %). Len 2 respondentky (3,9 %) používali iné než uvedené zdroje informácií, konkrétne študijné materiály, ktoré používali pri štúdiu zdravotníckych odborov.

**Tabuľka 15: Zdroje informácií o HAK (100 % = 51)**

Zdroje informácií o HAK	Počet (%)
Gynekológ	31 (60,8)
Príbalová informácia	28 (54,9)
Internetové stránky lekární a výrobcov HAK	23 (45,1)
Rodina / známami	18 (35,3)
Diskusné fóra na internete	17 (33,3)
Médiá (televízia / rozhlas)	13 (25,5)
Lekárnik	9 (17,6)
Iný lekár okrem gynekológa	8 (15,7)
Zdravotnícke časopisy	7 (13,7)
Vedecké stránky na internete	6 (11,8)
Zdravotná sestra / pôrodná asistentka	5 (9,8)
Nikde	1 (2,0)
Iné	2 (3,9)

HAK – Hormonálna antikoncepcia

Pozn.: Súčet odpovedí nezodpovedá číslu 51, pretože v otázke mohli respondentky označiť viacero možností.

Viac než polovica užívateľiek HAK, ktoré sa zúčastnili dotazníkového šetrenia, už mala skúsenosť so zmenou jedného druhu HAK za iný druh (27; 52,9 %). Dôvody, ktoré viedli k rozhodnutiu zmeniť HAK sú uvedené v tabuľke č. 16, najčastejšie to však bol buď výskyt NÚ (25,9 %) alebo ku zmene došlo na podnet lekára (25,9 %). Dve respondentky uviedli iné než uvedené dôvody. Jedna z nich zmenila druh HAK kvôli nízkej hladine hormónov a druhá kvôli dojčeniu.

**Tabuľka 16: Zmena HAK (100 % = 27)**

Dôvod zmeny druhu HAK	Počet (%)
Užívateľka zažila NÚ	7 (25,9)
Návrh lekára	7 (25,9)
Vysoká cena prípravku	6 (22,2)
Prípravok sa prestal vyrábať	3 (11,1)
Obavy z NÚ	3 (11,1)
Nevyhovujúci predpísaný dávkovací režim daného prípravku	2 (7,4)
Strach z ovplyvnenia plodnosti	0 (0)
Riziko interakcií s liekmi, ktoré pacientka užíva	0 (0)
Užívanie pôvodnej HAK by bolo pre pacientku ďalej rizikové (napr. kvôli novo zistenému ochoreniu)	0 (0)
Iné	2 (7,4)
<hr/>	
HAK – Hormonálna antikoncepcia	NÚ – Nežiaduce účinky

Pozn.: Súčet odpovedí nezodpovedá číslu 27, pretože v otázke mohli respondentky označiť viacero možností.

### Informovanosť respondentiek o súčastiach prehliadok u gynekológa

O tom, že prvému predpisaniu HAK musí predchádzať komplexná prehliadka pacientky gynekológom, vedelo 39 respondentiek (76,5 %) a nevedelo 12 respondentiek (23,5 %). Informovanosť užívateľiek o vyšetreniach, ktoré sú súčasťou tejto prehliadky, popisuje tabuľka č. 17. Od 51 respondentiek bolo získaných celkom 203 odpovedí. Respondentky v nadpolovičnom počte uviedli, že pred prvým predpísaním HAK gynekológ musí viesť dôkladný pohovor s pacientkou o zdravotnom stave jej a jej rodičov a súrodencov (62,7 %), vyšetriť jej vonkajšie a vnútorné genitálie spolu so sterom z krčka maternice (70,6 %), vykonať pečeňové testy pri zvýšenom riziku (54,9 %) a vylúčiť tehotenstvo (54,9 %).

Na otázku, ktorá mala overiť informovanosť pacientok o vyšetreniach, ktoré by mali byť súčasťou pravidelných kontrol (tzn. minimálne raz ročne) u gynekológa, pokiaľ žena užíva HAK, mohli respondentky opäť odpovedať zvolením viacerých možných odpovedí. Získaných bolo 137 odpovedí a ich kompletný prehľad je tiež vyjadrený tabuľkou č. 17.

**Tabuľka 17: Vyšetrenia, ktoré sú súčasťou prehliadok u gynekológa (100 % = 51)**

Charakteristika	Počet (%)	
	Súčasti prehliadky pred prvým predpísaním HAK	Súčasti pravidelných kontrol užívateľiek HAK gynekológom
Vyšetrenie genitálií a ster z krčka maternice	36 (70,6)	39 (76,5)
Dôkladný odber osobnej a rodinnej anamnézy	32 (62,7)	16 (31,4)
Pečeňové testy, pokiaľ je žena vo zvýšenom riziku	28 (54,9)	24 (47,1)
Vylúčenie tehotenstva	28 (54,9)	-
Genetické vyšetrenie, pokiaľ je žena vo zvýšenom riziku	24 (47,1)	-
Vyšetrenie prsníkov	21 (41,2)	25 (49,0)
Zmeranie tlaku krvi	17 (33,3)	18 (35,3)
Stanovenie cholesterolu, pokiaľ je žena vo zvýšenom riziku	8 (15,7)	7 (13,7)
Neviem	9 (17,6)	8 (15,7)
Žiadne z vymenovaných	0 (0)	0 (0)
Iné	0 (0)	0 (0)

HAK – Hormonálna antikoncepcia

Pozn.: Súčet odpovedí nezodpovedá číslu 51, pretože v otázke mohli respondentky označiť viacero možností.

### **Informovanosť o NÚ, ktoré môžu byť spojené s užívaním súčasnej HAK**

Pri otázke zameranej na zistenie informovanosti užívateľiek HAK o NÚ, ktoré môžu byť spojené s ich súčasným LP, respondentky odpovedali označením viacerých možností. Celkovo tak bolo získaných 252 odpovedí od 51 respondentiek. Nárast hmotnosti (64,7 %) a zmeny nálad (54,9 %) boli uvedené nadpolovičným počtom respondentiek. Kompletný zoznam NÚ s absolútnym a percentuálnym zastúpením odpovedí je uvedený v tabuľke č. 18.

Respondentka, ktorá užívala perorálnu gestagénovú HAK označila, že jej LP môže spôsobiť nárast hmotnosti, zmeny nálad, bolesť hlavy, zníženie libida, nevoľnosť, precitlivosť prsníkov, vaginálne problémy, zvracanie, opuchy, kožné problémy, bolestivú menštruáciu a rakovinu prsníkov.

Respondentka, ktorá uviedla, že v súčasnosti používa transdermálnu náplasť, označila tieto NÚ: nárast hmotnosti, tromboembóliu, nevoľnosť, neplodnosť a alergickú reakciu. Používateľka vaginálneho krúžku zvolila všetky vymenované NÚ okrem neplodnosti, kožných problémov, alergie a vaginálnych problémov.

**Tabuľka 18: NÚ, ktorých výskyt môže byť spojený s užívaním danej formy HAK (100 % = 51)**

Zoznam NÚ	Počet (%)
Nárast hmotnosti	33 (64,7)
Zmeny nálad	28 (54,9)
Bolesti hlavy	25 (49,0)
Tromboembólia	23 (45,1)
Zníženie libida	20 (39,2)
Nevoľnosť	19 (37,7)
Precitlivenosť prsníkov	19 (37,3)
Vaginálne problémy (infekcia, výtok)	13 (25,5)
Zvracanie	10 (19,6)
Neplodnosť po vysadení	9 (17,6)
Opuchy	9 (17,6)
Nepravidelná alebo chýbajúca menštruácia	7 (13,7)
Zvýšenie tlaku krvi	6 (11,8)
Kožné problémy	6 (11,8)
Bolestivá menštruácia	5 (9,8)
Rakovina prsníkov	5 (9,8)
Mŕtvica	5 (9,8)
Alergická reakcia	4 (7,8)
Neviem	6 (11,8)
Iné	0 (0)

HAK – Hormonálna antikoncepcia

NÚ – Nežiaduce účinky

Pozn.: Súčet odpovedí nezodpovedá číslu 51, pretože v otázke mohli respondentky označiť viacero možností.

Na otázku, ktorej účelom bolo zistiť mieru informovanosti užívateľiek HAK o stavoch, ktoré sú kontraindikáciami pre HAK a ktoré by jej užívanie mohlo skomplikovať, respondentky odpovedali označením viacerých možností. Kompletný prehľad možností a počtu odpovedí u jednotlivých stavov zhrňa tabuľka č. 19. Viac než polovica respondentiek zvolila len možnosti „Fajčenie“ (64,7 %) a „Ochorenia pečene“ (54,9 %).

**Tabuľka 19: Zoznam stavov, z ktorých niektoré sú kontraindikáciou pre užívanie HAK (100 % = 51)**

Stav	Počet (%)
Fajčenie	33 (64,7)
Ochorenie pečene	28 (54,9)
Kŕčové žily	18 (35,3)
Vysoký tlak krvi	17 (33,3)
Ochorenie srdca	15 (29,4)
Rakovina prsníka	14 (27,5)
Migréna	13 (25,5)
Stav po mŕtvici	12 (23,5)
Cukrovka	10 (19,6)
Vysoký cholesterol	10 (19,6)
Rakovina vaječníkov	9 (17,6)
Vyšší vek (35 rokov a viac)	8 (15,7)
Dlhodobá imobilizácia	7 (13,7)
Neviem	13 (25,5)

HAK – Hormonálna antikoncepcia

Pozn.: Súčet odpovedí nezodpovedá číslu 51, pretože v otázke mohli respondentky označiť viacero možností.

### Súčasné užívanie HAK a fajčenie

Analýzou výsledkov 51 dotazníkov bolo zistené, že 13 respondentiek (25,5 %) súčasne s užívaním HAK fajčí. Ani jedna respondentka neuviedla, že by prestala fajčiť pri začatí užívania HAK. Menej než 10 cigariet denne vyfajčí väčšina respondentiek – fajčiarok (tabuľka č. 20). Dve užívateľky nad 35 rokov uviedli, že vyfajčia viac než 15 cigariet denne. Jedna z nich tiež uviedla, že jej lekár nevie o tom, že fajčí a ona sama ani nemala obavy z tromboembólie. Obavy z tromboembólie, u ktorej patrí fajčenie medzi rizikové faktory, mali len 3 respondentky (23,1 %), avšak s fajčením sa pokúšala prestať len jedna z nich.

