

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA

V HRADCI KRÁLOVÉ

katedra farmakologie a toxikologie

SOUČASNÉ MOŽNOSTI ANTIKONCEPCE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.
Vypracovala: Martina Stibůrková

Hradec Králové, 2007

Děkuji PharmDr. Marii Vopršalové, CSc. za volnost při zpracování tématu a za trpělivost a pomoc při konzultacích. Dále děkuji MUDr. Pavlovi Čepickému za ochotné odpovědi a možnost konzultace.

| | |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| SEZNAM ZKRATEK | 4 |
| ÚVOD..... | 6 |
| TEORETICKÝ ÚVOD DO KONTRACEPCE | 8 |
| HISTORIE KONTRACEPCE..... | 10 |
| HORMONÁLNÍ KONTRACEPCE U ŽEN | 12 |
| KOMBINOVANÁ KONTRACEPCE | 12 |
| <i>KOMBINOVANÁ ORÁLNÍ KONTRACEPCE.....</i> | <i>12</i> |
| <i>TRANSDERMÁLNÍ KOMBINOVANÁ KONTRACEPCE</i> | <i>39</i> |
| <i>DEPOTNÍ KOMBINOVANÁ KONTRACEPCE.....</i> | <i>42</i> |
| GESTAGENNÍ KONTRACEPCE..... | 42 |
| <i>PROGESTINOVÁ ORÁLNÍ KONTRACEPTIVA.....</i> | <i>42</i> |
| <i>INJEKČNÍ FORMA KONTRACEPCE.....</i> | <i>47</i> |
| <i>IMPLANTAČNÍ KONTRACEPCE.....</i> | <i>51</i> |
| <i>BIODEGRADOVATELNÉ SYSTÉMY PRO APLIKACI PROGESTINŮ.....</i> | <i>53</i> |
| NEHORMONÁLNÍ KONTRACEPCE U ŽEN | 54 |
| BARIEROVÁ ANTIKONCEPCE | 54 |
| <i>CERVIKÁLNÍ PESAR.....</i> | <i>54</i> |
| <i>VAGINÁLNÍ PESAR (DIAFRAGMA)</i> | <i>55</i> |
| <i>FEMIDON</i> | <i>56</i> |
| CHEMICKÁ ANTIKONCEPCE | 57 |
| <i>SPERMICIDY.....</i> | <i>57</i> |
| <i>VAGINÁLNÍ HOUBA.....</i> | <i>58</i> |
| NITRODĚLOŽNÍ TĚLÍSKO | 59 |
| ŽENSKÁ CHIRURGICKÁ STERILIZACE | 65 |
| PŘIROZENÉ METODY KONTRACEPCE | 68 |
| KLASICKÉ METODY POUŽÍVAJÍCÍ URČOVÁNÍ OVULACE..... | 69 |
| <i>KALENDÁŘOVÁ METODA PODLE OGINA A KNAUSE</i> | <i>69</i> |
| <i>MĚŘENÍ BAZÁLNÍ TEPLoty.....</i> | <i>70</i> |
| <i>HLENOVÁ METODA</i> | <i>71</i> |
| <i>CERVIKÁLNÍ METODA.....</i> | <i>72</i> |
| <i>SYMPTOTERMÁLNÍ METODA (INDEXOVÁ)</i> | <i>72</i> |
| <i>KRYSTALIZACE SLIN</i> | <i>72</i> |
| <i>STANOVENÍ LH.....</i> | <i>73</i> |
| BIZARNÍ METODY..... | 73 |
| <i>LUNÁRNÍ METODA.....</i> | <i>73</i> |
| <i>LUNACEPČNÍ METODA</i> | <i>73</i> |
| <i>BIOENERGETICKÁ KONTRACEPCE – TZV. METODA SENZIBILA</i> | <i>74</i> |
| <i>HYPNOTICKÁ METODA</i> | <i>74</i> |
| KOJENÍ JAKO KONTRACEPCE | 74 |
| VAGINÁLNÍ PESAR JAKO NOSIČ KONTRACEPČNÍCH STEROIDŮ | 75 |
| MUŽSKÁ KONTRACEPCE | 76 |
| <i>COITUS INTERRUPTUS.....</i> | <i>76</i> |
| <i>KONDOM.....</i> | <i>77</i> |
| <i>MUŽSKÁ CHIRURGICKÁ STERILIZACE.....</i> | <i>78</i> |
| <i>HORMONÁLNÍ KONTRACEPCE MUŽŮ.....</i> | <i>79</i> |
| <i>DALŠÍ MOŽNOSTI MUŽSKÉ KONTRACEPCE.....</i> | <i>79</i> |
| TABLETY PRO OBĚ POHLAVÍ – „UNISEX TABLETY“ | 81 |
| IMUNOLOGICKÁ KONTRACEPCE | 81 |
| POSTKOITÁLNÍ KONTRACEPCE..... | 82 |
| ZÁVĚR | 87 |
| SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY | 88 |