**Tabuľka 20: Fajčenie a súčasné užívanie HAK (100 % = 13)**

Charakteristika	Počet (%)
<b>Počet cigariet denne vyfajčených popri užívaní HAK</b>	
< 10	9 (69,2)
11–20	3 (23,1)
> 20	1 (7,7)
<b>Pacientka sa pokúšala prestať fajčiť</b>	
Áno	6 (46,2)
Nie	7 (53,8)
<b>Lekár užívateľky HAK vie o tom, že je fajčiarka</b>	
Áno	10 (76,9)
Nie	3 (23,1)
<b>Obavy z tromboembólie pri súčasnom užívaní HAK</b>	
Áno	3 (23,1)
Nie	8 (61,5)
Neviem	2 (15,4)

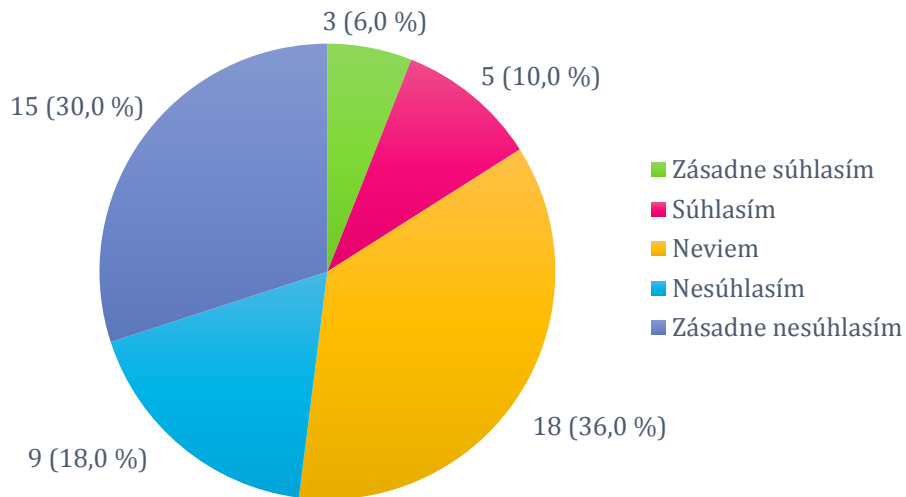
---

HAK – Hormonálna antikoncepcia

### **Informovanosť a postoje respondentiek k vybraným výrokom a mýtom týkajúcich sa HAK**

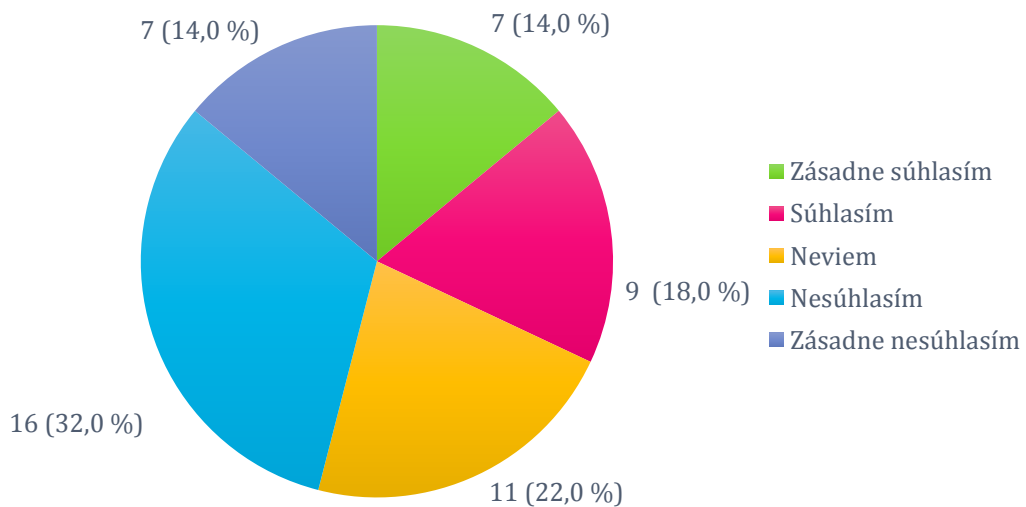
Časť dotazníka bola zameraná na zistenie znalostí a postojov pacientok k vybraným informáciám a mýtom, ktoré sa v súvislosti s HAK často vyskytujú. Výsledky s absolútnym a percentuálnym zastúpením jednotlivých odpovedí sú zhrnuté v grafoch č. 2–11.

Na tvrdenie, že HAK je možné bezpečne užívať aj počas dojčenia, odpovedala väčšina respondentiek zvolením nesúhlasného postoja. Užívateľka gestagénovej antikoncepcie vedela, že gestagénová HAK sa počas dojčenia môže bezpečne užívať. Až 18 respondentiek (36,0 %) označilo možnosť „Neviem“.



**Graf 2: Hormonálna antikoncepcia v čase dojčenia (100 % = 50)**

Nesúhlasný postoj prevažoval aj u tvrdenia, že HAK je považovaná za najvhodnejší prostriedok liečby akné.



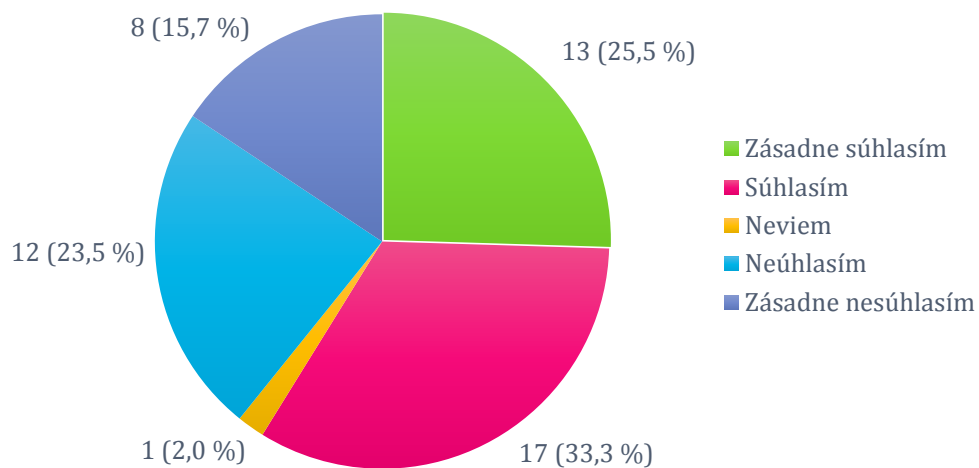
**Graf 3: Hormonálna antikoncepcia v terapii akné (100 % = 50)**

Informovanosť a postoje k nasledujúcim tvrdeniam boli porovnané s odpoveďami študentov farmaceutických fakúlt v ČR a v SR, teda s budúcimi zdravotníckymi pracovníkmi, ktorí v čase dotazníkového šetrenia už mali absolvovanú alebo práve absolvovali 6-mesačnú prax v lekárni.

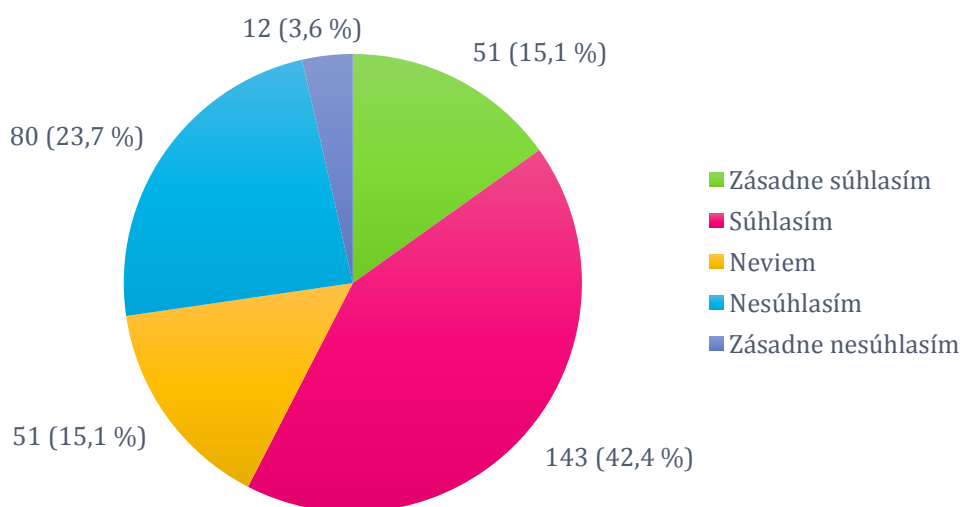


Priemerný vek študentov bol  $23,6 \pm 1,0$  rok, z čoho žien bolo 297 (88,1 %) a mužov 40 (11,9 %). Celkovo bolo do analýzy zaradených 337 dotazníkov.

K tvrdeniu, že HAK zaručuje pri správnom používaní 100% ochranu pred neplánovaným otehotnením, zaujali respondentky z lekární v Prahe súhlasný postoj (zásadne súhlasím a súhlasím). Študenti FaF sa vyjadrovali k tvrdeniu, že HAK dosahuje najnižšie hodnoty Pearloveho indexu spoľahlivosti, teda výsledky bolo možné porovnať. Aj u študentov prevládal súhlasný postoj voči tvrdeniu, avšak oproti pacientkam vyššie percento respondentov označilo možnosť „Neviem“.

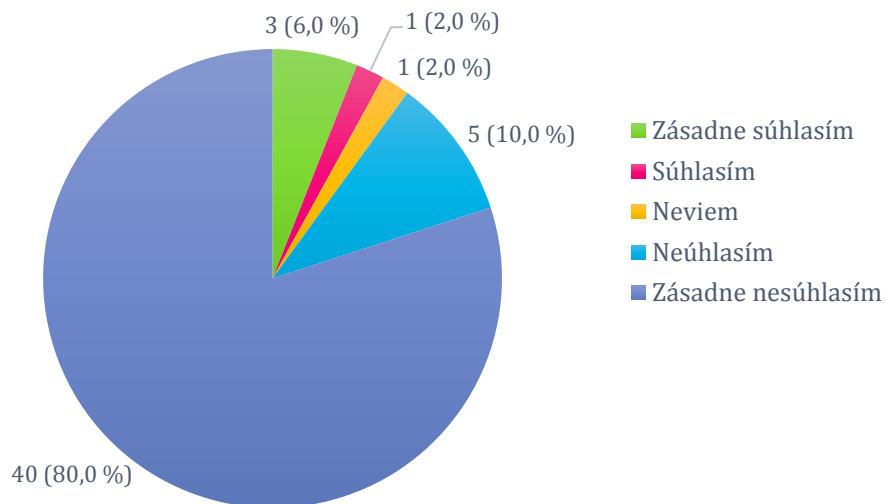


**Graf 4: Miera spoľahlivosti hormonálnej antikoncepcie – odpovede užívateľiek (100 % = 51)**

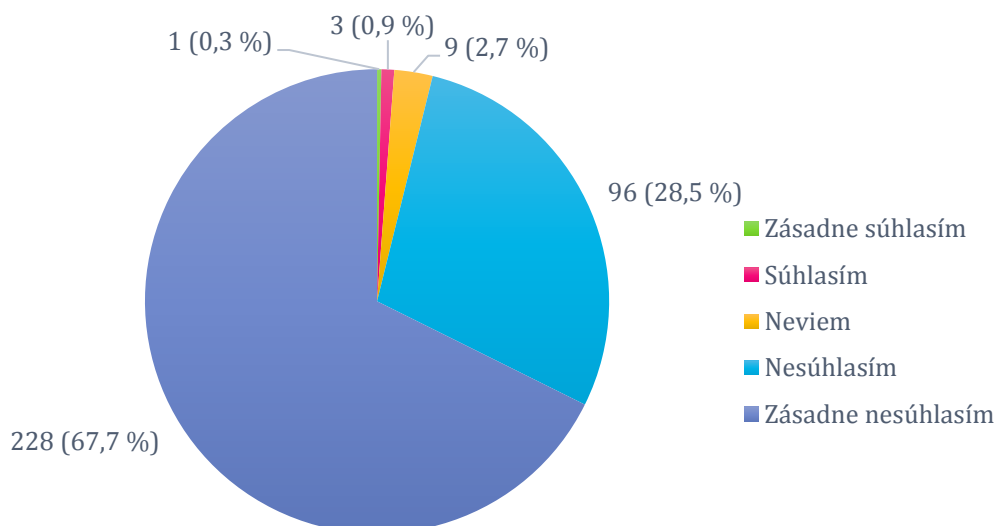


**Graf 5: Miera spoľahlivosti hormonálnej antikoncepcie – odpovede študentov (100 % = 337)**

Porovnanie postojov užívateľiek HAK z lekárne z Prahy a postojov študentov FaF k tvrdeniu, že HAK poskytuje ochranu pred sexuálne prenosnými ochoreniami, ukazuje, že obidve skupiny respondentov zaujali voči tomuto tvrdeniu správny, nesúhlasný postoj.

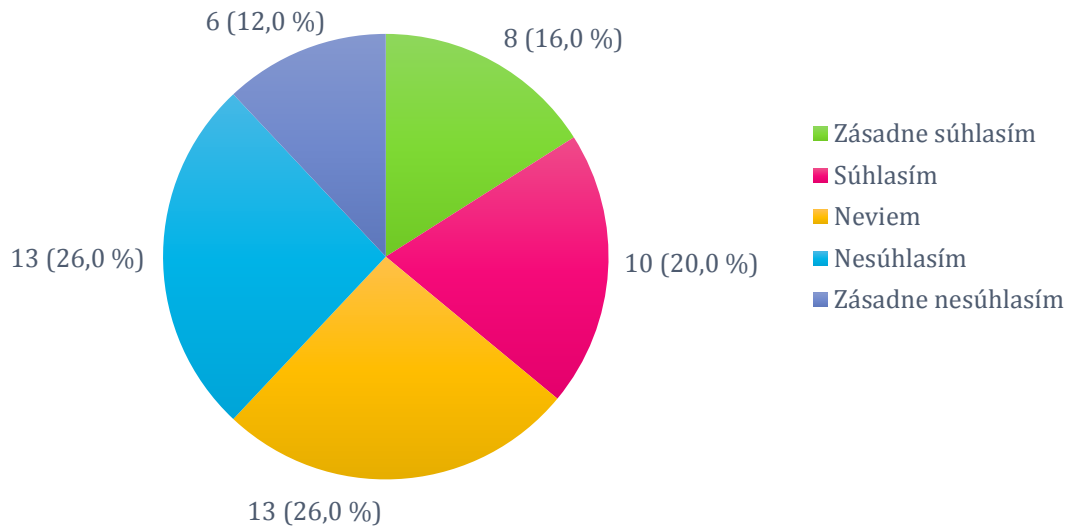


**Graf 6: Hormonálna antikoncepcia a ochrana pred sexuálne prenosnými ochoreniami - odpovede užívateľiek (100 % = 50)**

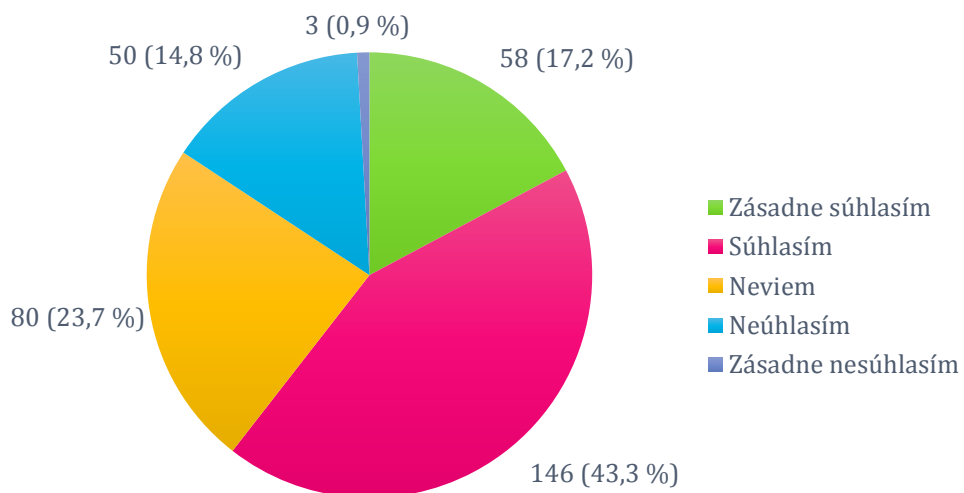


**Graf 7: Hormonálna antikoncepcia a ochrana pred sexuálne prenosnými ochoreniami - odpovede študentov (100 % = 337)**

Výsledky sa viac rozchádzali u tvrdenia, že užívanie HAK môže do budúca zvýšiť riziko neplodnosti. Súhlasný postoj k tomuto tvrdeniu zaujalo len 36,0 % užívateľiek HAK z pražskej lekárne, zatiaľ čo zo skupiny študentov FaF až 60,4 % respondentov. Z porovnania grafov teda vyplýva, že študenti FaF s tvrdením viac súhlasia, pričom u druhej skupiny prevláda nesúhlasný postoj.

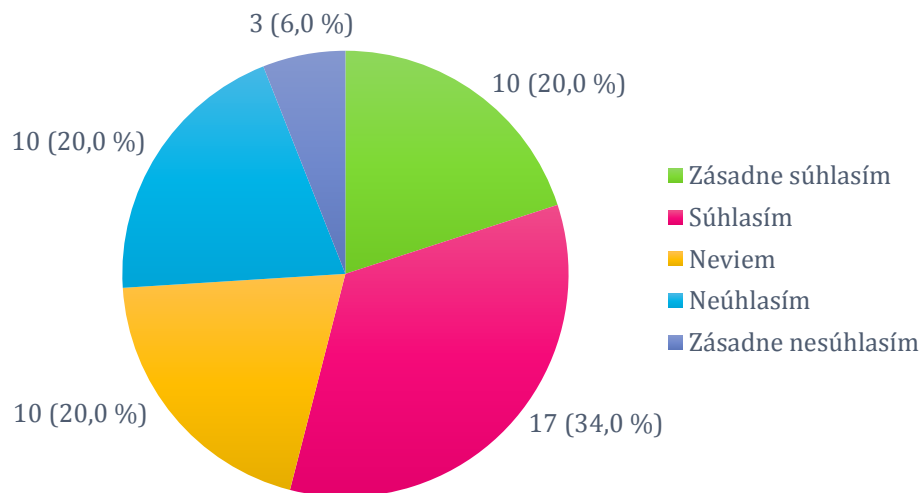


**Graf 8: Hormonálna antikoncepcia a riziko neplodnosti - odpovede užívateľiek (100 % = 50)**

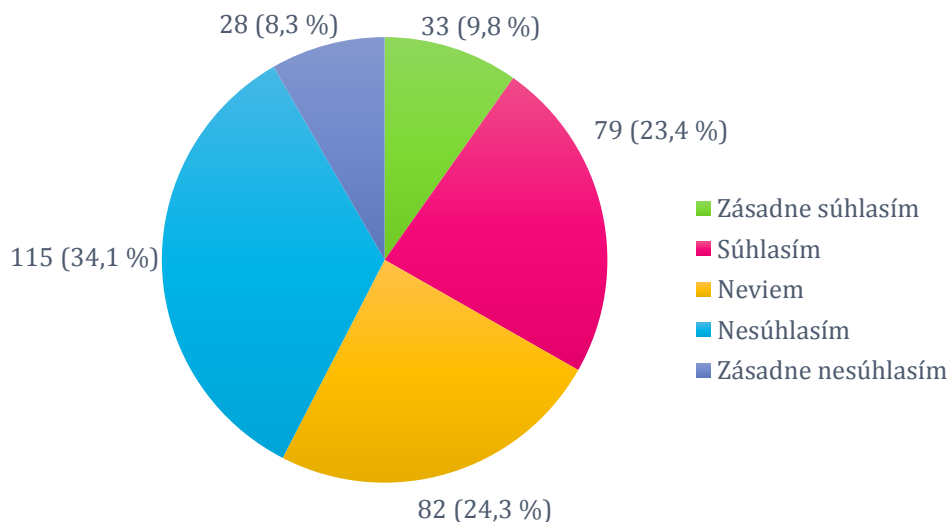


**Graf 9: Hormonálna antikoncepcia a riziko neplodnosti - odpovede študentov (100 % = 337)**

Rovnako sa výsledky rozchádzali aj pri porovnaní postojov oboch skupín k tvrdeniu, že HAK dovoľuje ženám vychutnať si väčší pôžitok v sexuálnom vzťahu. Zatiaľ čo viac než polovica užívateľiek HAK z lekárne v Prahe zaujala súhlasný postoj (54,0 %), u študentov FaF prevládala postoj skôr nesúhlasný (42,6 %).