SEZNAM ZKRATEK

| | |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------|
| ACE | Angiotenzin konvertující enzym |
| AIM | Akutní infarkt myokardu |
| ATB | Antibiotikum |
| COC | Kombinovaná orální kontracepce (Combined oral contraception) |
| CMP | Cévní mozková příhoda |
| CPA | Cyproteron acetát |
| DM | Diabetes mellitus |
| DMPA | Depotní medroxyprogesteron acetát |
| DNG | Dienogest |
| DRSP | Drospirenon |
| DSG | Desogestrel |
| EE | Ethinylestradiol |
| FSH | Folikulostimulační hormon |
| GIT | Gastrointestinální trakt |
| GnRH | Gonadotropin-releasing hormone (gonadoliberin) |
| GSD | Gestoden |
| hCG | Lidský (humánní) choriový gonadotropin |
| HDL | Lipoproteid s vysokou hustotou (High density lipoprotein cholesterol) |
| HIV | Virus lidské imunodeficiencie (Human immunodeficiency virus) |
| HŽT | Hluboká žilní trombóza |
| IM | Infarkt myokardu |
| IUD | Nitroděložní tělísko (Intrauterine Device) |
| KVS | Kardiovaskulární systém |
| LDL | Lipoprotein s nízkou hustotou (Low density lipoprotein cholesterol) |

| | |
|----------------|-------------------------------------------------------------------|
| LH | Luteinizační hormon |
| LNG | Levonorgestrel |
| LNG-IUS | Nitroděložní systém s levonorgestrem |
| LYN | Lynestrenol |
| N | Norelgestromin |
| NGM | Norgestimat |
| NES | Norethisteron |
| PMS | Premenstruační syndrom |
| POP | Tableta obsahující pouze progestin (Progestin only pill) |
| RR | Relativní riziko |
| SHBG | Globulin vázající sexuální hormony (Sex hormone binding globulin) |
| TBG | Globulin vázající tyroxin (Thyroxin binding globulin) |

ÚVOD

Homo sapiens se svou vědomou potřebou regulace plodnosti výrazně odlišuje od všech ostatních živočišných druhů. Množství ostatních živočichů na Zemi je regulováno tzv. negativní zpětnou vazbou, která zamezuje přemnožení jednoho druhu na úkor jiného. Člověk se svojí činností této regulace částečně vymyká, i když ne zcela.

Je nutné si uvědomit, že na začátku našeho letopočtu žilo na naší planetě asi 250 miliónů lidí, hranici první miliardy dosáhlo lidstvo až v polovině 19. století, ale v roce 1930 už žilo na Zemi kolem 2 miliard lidí a na přelomu milénia byl překročen počet 6 miliard. Hranici 10 miliard lidstvo docílí asi v roce 2050.

Omezený prostor a neustále se zvyšující počet lidí charakteru populační exploze vedl k vyslovení katastrofické teorie, že geometricky rostoucímu počtu obyvatel nebudou stačit potravní zdroje, které rostou jen řadou aritmetickou.

Rostoucí světová populace patří dnes dle OSN mezi tzv. globální problémy. Proto je jedním z hlavních programů WHO program na podporu rozšiřování znalostí o možnostech plánovaného rodičovství, který má zmírnit hrozbu přelidnění, jež v současné době postihuje hlavně nejchudší země třetího světa.

Otázky spolehlivé kontracepce se však netýkají jen přelidněných a hladovějících rozvojových zemí, ale požadavky na spolehlivou kontracepci s minimem negativních a převahou pozitivních vedlejších efektů se ozývají stále více i z rozvinutých zemí v Evropě a Americe, kde s rostoucím socioekonomickým statusem žen se odsouvá mateřská role až do vyšších věkových skupin – do období po ukončení vzdělání a zahájení úspěšné profesní kariéry, kdy nechtěné těhotenství může znamenat značný problém.

Jistě nespornou výhodou používání antikoncepce je, že mnohým ženám ušetří bolestné rozhodování mezi porodem nechtěného dítěte a interrupcí.

Pro obyvatelé České republiky v této souvislosti zní jistě příjemně zpráva, že za posledních několik málo let klesl počet umělých přerušení těhotenství o více než 50 %, současně ovšem několikanásobně stoupl počet antikoncepčních uživatelů.

Plánované rodičovství je ve všech civilizovaných zemích světa považováno za základní lidské právo. Nebylo sice původně zahrnuto do Všeobecné deklarace lidských práv v roce 1948, o dvacet let později však byla tato situace napravena a Mezinárodní konference OSN o lidských právech, konaná v Teheránu 1968 se k tomu vyjadřuje zcela jednoznačně: „Rodiče mají základní lidské právo svobodně a zodpovědně rozhodovat o počtu svých dětí a o časovém odstupu mezi nimi“. Toto právo bylo pak ještě potvrzeno a rozšířeno na 1. Světové populační konferenci, konané v Bukurešti v roce 1974. Bukurešťské prohlášení bylo schváleno 136 státy, mezi nimiž nechyběla ani naše republika. Všechny další populační konference OSN (1984 Mexico City a 1994 Káhira) pak toto základní právo potvrdily a mnoho zemí světa je včlenilo do své ústavy. Česká republika bohužel ve své Listině základních práv a svobod právo na plánované rodičovství postrádá.