**Graf 10: Vplyv hormonálnej antikoncepcie na sexuálny pôžitok – odpovede užívateľiek (100 % = 50)**



**Graf 11: Vplyv hormonálnej antikoncepcie na sexuálny pôžitok – odpovede študentov (100 % = 337)**

## 2.2. Diskusia

HAK je spoľahlivou a oblúbenou metódou ochrany pred neplánovaným tehotenstvom a zároveň sa využíva aj na liečbu niektorých zdravotných problémov. Vzhľadom na jej často krát dlhodobé užívanie je potrebné mať na pamäti, že okrem prínosov sa môže HAK prejaviť prostredníctvom NÚ a inými rizikami, ktoré môžu skončiť až úmrtím pacientky. O týchto rizikách by mala byť každá užívateľka poučená ešte pred začatím liečby. Táto diplomová práca je venovaná zisťovaniu úrovne znalostí užívateľiek v konkrétnom regióne a ich postojov k HAK. V tejto časti diplomovej práce sú získané výsledky diskutované, okrem iného, aj v kontexte publikovaných odborných štúdií.

Priemerný ( $\pm$  SD) vek respondentiek, ktoré sa zúčastnili dotazníkového šetrenia, bol  $28 \pm 8,2$  rokov, ako bolo možné predpokladať, keďže HAK je primárne určená pre ženy vo fertílno-mu veku hlavne kvôli svojmu antikoncepčnému účinku. Prevažná väčšina respondentiek uviedla, že majú stáleho sexuálneho partnera. Môže to byť spôsobené tým, že HAK neposkytuje ochranu pred sexuálne prenosnými ochoreniami a teda ju užívajú častejšie ženy v stabilnom partnerskom vzťahu, ktoré poznajú zdravotný stav seba a svojho partnera.

Ako najvyššie dosiahnuté vzdelanie uviedli respondentky najčastejšie vysokoškolské a stredoškolské s maturitou, či vyššie odborné. Dve respondentky uviedli, že najvyššie dosiahnuté vzdelanie majú základné, čo sa dalo očakávať, pretože vzhľadom na ich vek 16 rokov nemohli iné vzdelanie dosiahnuť. S vekovým zastúpením súhlasí aj počet žien, ktoré najčastejšie uviedli že sú zamestnané alebo študentky. Menej než štvrtina respondentiek boli zdravotnícke pracovníčky alebo študentky zdravotníckych odborov, u ktorých by sa dala predpokladať vyššia miera informovanosti, a tým pádom možné skreslenie výsledkov, ktoré však analýzou výsledkov nebolo preukázané.

Najviac respondentiek uviedlo mesačný príjem domácnosti v rozmedzí 30 001–40 000,- Kč, čo je v porovnaní s Hooperovou štúdiou (95) menej, než priemerný príjem respondentiek z vybraných krajín v Európe. Prekvapivo však väčšina respondentiek tento príjem považuje za dostatočný na pokrytie potrieb seba a svojej rodiny.

Drvivá väčšina respondentiek užívala perorálnu formu HAK, čo súhlasí aj s odhadom zastúpenia jednotlivých metód antikoncepcie u českých žien vo fertilnom veku z roku 2015. (1) Perorálna forma HAK bola najviac zastúpená aj u respondentiek, ktoré sa zúčastnili veľkej štúdie o postojoch, znalostiach, compliance a preferenciách užívateľiek HAK. (95) Ani jedna z respondentiek neuviedla depotnú formu gestagénovej antikoncepcie, čo by mohlo byť spôsobené tým, že užívateľky si tento druh HAK pravdepodobne vyberajú v lekárni blízko ich gynekologickej ambulancie, keďže aplikáciu musí vykonať lekár. V okolí lekárne, kde bol vykonávaný zber dát však gynekologická ambulancia nebola.

Priemerný vek ( $\pm$  SD), v ktorom respondentky začali užívať HAK bol  $19,9 \pm 5,7$  rokov. Ani jedna respondentka neužívala HAK skôr, než dosiahla vek 15 rokov. Priemerná dĺžka užívania HAK ( $\pm$  SD) bola  $6,9 \pm 5,5$  rokov, čo dopĺňa najčastejšie vekové zastúpenie respondentiek a fakt, že väčšina z nich začala s užívaním HAK vo veku  $\leq 18$  rokov.

Hlavným dôvodom, kvôli ktorému respondentky začali užívať HAK bola prevencia neplánovaného otehotnenia, čo bolo očakávané vzhľadom na jej primárnu antikoncepčnú indikáciu, nasledovaná poruchami menštruačného cyklu a výskytom akné. V prípade porúch menštruačného cyklu označilo tento dôvod až 15 respondentiek, ktoré začali HAK užívať vo veku 18 rokov a mladšie. Hlavne u tak mladých žien by mala byť hormonálna liečba menštruačných porúch správne indikovaná a nie len symptomatická, pretože súvislý prísun hormónov neuláhčí nástup normálnych regulačných mechanizmov a činnosti osy hypotalamus-hypofýza-ovária, čo patrí medzi vyvolávajúce príčiny nepravidelného cyklu. (96) Celkovo uvádzali iné dôvody než prevenciu otehotnenia len užívateľky perorálnej formy CC. Zaujímavé bolo, že jedna respondentka, ktorá mala 52 rokov, užívala HAK od veku 40 rokov, čo je neobvykle vysoký vek na začatie užívania HAK kvôli prevencii otehotnenia. To bolo totiž jedným z dôvodov, prečo ju začala užívať.

Respondentky sa v prevažnej väčšine rozhodli pre užívanie HAK samy alebo sa na tomto rozhodnutí podieľal lekár. Toho uviedli ako osobu ovplyvňujúcu toto rozhodnutie prevažne pacientky, ktoré HAK užívajú z iných dôvodov, než je prevencia otehotnenia, ako napríklad poruchy cyklu, akné, premenštruačný syndróm a pod. V takýchto prípadoch je konzultácia s lekárom a posúdenie

vhodnosti terapie na mieste a rozhodnúť o nasadení HAK by mal okrem pacientky aj lekár. Ako osoby, ktoré ovplyvnili rozhodnutie začať užívať HAK, boli ďalej uvádzaní partneri, iní členovia rodiny, známi, lekárnici a jedna respondentka uviedla aj zdravotnú sestru či pôrodnú asistentku.

Čo sa týka zdrojov, ktoré respondentky využívali na získavanie informácií týkajúcich sa antikoncepcie, najčastejšie uvedené boli gynekológ a PI, čo je uspokojivé, pretože väčšina respondentiek čerpala informácie z odborných a overených zdrojov, ktoré sú zároveň ľahko dostupné. Menej pozitívne je zastúpenie zdrojov ako sú diskusné fóra na internete, ktoré uviedla až tretina žien, príbuzní a rodina a televízia či rozhlas, pretože tieto zdroje nemusia obsahovať pravdivé, kompletne či objektívne informácie. Výsledky boli porovnané s dvomi štúdiami zameranými na najčastejšie zdroje informácií o HAK realizované vo Fínsku (97) a v Brazílii (98). Výsledky týchto štúdií a našej štúdie sa zhodujú v tom, že užívateľky najčastejšie získavali informácie od lekára, v prípade Brazílie všeobecne od zdravotníckych pracovníkov. Vo Fínsku od lekárniko získavali informácie len 3,0 % užívateľiek, zatiaľ čo respondentky z našej štúdie uviedli lekárniko za zdroj informácií až v 17,6 %. To považujeme za veľmi pozitívne, aj keď lekárnici by mali byť jedným z najčastejších, a tým pádom viac uvádzaných zdrojov informácií o HAK, najmä informácií týkajúcich sa spôsobu užívania a problémov, ktoré pacientka môže počas užívania HAK zažiť. Medzi dôvody, pre ktoré užívateľky nečerpajú informácie od lekárnikov vo vyššej miere, môže patriť napríklad nedostatočná diskretná zóna alebo nedôvera či pocit hanby zhovárať sa s „cudzím“ lekárnikom o tejto problematike. Nie vždy je tiež dostatok času na poskytnutie dostatočného a optimálneho množstva informácií, a preto by bolo vhodné užívateľky aspoň nabádať k tomu, aby sa o svoju liečbu sami zaujímali a odporučiť im overené informačné zdroje, napríklad PI. V Brazílii len 2,2 % užívateľiek čerpali informácie z PI a pri hľadaní informácií sa obrátili viac na internet, pričom v našej štúdií bola PI druhým najčastejším zdrojom, ktorý využívala viac než polovica respondentiek. Ďalším významným rozdielom bol počet respondentiek, ktoré informácie nevyhľadávali vôbec, v prípade našej a fínskej štúdie to boli len 2 %, v Brazílii až 20 % respondentiek.

Zaujímalo nás, koľko respondentiek zmenilo jeden druh HAK za iný a aký bol najčastejší dôvod. Celkovo 27 užívateľiek takú zmenu podstúpilo, z čoho až štvrtina respondentiek tak učinila na podnet lekára alebo kvôli NÚ, ktoré zažila. Hooper (95) vo svojej štúdií uvádza, že až tretina respondentiek z európskych krajín zmenila HAK kvôli výskytu NÚ, ako napríklad menštruačné kŕče, nevoľnosť, bolesti hlavy, nadúvanie, precitlivosť prsníkov a podráždenosť.