Motivace a rozhodnutí ženy je základním předpokladem k užívání antikoncepce. Určitá ambivalence při tomto rozhodování se může objevit. Na vědomé úrovni je hlavním důvodem pro antikoncepci strach z těhotenství, hlavním důvodem proti je obava z nežádoucích účinků, ve většině případů však jen předpokládaných a reálně neexistujících (např. obava ze vzniku varixů při užívání kombinované hormonální antikoncepce, obava z nárůstu hmotnosti aj.). V našich poměrech málo časté jsou ideologické nebo etické důvody proti užívání antikoncepce. Když už se objeví, ovlivňují spíše rozhodnutí o výběru konkrétní antikoncepční metody. Rozhodování ženy ovšem

ovlivňují i nevědomé mechanismy. Zde působí proti antikoncepci např. ambivalentní postoj k těhotenství (což opět může mít mnoho různých psychodynamických mechanismů), fatalismus, kancerofobie, farmakofobie, v neposlední řadě různé nevědomé konflikty ve vztahu k sexu a antikoncepci jako takové atd.

Významou roli v rozhodování o antikoncepci má okolí ženy. Zdaleka na prvním místě je to její lékař - pokud sám má nevyjasněné postoje k reprodukci a k antikoncepci, případně nedisponuje-li dostatečným rozsahem znalostí, může sehrát velmi negativní roli. Méně důležitý je vliv hromadných sdělovacích prostředků. Role manžela, dříve zdůrazňovaná, zřejmě ustupuje.

Cílem této diplomové práce bylo zjistit možnosti antikoncepce. Jednak metody, které jsou běžně dostupné, ale i takové, které jsou ve vývoji popř. dostupné v zahraničí. Důraz je kladen na mechanismy působení, příznivé a nežádoucí účinky, pro jaké ženy jsou jaké metody vhodné, nebo kterým by se měly vyhnout.

TEORETICKÝ ÚVOD DO KONTRACEPCE

Kontracepce neboli antikoncepce, je metoda, pod kterou se rozumějí všechny způsoby, které umožňují dvěma heterosexuálním jedincům pohlavní styk tak, aby nedošlo ke koncepci (oplození). Reverzibilní kontracepce je definována jako dočasná zábrana nechtěného těhotenství. Zahrnuje celou řadu metod, s výjimkou sterilizace, která je chápána jako trvalá zábrana fertility.

V širším slova smyslu znamená kontracepce negativní zásah do biologického řetězce vzniku nového jedince a zahrnuje metody bránící nechtěnému těhotenství, čímž umožňuje partnerům svobodně rozhodovat o době narození a počtu svých potomků.

Kontracepce může zasahovat na celé řadě etází ve fertilizačním procesu – od blokady tvorby oocytů a spermií, přes zábranu nidace oplozeného oocytu až po přerušení embryonálního vývoje.

Kontracepce znamená nejen problém časový a zdravotní, ale dotýká se velmi těsně i kritérií morálky, etiky a náboženství.

Z globálního hlediska je kontracepce nezbytným prostředkem k řešení populační exploze, která hrozí přelidněním naší planety [5].

Rozdělení kontracepčních metod

A. Mužská kontracepce

- a. přerušovaná soulož
- b. sterilizace
- c. kondom

B. Ženská kontracepce

1) přirozené – metody neplodných dnů

2) nehormonální

- a. bariérová metoda - vaginální pesar, cervikální klobouček, femidon
- b. chemická metoda - spermicidní prostředky, vaginální houba (můžeme ji zařadit i mezi bariérovou metodu)
- c. nitroděložní tělísko neobsahující hormon

3) hormonální metody

I. kombinovaná kontracepce

- a. orální
- b. transdermální

II. progestinová kontracepce

- a. orální – minipilulky
- b. depotní injekce
- c. podkožní implantát
- d. nitroděložní tělísko s obsahem progestinu

Požadavky na ideální kontracepci [5]

- 100 % účinnost
- 100 % bezpečnost
- 100 % reverzibilitnost účinků
- nezávislost na pohlavním styku
- jednoduchá, nebolestivá procedura

- levná, technologicky nenáročná výroba
- snadná dostupnost a snadná distribuce
- nezávislost na lékaři
- akceptovatelnost pro všechny kultury a náboženství
- žádné negativní vedlejší účinky a maximum pozitivních účinků