Neuspokojivé je to, že takmer štvrtina respondentiek nevedela, že prvému predpísaniu HAK musí predchádzať komplexná prehliadka, ktorej povinné časti boli uvedené v teoretickej časti tejto práce. Vzhľadom na to, že všetky respondentky boli v čase zberu dotazníkov užívateľkami HAK, mala každá z nich absolvovať minimálne zmeranie tlaku krvi, dôkladný rozhovor s lekárom o ich zdravotnom stave a rodinnej anamnéze, vyšetrenie prsníkov, vylúčenie tehotenstva a vyšetrenie genitálií, vrátane steru z krčka maternice. (6) (29) Avšak niektoré z vymenovaných vyšetrení neuviedla ani polovica respondentiek. Otázne je, či im tie vyšetrenia robené vôbec neboli, alebo boli, no nevedia o tom, že boli súčasťou povinnej prehliadky. Pravidelné kontroly u gynekológa sa často u jednotlivých pacientok líšia vzhľadom na individuálny zdravotný stav a prípadné ďalšie komorbidity. Podľa odporúčaného postupu pre predpisovanie CC by však minimálne raz ročne mal byť každej užívateľke zmeraný tlak krvi. (29) Túto možnosť však neoznačila ani polovica respondentiek. Je opäť možné, že im lekár pri prehliadke tlak merala a oni nevedia, že je to jej povinnou súčasťou, alebo v tom horšom prípade im tlak meraný ani nie je. Aj v tomto prípade by farmaceut mohol nevedomosť užívateľiek pozitívne ovplyvniť, ak by sa pri expedícii LP HAK pacientky spýtal, či jej gynekológ pri prehliadke merala tlak krvi a informoval ju, že práve pravidelné monitorovanie krvného tlaku patrí medzi jej odporúčanú súčasť.

V otázke zameranej na informovanosť respondentiek o NÚ spojených s užívaním ich HAK boli uvedené len NÚ popísané v teoretickej časti, z ktorých niektoré sú aj vedecky podložené, u niektorých sa však výsledky štúdií a názory odborníkov líšia. Medzi potvrdené NÚ patria bolesti hlavy, zmeny nálad, precitlivosť prsníkov, kožné prejavy, opuchy, nepravidelná menštruácia, CMP a tromboembólia. (3) (8) (13) (28) Niektoré NÚ sa uvádzajú len v prípade konkrétnych aplikačných foriem HAK. Nevoľnosť a zvracanie sa spájajú s perorálnou formou CC (13) (16), kožné



alergické reakcie sa vyskytujú prevažne u transdermálnej formy HAK. (40) (67) K menej očakávaným NÚ patrí zvýšenie hmotnosti a tlaku krvi, ktoré je u LP s nízkymi dávkami estrogénovej zložky len minimálne, a vplyv na libido je diskutabilný. (3) (13) Práve zriedkavé NÚ boli respondentkami označované najčastejšie. Väčšina zdrojov uvádza, že u užívateľiek CC je riziko nového výskytu karcinómu prsníka nízke, aj u žien s pozitívnou rodinnou anamnézou a s BRCA1/2 mutáciami, a to aj napriek tomu, že prebiehajúci karcinóm prsníka ako hormón dependentný nádor patrí medzi absolútne kontraindikácie CC. (3) (6) (28) (65) (66) Taktiež riziko výtoky, infekčných a zápalových ochorení nebolo v súvislosti s užívaním dnešných nízkodávkových prípravkov CC preukázané. (3) (13) (74) Neplodnosť ako následok užívania HAK taktiež nebola dokázaná, oneskorenie nástupu plodnosti po jej vysadení však môže negatívne ovplyvniť vek nad 35 rokov hlavne u žien, ktoré ešte nerodili. (37) Respondentky najčastejšie odpovedali, že ich HAK môže spôsobiť nárast hmotnosti, zmeny nálad a bolesti hlavy, nasledované tromboembóliou. Nárast hmotnosti bol najčastejším uvádzaným aj v brazílskej štúdii (98), kde ho zvolilo až 72,0 % respondentov a tiež v štúdii s respondentkami z univerzity v Ontariu (99), kde tento NÚ zvolilo až 92,0 % respondentiek. V druhej z menovaných štúdií boli však odlišné sociodemografické údaje, keďže sa jednalo o študentky na univerzite. Čo sa týka odlišností výsledkov v porovnaní našej a brazílskej štúdie, brazílske užívateľky HAK boli viac informované o NÚ, ako napríklad nepriaznivý vplyv HAK na kožu a opuchy, zníženie libida naopak označovali menej často. Respondentky z univerzity v Ontariu častejšie označili diskutabilné či nepravdivé NÚ spojené s HAK: nárast tlaku krvi (až 70,0 % respondentiek) a rakovinu prsníka. Takmer 12 % respondentiek uviedlo, že nevedia, aké NÚ môžu byť spojené s užívaním ich HAK, a to aj napriek tomu, že ako jeden z najčastejších zdrojov na získavanie informácií o HAK uviedla väčšina z nich PI, v ktorej sú všetky NÚ uvedené. Je však možné, že o niektorých NÚ lekár užívateľky ani neinformoval, pretože ich nechcel zbytočne strašiť a niektoré NÚ môžu sami odznieť po niekoľkých mesiacoch užívania. Informované by však pacientky mali byť o možnom riziku CMP a tromboembólie, obzvlášť pokiaľ sa u nich vyskytnú aj ďalšie rizikové faktory pre tieto ochorenia.

Do otázky, ktorej účelom bolo zistiť, či užívateľky HAK poznajú stavy, u ktorých by užívanie HAK mohlo spôsobiť komplikácie, boli zahrnuté aj dve nepravdivé

možnosti, a to krčové žily a rakovina vaječníkov, aby sa respondentky pri odpovedaní viac zamysleli. Ostatné z vymenovaných stavov boli buď kontraindikáciami HAK alebo aspoň predstavovali podnet na ďalšie vyšetrenia, ktoré by mali predpísaniu HAK predchádzať, ako je popísané v teoretickej časti tejto práce. Je potrebné uvedomiť si, že niektoré z uvedených stavov predstavujú riziko najmä v kombinácii viacerých z nich. Napríklad fajčenie je absolútne kontraindikované len u žien nad 35 rokov pri viac než 15 cigaretách za deň. Takisto kompenzovaná hypertenzia, migréna bez aury u žien mladších než 35 rokov či diabetes mellitus bez komplikácií nie sú samy o sebe absolútnou kontraindikáciou pre CC, ako ani všetky ochorenia srdca či pečene. HAK nemusí spôsobiť komplikácie u užívateľiek s vysokým cholesterolom, avšak v takom prípade je na mieste vykonať ďalšie vyšetrenia a vylúčiť ochorenia, u ktorých sa zvýšený cholesterol vyskytuje a mohli by byť pre užívanie HAK rizikové. (29) Ako potenciálne kontraindikácie uviedli respondentky v nadpolovičnom počte len fajčenie a ochorenia pečene, čo je neuspokojivé rovnako ako fakt, že tretie najčastejšie uvádzané boli krčové žily, ktoré ani kontraindikáciou nie sú. Až štvrtina respondentiek zvolila možnosť „Neviem“, a to aj napriek tomu, že všetky z nich uviedli, že informácie o HAK čerpajú aspoň z jedného odborného zdroja (gynekológ, PI, webové stránky lekární a výrobcov HAK, lekárnik či zdravotnícky časopis). Aj v tomto prípade by sa mohol v rámci minimalizácie rizík HAK uplatniť lekárnik, či už počas dispenzačnej činnosti alebo špecifickejšie pri konzultačnej činnosti s využitím odporúčaných postupov. (6)

Zaujímalí sme sa aj o užívateľky, ktoré sú zároveň fajčiarky, pretože fajčenie môže zvýšiť riziko vzniku tromboembólie, obzvlášť spolu so súčasným užívaním CC. (3) Z celkového počtu respondentiek až štvrtina uviedla, že sú fajčiarky a len tieto respondentky odpovedali na ďalšie otázky zamerané na fajčenie a obavy z tromboembólie. Dve respondentky mali užívanie CC absolútne kontraindikované, napriek tomu ju však užívali. Rozhodne neuspokojivé je to, že lekár uvedeným pacientkam ďalej tento druh HAK predpisuje v prípade, že o danom stave vie. Relatívne kontraindikovanú CC mala ďalšia respondentka, ktorá mala 39 rokov a denne fajčila 5 cigariet. Taktiež uviedla, že sa už s fajčením pokúšala prestať, avšak neúspešne. Takýchto respondentiek bolo celkovo 6, čo tvorí takmer polovicu z fajčiarok užívajúcich CC. V takomto prípade je vhodné fajčiarky užívajúce CC

informovať o možnostiach poradenstva pri odvykaní od fajčenia, ktoré poskytujú aj mnoho lekární. Zlepšiť situáciu s užívateľkami CC, ktoré zároveň fajčia, by mohli všetci lekárnici, keby pri výdaji LP počas dispenzačného minima upozornili hlavne pacientky vo veku 35 rokov a viac, prečo je fajčenie úplne nevhodné. Jednak to zvýši informovanosť pacientok a jednak to môže slúžiť ako podnet pre rozhodnutie užívateľky s fajčením prestať. Takmer štvrtina fajčiarok tiež uviedla, že ich lekár nevie o tom, že sú fajčiarky. Otázne je, či túto skutočnosť lekárovi úmyselne zatajili, alebo sa ich na to lekár pri odbere osobnej anamnézy nespýtal. U fajčiarok užívajúcich HAK nás zaujímalo, či majú obavy z tromboembólie. Viac než polovica respondentiek uviedla, že ich nemá, čo je dosť prekvapujúce, keďže tromboembólia je život ohrozujúci stav. Dve respondentky označili možnosť „Neviem“, čo môže znamenať, že neboli poučené o vplyve fajčenia a CC na vznik tromboembólie. Zaujímavé je aj to, že dve respondentky z troch, ktoré uviedli, že obavy z tromboembólie majú, sa ani nepokúšali prestať fajčiť. Pacientky, ktoré sa tromboembólie obávajú, by mali využiť možnosť odborného poradenstva pri odvykaní od fajčenia, pretože v prípade jeho úspešnosti by mohli byť týchto obáv zbavené.

Posledná časť dotazníka bola venovaná informovanosti a postojom voči niektorým mýtom a tvrdeniam týkajúcich sa HAK. Výsledky boli porovnané s výsledkami ďalších štúdií, ktoré boli na túto tému realizované, aj keď sa v niektorých prípadoch líšili sociodemografickými údajmi respondentiek.

Ako prvé bolo tvrdenie, že HAK zaručí pri správnom používaní až 100% ochranu pred neplánovaným tehotenstvom. Avšak ani správne používanie nezaručí až 100% antikoncepčný účinok, aj keď u niektorých foriem HAK je ochrana pred neplánovaným otehotnením veľmi vysoká, s hodnotami Pearloveho indexu približujúcimi sa hodnotám ženskej sterilizácie. (8) (6) Aj napriek tomu väčšina respondentiek zaujala k tomuto tvrdeniu súhlasný postoj, a len 39,2 % vedelo, že HAK nezaručí úplnú ochranu pred neželaným otehotnením. Dôležité je pacientky o tejto skutočnosti informovať a zdôrazniť, že riziko zlyhania antikoncepcie sa znižuje so správnym užívaním, o ktorom by mala byť poučená aj lekárom, aj lekárnikom. Výsledky boli porovnané s názormi študentov posledného ročníka FaF v ČR a SR. Aj medzi študentmi prevládal súhlasný názor, že HAK je

najspolahlivejšou antikoncepciou metódou. Nie všetci študenti boli užívateľmi HAK, čo mohlo skresliť výsledky, avšak práve kvôli tomu, že v budúcnosti bude ich úlohou takéto informácie užívateľkám v rámci svojho pôsobenia v lekárni poskytovať, dala by sa u nich očakávať vyššia informovanosť o miere ochrany, ktorú je HAK schopná zabezpečiť. A to bez ohľadu na to, či oni sami túto antikoncepciu metódu používajú alebo v minulosti používali.

Druhé tvrdenie bolo sústredené na užívanie HAK počas dojčenia. Do dotazníka bolo zaradené preto, lebo to bola jedna z najčastejších otázok žien na diskusných fórach. Pre dojčiace matky je kontraindikovaná len kombinovaná HAK, gestagénová sa užívať môže. (6) Až 36,0 % respondentiek nevedelo, či je počas dojčenia bezpečné užívať HAK. Správne informovaných respondentiek bolo najmenej. Taká nízka miera informovanosti by mohla byť zapríčinená aj tým, že väčšina respondentiek v tomto šetrení ešte nikdy nebola tehotná a teda ani nedojčila, a tým pádom možno necítila potrebu informovať sa o takejto možnosti. Na druhej strane však zo 14 žien, ktoré boli už aspoň raz tehotné, len 2 vedeli, že aj počas dojčenia je možné užívať HAK. Otázne je, či sa o takú možnosť vôbec zaujímali.

HAK sa používa aj v terapii akné, najmä u ťažkých a veľmi ťažkých foriem, prípadne u strednej formy po zlyhaní predošlej liečby. Neodporúča sa však u všetkých typov akné a veľmi dôležitá je voľba LP s obsahom antiandrogénneho progestínu, najčastejšie cyproterón acetátu. (100) (101) Správne by teda s tvrdením, že HAK predstavuje najvhodnejší prostriedok liečby akné, respondentky nemali súhlasiť. Nesúhlasný postoj voči tomuto tvrdeniu však zaujala len menej než polovica respondentiek. Informovanosť je teda opäť nízka, aj keď by mohla byť následkom toho, že akné nemusí postihovať každú ženu a teda nie všetky užívateľky HAK sa zaujímajú o terapiu akné a o to, či je HAK najvhodnejším prostriedkom, ako ho liečiť. Čo sa však týka respondentiek, ktoré uviedli, že HAK užívajú kvôli akné, ani tam nebola informovanosť predpokladaná 100 %, pretože 3 respondentky vyjadrili k tvrdeniu súhlasný postoj a 2 respondentky nevedeli odpovedať. Nesúhlasný postoj zaujalo len zvyšných 6 respondentiek.

Jedným z častých mýtov a nesprávnych informácií, ktoré v súvislosti s HAK kolujú, je aj tvrdenie, že HAK chráni užívateľky pred sexuálne prenosnými ochoreniami. Odpovede užívateľiek z lekárne z Prahy voči tomuto tvrdeniu boli opäť porovnané s odpoveďami študentov FaF. Informovanosť študentov v tomto prípade bola vyššia, keďže dohromady 96,2 % študentov vyjadrilo nesúhlasný postoj v porovnaní s 90,0 % užívateľiek z lekárne. Trochu neuspokojivý je však fakt, že až 9 študentov, ktorí sú budúcimi lekárnikmi a ich úlohou bude aj poskytovať informácie o rizikách liečby, na toto tvrdenie nevedelo odpovedať a 4 študenti s týmto mylným tvrdením dokonca súhlasili. Pri podaní nesprávnych informácií týkajúcich sa tejto problematiky by totiž mohli byť následky pre užívateľky až život ohrozujúce. Pozitívnejšie pôsobí porovnanie týchto výsledkov so študentmi lekárskej fakulty vo Vojvodine v Srbsku (102), kde s tvrdením nesúhlasilo len 93,3 % respondentov, čo sa blíži skôr informovanosti užívateľiek z lekárne, z ktorých väčšina nemala zdravotnícke vzdelanie.

V spojení s témou HAK koluje aj ďalšie mylné tvrdenie, že jedným z následkov jej užívania je neplodnosť. Toto tvrdenie nepodporujú ani štúdie, ako už bolo spomínané. Výsledky boli tiež porovnané s výsledkami študentov FaF, študentov lekárskej fakulty v Srbsku (102) a s výsledkami užívateľiek HAK vo veku 14–20 rokov z Izraela (103). Zatiaľ čo s týmto tvrdením správne nesúhlasilo 38,0 % našich respondentiek, u študentov FaF to bolo len 15,7 % respondentov, 34,1 % izraelských tínedžerov a najlepšie informovaní boli srbskí študenti medicíny, kde nesúhlasne odpovedalo až 70,0 % respondentov. Veľmi negatívne a prekvapujúco pôsobí fakt, že študenti slovenských a českých farmaceutických fakúlt sú o skutočnosti, že HAK nespôsobuje neplodnosť, mylne informovaní až v takej vysokej miere. Predpokladali by sme, že informovanosť bude vysoká, obzvlášť v porovnaní s užívateľkami nezdravotníckeho vzdelania. Porovnateľné výsledky boli aj napriek rozdielnemu vekovému zastúpeniu respondentov získané v našom šetrení a v izraelskej štúdií.

Posledné tvrdenie sa týkalo vplyvu HAK na mieru sexuálneho pôžitku u jej užívateľiek. Názory našich respondentiek boli taktiež porovnané s názormi študentov FaF a výsledky sa opäť rozchádzajú. Zatiaľ čo prevažná časť užívateľiek HAK z Prahy súhlasí s tvrdením, že užívanie HAK vedie k väčšiemu pôžitku

v sexuálnom vzťahu, u študentov bol súhlasný postoj najmenej zastúpený. Môže to byť čiastočne spôsobené tým, že nie všetci študenti HAK užívali a teda nemôžu subjektívne vyjadriť svoj postoj k tomuto tvrdeniu. Najväčší vplyv na sexuálnu túžbu majú práve osobné charakteristiky, psychosociálne, psychosomatické a kultúrne faktory. (13) (71) Taktiež užívateľky môžu mať pocit, že vďaka vysoko spoľahlivému antikoncepčnému účinku sa nemusia toľko obávať otehotnenia, ako by sa ho obávali pri použití menej spoľahlivej alebo žiadnej antikoncepčnej metódy, čo môže ich pocity v sexuálnom živote pozitívne ovplyvniť.

Výsledky tejto štúdie však nie je možné generalizovať kvôli jej limitom. Prvým je nízky počet respondentiek, ktorý mohol byť spôsobený umiestnením lekárne, v ktorej zber dotazníkov prebiehal. Lekáreň sa nachádzala v centre Prahy, pričom v blízkosti nebola žiadna gynekologická ambulancia, ktorá by zvýšila počet pacientok s receptami na HAK. Rovnako metóda, ktorou bol vykonaný zber dát nebola najvhodnejšia, pretože respondentky dotazníky vyplňali samy, najčastejšie doma, a teda nie vždy boli otázky vyplnené úplne a správnym spôsobom, čo značne komplikovalo ich následné vyhodnotenie. Taktiež sa preto znížila návratnosť vydaných dotazníkov. Z toho vyplýva, že do budúcnosti by dotazníkové šetrenie prebiehajúce formou priameho rozhovoru mohlo byť vhodnejšie.

## Záver

---

Pomocou vykonaného dotazníkového šetrenia bola zistená miera informovanosti a postoje užívateľiek HAK v konkrétnom regióne. O niektorých rizikách sú užívateľky v pomerne veľkej miere informované, napríklad o tom, že HAK neposkytuje ochranu pred sexuálne prenosnými ochoreniami vedelo viac než 90 % respondentiek. Ich celkové znalosti o rizikách HAK a gynekologických prehliadkach sú však nedostačujúce a to aj napriek tomu, že väčšina užívateľiek uviedla, že informácie o HAK čerpajú najčastejšie z odborných zdrojov. Postoje užívateľiek voči vybraným tvrdeniam týkajúcich sa HAK sa odlišujú na základe ich subjektívnych pocitov, znalostí a skúseností.

Dostatočná informovanosť užívateľiek HAK je jedným z najdôležitejších prostriedkov maximalizácie účinku a minimalizácie rizík spojených s jej užívaním.

Výsledky tejto práce môžu slúžiť ako podklad pre ďalšie štúdie. Avšak nakoľko sú limitované nízkym počtom respondentiek, na ich potvrdenie je potrebné vykonať v tejto problematike ďalší výskum.

Diplomová práca bola prezentovaná v apríli 2017 na XXV. študentskej vedeckej konferencii Farmaceutickej fakulty Univerzity Karlovej v Hradci Králové, kde jej bola udelená cena Českej farmaceutickej spoločnosti Českej lekárskej spoločnosti Jana Evangelisty Purkyně za študentskú vedeckú činnosť v odbore farmácia.