Spolehlivost antikoncepčních metod se udává **Pearlovým indexem**, což je počet těhotenství na 100 žen během roční expozice. Pearlův index se dá počítat různými statistickými cestami, podle toho se mírně liší i jeho hodnoty. Jiného čísla dosáhneme při prostém sečtení gravidit za rok, jiný je výsledek, když sledujeme kumulativní počet selhání v každé době sledovaného intervalu (obvykle 12 měsíců) - v této "**life table**" technice odpovídá Pearlovu indexu tzv. hrubá míra selhání, zatímco čistá míra selhání zahrnuje nejen těhotenství, ale i ukončení antikoncepce z jiných důvodů. Hodnota Pearlova indexu u většiny antikoncepčních metod klesá s délkou užívání metody (nikoli lineárně, pokles je nejvyšší v prvním roce). Je nutno rozlišit Pearlův index při teoreticky bezchybném užívání, Pearlův index v praxi motivované ženy s dobrou compliance a Pearlův index v běžné populaci. Rozdíl mezi "selháním metody" a "selháním uživatelky" může být i desetinásobný, jak je tomu u periodické abstinence. Hodnotu Pearlova indexu pochopitelně ovlivňuje přirozená plodnost ženy (klesá např. s věkem), plodnost partnera a počet pohlavních styků, případně i skutečné vyloučení jiných antikoncepčních prostředků (např. přerušovaná soulož, sexuální abstinence v nejpłodnějších dnech uprostřed cyklu atd.), používaných "pro jistotu" současně [18].

Antikoncepce v ČR

Zastoupení jednotlivých antikoncepčních metod v populaci českých žen ve věku 15-45 let (leden 2002) [18].

| | |
|-----------------------------------------|--------|
| Perorální hormonální antikoncepce | 28,2 % |
| Prezervativ | 14,6 % |
| Nitroděložní tělísko | 8,8% |
| Coitus interruptus | 7,5% |
| Periodická abstinence | 1,7% |
| Depotní injekce a podkožní implantáty | 1,6% |
| Postkoitální antikoncepce | 1,3% |
| Vaginální chemické bariérové metody | 0,4% |
| Jiné metody | 3,6% |
| Žádná antikoncepce | 12,9 % |
| Sexuálně neaktivní | 11,5 % |
| Sterilní | 4,2% |
| Těhotné, kojící, usilující o otěhotnění | 3,7% |

HISTORIE KONTRACEPCE

Snaha oddělit pohlavní život od plození dětí je stará jako lidstvo samo. V každém pojednání o historii plánovaného rodičovství se uvádí legendární biblický Ónan, který „kdykoliv vcházel k ženě, vypouštěl semeno na zem, aby nezplodil potomka“. Už tady vznikala potřeba zabránit nechtěnému otěhotnění.

Průkopníci plánovaného rodičovství to mívali těžké, protože postoj tehdejších oficiálních autorit k těmto aktivitám nebyl zrovna vstřícný. Není divu – společnost potřebovala pracovní síly a vládcí vojáky. Vysokou porodnost vyvažovala stejně vysoká úmrtnost a populační exploze tehdy nikomu nedělala vrásky. Před antikoncepčními praktikami se spíše varovalo. Ještě v roce 1878 tvrdil Dr. Routh ve svém projevu před Britskou lékařskou společností, že „sexuální fradulence“ (jak byla antikoncepce nazývána), zejména pak používání kondomu, působí řadu vážných chorob, jako je rakovina, poruchy srdeční činnosti, úpadek duševních schopností, ztráta paměti a nakonec všeobecný nervový rozpad s šílenstvím, vedoucím k sebevraždě. V tomto duchu pohlížejí na antikoncepci mnozí lidé i dnes, ačkoliv se často zaštiťují argumenty, které na pohled vypadají velmi vědecky.

Biblický hrdina je tedy legendárním vynálezcem kupodivu nikoliv onanie, ale nejprostší antikoncepční metody, zvané přerušovaná soulož. Ať už existoval, nebo ne, první rozhodně nebyl.

Již staří Egyptané doporučovali řadu metod, které měly zabránit početí. Tzv. Petriho papyrus, sepsaný v Egyptě kolem roku 1850 př. n. l., doporučuje zavést před souloží do pochvy pastu vyrobenou z krokodýlího trusu (popř. s medem), jiné prameny uvádí trus sloní, popřípadě volskou žluč, stromovou smůlu nebo zelí. Staří arabští učenci zase doporučovali vzít pravé varle vlka, obalit je bavlnou nasáknutou olivovým olejem a tento antikoncepční čípek zavádět před pohlavním stykem do pochvy. Ve starověké Číně mělo ochranu před početím ženy na plných 5 let zajistit spolknutí 24 živých pulců chycených v předjaří. Ve 13 století profesor pařížské univerzity, filozof Albert, zvaný později Veliký, považoval za spolehlivější polykání živých včel. V Japonsku i v Číně si ženy přikládaly na děložní čípek kousek hedvábného papíru nebo používaly naolejované bambusové výhonky. Francouzky namáčely před večeří do sklenice s vínem smotek látky, který si pak po večeří zaváděly do pochvy. Namátkou bychom mohli ještě jmenovat různé minerály, ocet, mýdlo, chinin, pastu z fíků, drcená granátová jablka, rozdrcené špičky akácií, kakaové máslo, citrónovou šťávu nebo rtuť. Egyptanky si prováděly vaginální výplachy a vykuřování, k těmto účelům měly speciální nástroje. Účinek výplachů zvyšovaly různé látky, jako česnek, mýdlo, pepř, fenykl, terpentýn, duběnky. Jakkoliv takové metody vypadají velmi bizarně, mohou mít racionální jádro, neboť v řadě těchto substancí jsou někdy obsaženy látky usmrcující spermie [1, 25]. Byly to počátky metod usmrcujících spermie a metod, které se staly předchůdcem ženské barierové antikoncepce.