## Zoznam grafov

---

Graf 1: Forma antikoncepcie, ktorú respondentky v čase šetrenia užívali.....	56
Graf 2: Hormonálna antikoncepcia v čase dojčenia.....	64
Graf 3: Hormonálna antikoncepcia v terapii akné.....	64
Graf 4: Miera spoľahlivosti hormonálnej antikoncepcie – užívateľky .....	65
Graf 5: Miera spoľahlivosti hormonálnej antikoncepcie – študenti .....	65
Graf 6: Hormonálna antikoncepcia a sexuálne prenosné ochorenia – užívateľky...	66
Graf 7: Hormonálna antikoncepcia a sexuálne prenosné ochorenia – študenti .....	66
Graf 8: Hormonálna antikoncepcia a riziko neplodnosti – užívateľky .....	67
Graf 9: Hormonálna antikoncepcia a riziko neplodnosti – študenti.....	67
Graf 10: Vplyv hormonálnej antikoncepcie na sexuálny pôžitok – užívateľky .....	68
Graf 11: Vplyv hormonálnej antikoncepcie na sexuálny pôžitok – študenti.....	68



## Zoznam obrázkov

---

Obrázok 1: Perorálna kombinovaná antikoncepcia podľa cyklicity a zloženia .....	22
Obrázok 2: Miesta aplikácie antikoncepčnej náplasti.....	24
Obrázok 3: Umiestnenie vaginálneho krúžku .....	26
Obrázok 4: Plazmatické hladiny etinylestradiolu u rôznych foriem antikoncepcie	27
Obrázok 5: V maternici zavedený systém s levonorgestrelom .....	46

## Zoznam tabuliek

---

Tabuľka 1: Prehľad vybraných antikoncepčných metód a ich spoľahlivosti .....	11
Tabuľka 2: Klasifikácia progestínov z chemického hľadiska .....	15
Tabuľka 3: Prehľad priaznivých účinkov kombinovanej antikoncepcie .....	17
Tabuľka 4: Dostupné prípravky perorálnej kombinovanej antikoncepcie s fixnou kombináciou hormónov .....	23
Tabuľka 5: Dostupné viacfázické prípravky kombinovanej antikoncepcie .....	24
Tabuľka 6: Prehľad vrodených koagulopatií.....	30
Tabuľka 7: Možné príčiny nepravidelného krvácania .....	37
Tabuľka 8: Dostupné prípravky perorálnej gestagénovej antikoncepcie.....	44
Tabuľka 9: Ochorenia, u ktorých sa používajú vnútromaternicové systémy s progestínom .....	47
Tabuľka 10: Dostupné vnútromaternicové systémy s levonorgestrelom .....	48
Tabuľka 11: Prehľad relatívnych kontraindikácií gestagénovej antikoncepcie.....	48
Tabuľka 12: Vybrané sociodemografické údaje respondentiek.....	54
Tabuľka 13: Dôvody užívania HAK .....	57
Tabuľka 14: Osoba, ktorá stála za rozhodnutím začať s užívaním HAK.....	57
Tabuľka 15: Zdroje informácií o HAK .....	58
Tabuľka 16: Zmena HAK .....	59
Tabuľka 17: Vyšetrenia, ktoré sú súčasťou prehliadok u gynekológa .....	60
Tabuľka 18: NÚ, ktorých výskyt môže byť spojený s užívaním danej formy HAK..	61
Tabuľka 19: Stav, z ktorých niektoré sú kontraindikáciou pre užívanie HAK.....	62
Tabuľka 20: Fajčenie a súčasné užívanie HAK.....	63

## Skratky

---

ACPR – activated C protein resistency

CC – kombinovaná hormonálna antikoncepcia

CMP – cievna mozgová príhoda

ČR – Česká republika

EE – etinylestradiol

FaF – farmaceutická fakulta

FSH – folikuly stimulujúci hormón

HAK – hormonálna antikoncepcia

HRT – hormonálna substitučná liečba

ICHS – ischemická choroba srdca

LH – luteinizačný hormón

LNG – levonorgestrel

LP – liečivý prípravok

NÚ – nežiaduce účinky

PI – príbalová informácia

RR – relatívne riziko

SHBG – sex hormone binding globulin

SPC – súhrn údajov o prípravku

SR – Slovenská republika

TECH – tromboembolická choroba

## Citovaná literatúra

---

1. **United Nations; Department of Economic and Social Affairs; Population Division.** Trends In Contraceptive Use Worldwide 2015. New York: United Nations, 2015. ISBN 978-92-1-057775-5.
2. **Čepický, P.** Historie antikoncepcie. *Moderní babičtví* [online]. 2004, 2(3), 1-3 [cit. 2016-04-23]. Dostupné z: <http://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2004-3/?pdf=149>.
3. **Fait, T.** *Antikoncepcie: [průvodce ošetřujícího lékaře]*. 2. vyd. Praha: Maxdorf, c2012, 126 s. Farmakoterapie pro praxi. ISBN 978-80-7345-285-8.
4. **Lattáková, M.** Hormonálna antikoncepcia v plánovanom rodičovstve – možnosti použitia, súvisiace riziká a benefity. *Via practica*. 2008, 5 (4/5): 192–194.
5. **Trussel, J.** Understanding contraceptive failure. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2009, 23(2), 199-209.
6. **Ládová, K., Malý, J. a Hendrychová, T.** Doporučený postup: hormonální antikoncepcie. *Doporučené postupy České lékařnické komory II pro konzultační činnost v lékárnách: 2014*. Praha: Pro Českou lékařnickou komoru vydal Solen, s.r.o., 2014, 243 s. ISBN 978-80-7471-062-9.
7. **Rosenberg, M.I. a Waugh, M.I. S.** Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999, 180(2), 276-279.
8. **Barták, A.** *Antikoncepcie: druhy, hormony, když všechno selže*. Praha: Grada, 2006, 130 s. ISBN 80-247-1351-9.
9. **Kořenek, A.** Moderní trendy v hormonální kontracepci. *Praktická gynekologie*. 2004, 3(1), 26-28.
10. **Holt, V. L., Cushing-Haugen, K. L. a Daling, J. R.** Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstetrics & Gynecology*. s.l. : Wolters Kluwer Health, 2002, 99(5 Pt 1), 820-827.
11. **Lüllmann, H., Mohr, K. a Hein, L.** *Barevný atlas farmakologie*. Vyd. 4., české. Ilustroval Wirth, J., přeložil Wenke, M. Praha: Grada, 2012, 366 s. ISBN 978-80-247-3908-3.

12. **Rang, H. P.** Rang & Dale's pharmacology. 8th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, c2016, 792 s. ISBN 978-0-7020-5362-7.
13. **Čepický, P.** *Úvod do antikoncepcie pro lékaře negynekology.* Praha: Levret, 2002, 92 s. ISBN 80-903183-0-4.
14. **Kliment, M. a Cupaník, V.** Súčasný pohľad na formy a možnosti antikoncepcie. *Via practica.* 2011, 8(1), 36–39.
15. **Čepický, P.** Hormonální antikoncepcie. *Remedia.* 2004, 14, 259–266.
16. **Fanta, M.** Kombinovaná hormonální antikoncepcie. *Postgraduální medicína* [online]. Praha: Mladá fronta, 2009, (4) [cit. 2017-04-21]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/kombinovana-hormonalni-antikoncepcie-418762> [cit. 2016-04-18].
17. **Anonymous.** Novinky v hormonální antikoncepci. *Farmakoterapeutické informace.* Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2011, 8(9), 1-3.
18. **Visser, M. a Cielingh Bennink, H.J.T.** Clinical applications for estetrol. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2009, 114(1-2), 85-89.
19. **Duijkers, I.J.M.** Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care.* 2015, 20(6), 476–489.
20. **Sitruk-Ware, R.** Reprint of Pharmacological profile of progestins. *Maturitas.* 2008, 61(1-2), 151-157.
21. **Schindler, A. E.** Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003, 46(1), 7-16.
22. MV-AISLP pro Windows, verzia 2016.4.
23. **Koliba, P.** Rizika a přínos hormonální antikoncepcie. *Interní medicína pro praxi.* 2007, 9(11), 520–524.
24. **Davtyan, C.** Four Generations of Progestins in Oral Contraceptives. *Proceedings of UCLA Healthcare.* 2012, 16, 1–3.

25. **Collins, D.C.** Sex hormone receptor binding, progestin selectivity, and the new oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1994, 170(5 Pt 2), 1508-1513.
26. **Vlček, J., Vytršísalová, M. a kolektiv.** *Klinická farmacie II*. Praha: Grada, 2014, 368 s. ISBN 978-80-247-4532-9.
27. **Sitruk-Ware, R.** Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2004, 47(4), 277-283.
28. **Cibula, D.** *Základy gynekologické endokrinologie*. Praha: Grada, 2002, 344 s. ISBN 80-247-0236-3.
29. **Unzeitig, V.** Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. *Česká gynekologie*. Praha: ČLS JEP, 2012. 6. ISSN 1805-4455.
30. **De Leo, V., La Marca, A. a Petraglia, F.** Insulin-Lowering Agents in the Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2003, 24(5), 633-667.
31. **Casper, R. F.** Patient information: Premenstrual syndrome (PMS) and premenstrual dysphoric disorder (PMDD) (Beyond the Basics) [online]. [cit. 2016-04-22]. Dostupné z: <http://www.uptodate.com/contents/premenstrual-syndrome-pms-and-premenstrual-dysphoric-disorder-pmdd-beyond-the-basics>.
32. **Havrilesky, L. J.** Oral Contraceptive Pills as Primary Prevention for Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2013, 122(1), 139-147.
33. **Weiderpass, E.** Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes & Control*. 1999, 10(4), 277-284.
34. **Levi, F.** Oral contraceptives and the risk of endometrial cancer. *Cancer Causes & Control*. 1991, 2(2), 99-103.
35. **Deijen, J.B. a Kornaat, H.** The influence of type of information, somatization, and locus of control on attitude, knowledge, and compliance with respect to the triphasic oral contraceptive Tri-Minulet®. *Contraception*. 1997, 56(1), 31-41.
36. **Presl, J.** *Kontracepce*. Praha: Galén, 1993, 147 s. ISBN 80-85824-01-9.
37. **Barnett, C.** Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results

from the INAS-SCORE study. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2016, 22(1), 17-23.

38. **Wiegartz, I. a Thaler, Ch. J.** Hormonal Contraception — What Kind, When, and for Whom? *Deutsches Ärzteblatt international*. 2011, 108(28–29), 495–506.

39. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. [cit. 2016-04-22]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.

40. SPC Evra. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. [cit. 2016-04-21]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.

41. SPC Lisvy. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. [cit. 2016-04-21]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.

42. **Fendrich, Z., Štaud, F. a Pávek, P.** Transdermální náplasti - nová metoda kombinované hormonální kontracepcie. *Remedia*. 2003, 5 (13), 339-342.

43. Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2001: Ortho Evra® (norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system) [online]. [cit. 2016.06.26]. Dostupné z: [http://www.janssen.com/us/sites/www\\_janssen\\_com\\_usa/files/products-documents/ortho\\_evra\\_pi\\_039836-150904.pdf](http://www.janssen.com/us/sites/www_janssen_com_usa/files/products-documents/ortho_evra_pi_039836-150904.pdf).

44. **Burkman, R. T.** Transdermal hormonal contraception: benefits and risks. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007, 197(2), 134.e1-134.e6.

45. **Abrams, L. S.** Pharmacokinetic overview of Ortho Evra™/Evra™. *Fertility and Sterility*. 2002, 77, 3-12.

46. **Zacur, H. A.** Integrated summary of Ortho Evra™/Evra™ contraceptive patch adhesion in varied climates and conditions. *Fertility and Sterility*. 2002, 77, 32-35.

47. **Audet, M-C.** Evaluation of Contraceptive Efficacy and Cycle Control of a Transdermal Contraceptive Patch vs an Oral Contraceptive: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001, 285(18), 2347.

48. **Anonymous.** Evra - a patch on oral contraception? *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2003, 41(12), 89-91.

49. Healthwise Staff; Primary Medical Reviewer: Sarah Marshall, MD - Family Medicine; Specialist Medical Reviewer: Femi Olatunbosun, MB, FRCSC - Obstetrics and Gynecology [online]. [cit. 27. 02. 2017]. Dostupné z:

[https://myhealth.alberta.ca/Health/\\_layouts/15/healthwise/media/medical/hw/h9991285\\_001.jpg](https://myhealth.alberta.ca/Health/_layouts/15/healthwise/media/medical/hw/h9991285_001.jpg).

50. **Novák, A.** The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing®: an international study of user acceptability. *Contraception*. 2003, 67(3), 187-194.

51. **Roumen, F.J.M.E.** Review of the combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing®. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008, 4(2), 441-451.

52. **van de Heuvel, M.W.** Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005, 72(3), 168-174.

53. **Čepický, P. a Líbalová, Z.** Jak si vybrat přípravek kombinované hormonální antikoncepce. *Moderní babičtví* [online]. 2008, 6(16), 1-11 [cit. 2016-04-23]. Dostupné z: <https://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2008-16/?pdf=8>.

54. **Dulíček, P., Kalousek, I. a Malý, J.** Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc - jak je to ve skutečnosti. *Interní medicína pro praxi*. 2002, 4(8), 6-9.

55. **Lidegaard, Ø.** Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009, 339:b2890.

56. **Jick, H.** Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ*. 2000, 321(7270), 1190-1195.

57. **Hirmerová, J.** Akutní žilní trombóza 2014: současný stav prevence, diagnostiky a léčby: Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP 2014 [online]. [cit. 2017-03-30]. Dostupné z: [http://www.angiology.cz/Angiology/media/content/Zilni\\_tromboza\\_doporuceni.pdf](http://www.angiology.cz/Angiology/media/content/Zilni_tromboza_doporuceni.pdf).

58. **Seidlová, D.** *Kontracepce pro praxi: [průvodce metodami zábrany otěhotnění]*. Praha: Maxdorf, 1997, 148 s. ISBN 80-85800-39-x.

59. **Mikulík, R.** Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s mozkovým infarktem. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2006, 69(102), 320-325.



60. **Lima, A.C.M.A.C.C.** Nursing diagnoses in patients with cerebral vascular accident: an integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2016, 69(4), 785-792.
61. **Wang, Q., Würtz, P. a Auro, K.** Effects of hormonal contraception on systemic metabolism: cross-sectional and longitudinal evidence. *International Journal of Epidemiology*. 2016, 45(5), 1445-1457.
62. **Marešová, P.** *Moderní postupy v gynekologii a porodnictví*. Praha: Mladá fronta, 2014, 368 s. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-3153-0.
63. **Karen, I. a Filipovský, J.** *Arteriální hypertenze: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře : [novelizace 2014]* [online]. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, 2014 [cit. 2017-02-27]. ISBN 978-80-86998-7. Dostupné z: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-AH-2014.pdf>.
64. **Oelkers, W.** Drospirenone, a progestogen with antiminerlocorticoid properties: a short review. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004, 217(1-2), 255-261.
65. **Freund, R., Kelsberg, G. a Safranek, S.** Do oral contraceptives put women with a family history of breast cancer at increased risk? *The Journal of Family Practice*. 2014, 63(9), 540-549.
66. **Hrušková, H.** Hormonální antikoncepce – novinky, přínosy, rizika, nové preparáty. *Interní medicína pro praxi*. 2009, 11(12), 569-572.
67. **Sibai, B.M.** A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra™/Evra™). *Fertility and Sterility*. 2002, 77(2), 19-2.
68. **Oinonen, K.A. a Mazmanian, D.** To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *Journal of Affective Disorders*. 2002, 70(3), 229-240.
69. **Poromaa, I.S. a Segebladh, B.** Adverse mood symptoms with oral contraceptives. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2012, 91(4), 420-427.

70. **Wagner, M-S. a Black, A.** The Combined Contraceptive Vaginal Ring: an Update. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. 2016, 5(1), 1-12.
71. **Pastor, Z., Holla, K. a Chmel, R.** The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2012, 18(1), 27-43.
72. **Cerel-Suhl, S.L. a Yeager, B.F.** Update on Oral Contraceptive Pills. *American Family Physician*. 1999, 60(7), 2073-2084.
73. **Lopez, L.** Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, (4), CD003552.
74. **Unzeitig, V.** Antikoncepce a sexuálně přenosná onemocnění. *Interní medicína pro praxi*. 2002, 4(8), 14-17.
75. **Niedermayerová, I.** Migréna a hormonální kontracepce. *Neurologie pro praxi*. 2010, 11(2), 104-106.
76. **Martin, V.T. a Behbehani, M.** Ovarian Hormones and Migraine Headache: Understanding Mechanisms and Pathogenesis-Part 2. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006, 46(3), 365-386.
77. **Loder, E.W., Buse, D.C. a Golub, J.R.** Headache and Combination Estrogen-Progestin Oral Contraceptives: Integrating Evidence, Guidelines, and Clinical Practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005, 45(3), 224-231.
78. **Rob, L., Martan, A. a Citterbart, K. et al.** *Gynekologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2008, 319 s. ISBN 978-80-7262-501-7.
79. **Nižňanská, Z.** Súčasnú možnosti antikoncepcie. *Via practica*. 2005, 2(7-8), 290-293.
80. **Barr, N.G.** Managing Adverse Effects of Hormonal Contraceptives. *American Family Physician*. 2010, 82(12), 1499-1506.
81. SPC Sayana. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. [cit. 2017-03-19]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
82. SPC Depo-Provera. Databáze léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. [cit. 2017-03-22]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.

83. **Martiníková, S.** Ukončení dovozu Implanonu [online]. Gynstart. [cit. 2017-03-22]. Dostupné z: [https://www.gynstart.cz/messages.php?sid=561&confirm\\_rules=1](https://www.gynstart.cz/messages.php?sid=561&confirm_rules=1).
84. Implanon NXT. *Summary of Product Characteristics last updated on medicines.ie: 24/11/2016* [online]. Medicines.ie. [cit. 2017-03-22]. Dostupné z: <http://www.medicines.ie/medicine/14810/SPC/Implanon>.
85. **Hatcher, R.A.** *Contraceptive technology*. 19th rev. ed. New York, N.Y.: Ardent Media, c2007. ISBN 978-1-59708-001-9.
86. **Mansour, D.** The effects of Implanon® on menstrual bleeding patterns. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2009, 13(1), 13-28.
87. **Brache, V., Faundes, A. a Alvarez, F.** Risk-benefit effects of implantable contraceptives in women. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2005, 2(3), 321-332.
88. **Hidalgo, M.M.** Ovarian cysts in users of Implanon® and Jadelle® subdermal contraceptive implants. *Contraception*. 2006, 73(5), 532-536.
89. **Darney, P.** Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertility and Sterility*. 2009, 91(5), 1646-1653.
90. **Křepelka, P.** Nitroděložní systém s levonorgestrelom - víc než kontracepce. *Postgraduální medicína*. 2008, 9(8), 825.
91. eMimino.cz - těhotenství, děti [online]. [cit. 2016-07-18]. Dostupné z: <http://www.emimino.cz/>.
92. Modrý koník [online]. [cit. 2016-07-18]. Dostupné z: <https://www.modrykonik.cz/>.
93. **Pavlíková, V.** *Postoje k liečbe a znalosti o hormonálnej antikoncepcii u študentov posledného ročníka farmácie*. Katedra sociálna a klinická farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové, 2017, 78 s. Diplomová práca.
94. Sample Size Calculator by Raosoft, Inc. [online]. [cit. 2017-04-01]. Dostupné z: <http://www.raosoft.com/samplesize.html>.
95. **Hooper, D.** Attitudes, Awareness, Compliance and Preferences among Hormonal Contraception Users. *Clinical Drug Investigation*. 2010, 30(11), 749-763.

96. **Hořejší, J.** Poruchy menstruačného cyklu u dospievajúcich dievčiek a jejich liečba. *Pediatric pro praxi*. 2009, 10(6), 370–372.
97. **Tiihonen, M.** Information sources used by women in Finland who use hormonal contraceptives. *Pharmacy World & Science*. 2010, 32(1), 66-72.
98. **Machado, R.B.** Women's knowledge of health effects of oral contraceptives in five Brazilian cities. *Contraception*. 2012, 86(6), 698-703.
99. **Bryden, P.J. a Fletcher, P.** Knowledge of the risks and benefits associated with oral contraception in a university-aged sample of users and non-users. *Contraception*. 2001, 63(4), 223-227.
100. **Nevoralová, Z.** Nové prístupy v liečbe akné. *Pediatric pro praxi*. 2013, 14(6), 352–356.
101. **Bienová, M. a Kučerová, R.** Acne vulgaris – osvedčené postupy i novinky ve farmakologickej liečbe. *Dermatologie pro praxi*. 2007, 2, 55–58.
102. **Mijatovic, V.** Hormonal contraception: Habits and awareness female students of the University of Novi Sad, Vojvodina, Serbia. *Medicinski pregled*. 2014, 67(9-10), 290-296.
103. **Hamani, Y.** Misconceptions about oral contraception pills among adolescents and physicians. *Human Reproduction*. 2007, 22(12), 3078-3083.