Vývoj moderních barierových metod začíná v roce 1838, kdy F. Wilde zavedl používání vaginálního kloboučku. Na základě voskového otisku děložního čípku byl zhotoven pro ženu gumový klobouček „na míru“. Jméno objevitele je dnes pozapomenuto a objev diafragmy se obecně přičítá holandskému lékaři Mensingovi, což byl velký popularizátor antikoncepce. Mezi barierovou, čistě mechanickou antikoncepcí bychom mohli zahrnout i pás cudnosti, který nejenže bránil otěhotnění, ale i pohlavnímu styku.

Předchůdci prezervativu jsou známi už z antických bájí. Kdy krétský král Mínos si na penis navlékal kozí měchýř, aby ochránil svou milenkou Pásifaé. Náhrobní desky ve starém Egyptě znázorňují muže, který má na penisu navlečen jakýsi plátěný obal. Tyto

obaly byly krásně barevné, proto není zcela jasné, k jakému účelu sloužily. Mohlo se jednat o módní doplněk, který měl zvýšit mužskou přitažlivost. Také je možno, že v roce 1350 před Kristem mohl být tento prostředek použit nejen ke zvýšení atraktivity, ale i jako nějaké sexuální dráždidlo ke zvýšení pocitového doprovodu na sliznici penisu i pochvy.

Návleky na mužský úd se používaly od středověku, vyráběly se plátěné nebo ze zvířecích slepých střev či rybího měchýře a používal se opakovaně. Nesloužil ani tak jako ochrana proti početí, ale spíše jako hygienický prostředek.

Název kondom je odvozen od jména anglického lékaře Contona z doby Karla II., který tyto návleky zavedl jako ochranu proti přijíci. Někdy se uvádí, že dotyčný lékař se jmenoval přímo Condom, jinde je zase jeho existence zpochybňována a označení kondom je připisováno latinskému slovu „condus“ (v přeneseném významu slova rezervoár). Až v 18. století se začal používat i jako ochrana před nežádoucí graviditou.

Skutečný kondom se pak narodil až v roce 1564, kdy italský anatom Gabriel Fallopius přišel s nápadem navléknout na penis jakési pouzdro zhotovené ze lněného plátna napuštěného olejem, do něhož se přidával ještě zvláštní roztok proti infekci. Po tomto slavném anatomovi se dodnes odborně označuje vejcovod – tuba Fallopii. Nový věk kondomů začal v roce 1939, když Ch. Goodyear objevil vulkanizaci kaučuku.

Slavná průkopnice antikoncepčního hnutí Mary Stopesová ovšem ve dvacátých letech prezervativy příliš nepropagovala. Ve své knize kondomy odsoudila a napsala o nich, že jsou „pro normální, zdravé pohlavní spojení mezi mužem a ženou jak z citových, tak i tělesných důvodů zcela nepřijatelné. Jejich užívání vždy vyvolává představu pohlavních chorob, nějakého nebezpečí, které se vyskytuje jen při zcela zvláštních příležitostech“. V té době panovalo přesvědčení, že pro ženu je styk s mužským semenem něčím vyloženě prospěšným. Z toho pak pramenil názor, že každý prostředek, který toto spojení neumožňuje nebo prostup mužského ejakulátu zamezí, musí být nutně škodlivý [1, 2, 3, 5, 24, 25, 26].

Historie nitroděložních tělísek je také velice dlouhá. Již staří Řekové zaváděli stříbrné kroužky. Lidé v arabských zemích vkládali velbloudicím do dělohy malé obléžky, aby zabránili březosti a porodu při cestách pouští. Tato myšlenka se ujala, a tak se začaly zkoušet všechny druhy materiálů – dřevo, sklo, slonovina, dokonce i platina zdobená diamanty. Některé z těchto prostředků spíše sloužily k nezákonnému vyvolání potratů než pro antikoncepci.

První z modernějších typů těchto tělísek byl navržen v roce 1909 jedním z německých lékařů a byl vyroben z prstence ze střeva bource morušového. K většímu rozšíření IUD přispěl až německý gynekolog Gräfenberg ve 30. letech, k původnímu přirozenému prstenci přidal stříbrný drát, čímž vznikla tzv. Grafenbergova spirála. Avšak časté zánětlivé komplikace (které souvisely, ani ne tak s vlastní metodou, jako s nesterilním zaváděním a s výběrem pacientek) způsobily, že metoda byla opuštěná a pak i odsouzena. Podílelo se na tom i to, že v této době nebyla ještě známa antibiotika a každý zánět ohrožoval ženu nejen na zdraví, ale i na životě.

Moderní historie nitroděložního tělíska začala znovu od nuly zhruba před 40. lety. První generace byla plastická (méně často kovová), chemicky inertní. Pak se objevila druhá generace tělísek, která obsahovala biologicky aktivní látky. Nejčastěji to byla měď, méně hormon žlutého tělíska. To jednak zvyšuje účinnost a do jisté míry chrání před invazí bakterií [2, 26].

Historie hormonální antikoncepce sahá do počátku 20. století. První, kdo formuloval teoretické úvahy o použití pohlavních hormonů k inhibici ovulace, byl Ludwig Haberlandt, profesor fyziologie na univerzitě v Innsbrucku. Izolace ovariálních hormonů se podařila na konci 20. a počátku 30. let dvacátého století. Bylo zjištěno, že

podané experimentálnímu zvířeti, vyvolají neplodnost. Estron byl izolován v roce 1929, progesteron pak v roce 1934 a roku 1938 byl syntetizován ethinylestradiol. Progesteron byl nejdříve syntetizován z kořenů liliovité rostliny Trillium, jako přírodní zdroje sapogeninu, který slouží jako prekurzor k výrobě progesteronu, byly užívány mexické jamy a kořeny rostliny Dioscorea mexicana.

První pokusy na lidech byly uskutečněny v roce 1956 G. Pincusem, J. Rockem a E. R. Wrayem v Portoriku, v důsledku populační exploze po druhé světové válce, která vytvořila velký tlak na výzkum a vývoj spolehlivé antikoncepce. Pokusy prokázaly nejenom vysokou kontracepční účinnost hormonů, ale též nežádoucí vedlejší účinky, které potom vedly ke snižování dávek steroidů .

Ze začátku byly progestiny díky nedokonalé technologii kontaminovány asi 1 % mestranolu, který stačil pro inhibici ovulace. Při snaze o purifikaci progestinů však nastalo krvácení z průniku, a proto bylo rozhodnuto ponechat estrogeny pro kontrolu cyklu. Tak byly stanoveny principy kombinované kontracepce.

Na základě zkušeností byl v roce 1960 uveden v USA na trh první jednofázový kombinovaný preparát pod názvem Enovid, jehož denní dávka obsahovala 0,150 mg mestranolu a 9,85 mg norethynodrelu. Z dnešního pohledu obsahovala příliš mnoho hormonů (dávka estrogenu v 1 tabletě stačí dnešní uživatelce na 5 dní, progestinu dokonce na 20 dní). V Evropě byl v roce 1961 uveden na trh Anovlar firmy Schering, který obsahoval 50 mg EE a 4 mg norethisteron-acetátu. První československý preparát Antigest, firmy Spofa, s obsahem 0,1 mg mestranolu a 5 mg methenmadinon-acetátu, byl dostupný od roku 1965 [1, 5].

HORMONÁLNÍ KONTRACEPCE U ŽEN

Základní dělení hormonální kontracepce je do dvou skupin:

- kombinovaná (estrogen – gestagenní) kontracepce
- gestagenní kontracepce

KOMBINOVANÁ KONTRACEPCE

KOMBINOVANÁ ORÁLNÍ KONTRACEPCE

MECHANISMUS ÚČINKU

Základním mechanismem účinku kombinované hormonální antikoncepce je blokáda ovulace, které je dosaženo cestou negativní zpětné vazby estrogenů na nucleus arcuatus (v hypotalamu) a hypofýzu. Výsledkem je útlum sekrece gonadoliberinu a adenohipofyzárních gonadotropinů (LH a FSH) s následným útlumem růstu ovariálních folikulů a tvorby žlutého tělíska. Koncentrace FSH a LH v plazmě je při užívání těchto kontraceptiv velmi nízká, bez typického zvýšení uprostřed jednotlivých cyklů. Také koncentrace estradiolu a progesteronu v plazmě je při užívání COC po celou dobu cyklu nízká. Na blokádu ovulace působí EE a příslušný progestin synergicky, takže se obě složky v inhibici ovulace potencují. K inhibici ovulace stačí i velmi nízké dávky ethinylestradiolu 15 – 20 µg v kombinaci s progestinem. V těchto nízkodávkových

COC je dávka obou hormonů volena tak, aby odpovídala nejméně dvojnásobku minimální inhibiční dávky na ovulaci.

Progestinová složka navíc alteruje transportní funkci tub, modifikuje strukturu endometria, které je méně připraveno k nidaci. Má také vliv na uspořádání makromolekul mukopolysacharidů cervikálního hlenu, mění jeho vlastnosti, zvyšuje viskozitu a hlen se tak stává těžko prostupným pro spermie.

Mechanismus účinku kombinovaných orálních kontraceptiv je charakterizován tzv. anovulačními cykly, při kterých vlivem hormonů dochází k mírnější proliferaci a sekreční fázi, čímž se pseudomenstruační, nebo-li spádové krvácení, po vysazení hormonů stává méně intenzivním [3, 5, 22, 23].

KONSTRUKCE KOMBINOVANÝCH ORÁLNÍCH TABLET

Iniciální konstrukcí kombinovaných orálních kontraceptiv byly preparáty sekvenční. Tyto preparáty se snažily velmi zjednodušeně imitovat hormonální poměry v průběhu ovulačního cyklu. Sekvenční preparáty I. generace měly jen týden trvající období, kdy byl progestin přidáván v závěru třítýdenní aplikace estrogenu. Jeho inhibiční účinek na ovulaci se tak nemohl uplatnit a sloužil především k indukci pravidelné pseudomenstruace. Prodloužení přídatné aplikace progestinu na zhruba polovinu třítýdenního podávání estrogenu u sekvenčních preparátů II. generace především snižovalo estrogenem podmíněné nežádoucí vedlejší účinky. Teprve u tzv. normofázických sekvenčních přípravků, kdy byl podáván samotný estrogen jen první týden, se mohl výrazněji uplatnit také inhibiční efekt progestinu na ovulaci. Prodlužující se podávání progestinu zvýrazňuje jeho účinek na endometrium.

Toto poměrně krátké vývojové období bylo záhy opuštěno ve prospěch kombinovaných preparátů následujících typů:

Monofázické preparáty

Jednofázové přípravky jsou klasickou formou perorální kontracepce. Denní dávky estrogenu a progestinu se po celou dobu (21 – 24 dní) nemění.

Bifázické preparáty

Dvoufázové preparáty, kdy dávky estrogenu jsou konstantní a dávka progestinu je v první fázi nižší než ve fázi druhé, se snažily napodobit hladiny steroidů v normálním menstruačním cyklu, ale od těchto formulí se postupně ustoupilo.

Trifázické preparáty

Třístupňové přípravky byly další snahou o redukci dávek obou steroidů. Hladina estrogenu je buď konstantní nebo se zvyšuje ve druhé fázi (pro zaručení inhibice ovulace a zvýšení hostility cervikálního hlenu) a ve třetí fázi opět klesá, aby se dosáhlo maximálního snížení celkové dávky steroidů. Hladina progestinu se buď postupně ve třech fázích zvyšuje nebo je zvýšena jen ve druhém týdnu cyklu.

Endometrium prochází účinkem třístupňového přípravku cyklickými změnami. V první fázi se střídá přechod krátké proliferace do časné sekrece, ve druhé fázi získá endometrium sekrece dosahující typu 21. – 22. dne normálního cyklu. V závěru aplikace endometrium odpovídá 23. – 24. dni cyklu s málo vyznačenými

predeciduálními změnami. Při prolongovaném podávání i třífázové preparáty vedou k hypoplazii endometria. Ve srovnání s jednofázovými preparáty můžeme pozorovat lepší růst a vývoj spirálních arterií, a proto i efekt vyvolané pseudomenstruace je lepší než u ostatních preparátů a výskyt oligomenorey či amenorey je u třífázových preparátů ojedinělý.

Dokladem dominantní estrogenicity třístupňového preparátu in vivo je výrazné zvýšení hladin plazmatického SHBG a dale i menší výskyt krvácení z průniku.

Estrogenní dominance může však mít za následek vyšší výskyt nežádoucích vedlejších účinků, jako je napětí v prsou, nervozita a sklon k retenci tekutin. Hormonální tablety blokují ovulaci, nemusí proto žena trpět potížemi ze strany PMS, trifázické tablety však imitují přirozený menstruační cyklus, a mohou tak vyvolávat příznaky podobné PMS. V posledním týdnu se při jejich užívání objevuje citlivost prsů, zvýšená plynatost, deprese i bolesti hlavy. Tyto příznaky může vyřešit přechod na monofázické tablety. V době svého uvedení na trh byly třífázové preparáty doporučovány ženám s rizikovými faktory (kouření, vyšší věkové kategorie), dnes jsou používány spíše u žen, které si stěžují na amenoreu u monofázických preparátů nebo v případě, že jsou žádoucí účinky estrogenní dominance přípravku (ženy s mastnými vlasy, poruchami sexuální apetence, suchostí pochvy) [4, 5, 26]

Kombifázický režim

Tento režim je alternativou dvoufázové konstrukce. U těchto preparátů se v průběhu cyklu mění podávání estrogenu i progestinu. Nízká dávka progestinu se ve druhé fázi zvyšuje, zatímco počáteční dávka estrogenu se ve druhé fázi snižuje. Toto schéma umožňuje dokonalejší regulaci menstruačního cyklu ve srovnání s jednofázovými orálními kontraceptivy při zachování stejně vysoké kontracepční schopnosti. V první fázi cyklu díky podávání estrogenu systémem „step-up – step-down“, je preparát estrogen dominantní, ve druhé fázi pak gestagenně dominantní [4, 5, 26].

U přípravků s kombifázickou konstrukcí byl demonstrován nižší výskyt nepravidelného krvácení a větší pravidelnost pseudomenstruačního krvácení ve srovnání s přípravky monofázovými či třífázovými [28].

ROZDĚLENÍ PREPARÁTŮ PODLE DÁVKY ESTROGENU [28]

- ✓ přípravky s vysokým dávkováním tj. 40 – 50 µg/den
- ✓ přípravky s nízkým dávkováním tj. 30 – 37,5 µg/den
- ✓ přípravky s velmi nízkým dávkováním tj. 15 – 20 µg/den
(přípravky s obsahem 15 µg EE jsou rovněž označovány jako přípravky s extrémně nízkou dávkou estrogenu) [23]

ZPŮSOB UŽÍVÁNÍ

V souladu se stanoviskem Mezinárodní federace pro plánované rodičovství je obecnou zásadou volit kontraceptivum s nejnižší dávkou obou steroidů. Kontracepční účinnost těchto nízkodávkových přípravků není změněna. V některých případech se může objevit děložní krvácení nebo špinění z pronikání. Není-li jen přechodné a nevymizí-li během několika cyklů, doporučuje se přejít na přípravek fázový či

přípravek s vyšší dávkou progestinu nebo potom i s vyšší dávkou obou steroidů.

Tablety se začínají užívat první den menstruačního cyklu. Zahájit lze i během 2. - 5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních sedmi dnů bariérovou metodu kontracepce. Po 21 ev. 22 dnech následuje buď týdenní přestávka ev. šestidenní, nebo se užívají neaktivní tablety (placebo - aby se eliminovaly možné chyby v užívání). Nejnovější přípravky COC s extrémně nízkou dávkou estrogenu se užívají 24 dnů, čímž se zkracuje sedmidenní pauza v užívání, ve které dochází k pseudomenstruaci, na čtyři dny. Užívá se jedna tableta denně, jedno kdy v průběhu dne, ale měla by se užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Po vysazení preparátu začne v posledním týdnu menstruačního cyklu, obvykle v průběhu dvou až tří dnů, pseudomenstruační krvácení. První tableta dalšího balení se bere vždy za 7 dní bez ohledu na to, zda krvácení skončilo či ještě pokračuje.

Bylo prokázáno, že se v „pill-free“ týdnu objevuje folikulární vývoj, který může zvýšit šanci náhodné ovulace, pokud žena opomene vzít tablety na konci nebo na začátku nového cyklu. Proto u velmi nízkodávkových preparátů s obsahem EE pod 20 µg je prodlouženo podávání tablet na 24 dnů a období bez tablet či s placebem je zkráceno na 4 dny.

Riziko náhodné ovulace je možno eliminovat i pomocí kontinuálního schématu, kdy je ženám doporučeno užívat tablety devět týdnů bez přestávky s následující týdenní pauzou. Toto užívání je rozšířeno hlavně ve Francii, ale ostatní ženy i lékaři dávají přednost klasickému schématu [4, 3, 5].

Pokud během užívání COC dojde k těhotenství, další užívání by mělo být ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná orální kontraceptiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných orálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v časném těhotenství.

Užívání COC po potratu v prvním trimestru může žena zahájit okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření. Po porodu, pokud žena nekojí, je možno zahájit užívání tablet mezi 21. až 28. dnem, protože během postpartálního období lze počítat s obecně zvýšeným rizikem tromboembolických komplikací. Pokud se zahájí užívání později, je třeba doporučit použití bariérové metody kontracepce po dobu prvních sedmi dnů užívání tablet. První ovulaci po porodu lze očekávat okolo 28. dne. Pokud žena kojí, je zapotřebí počítat s tím, že malá množství steroidních hormonů byla identifikována v mléce kojících matek. COC mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání kombinovaných orálních kontraceptiv obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka, ale neexistuje důkaz negativního vlivu na zdraví dítěte [17, 28].

Přechod z jednoho druhu kombinovaných tablet na druhý je možný, po obvyklé sedmidenní pauze. Ať už se jedná o přechod slabších tablet na tablety silnější či ze silnějších tablet na tablety slabší, kde se speciálně doporučovalo vynechat sedmidenní pauzu nebo ji zachovat, avšak první týden použít přídatnou antikoncepci. Toto přídatné opatření však není nutné neboť normální spolehlivost je zachována. Pauza se spíše nedoporučuje, protože při přechodu z tablet s vyšším dávkováním na tablety s nižším dávkováním je vysoká pravděpodobnost, že se objeví krvácení z průniku. Stěží lze také mluvit o "silnějších" a "slabších" tabletách. Nejvýše snad o tabletách s vyšším (obvykle tzv. nízkým) a s nižším (obvykle s tzv. velmi nízkým) dávkováním [30].

Postup při vynechání tablet

Pokud se užití tablety opozdí o méně než 12 hodin, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o více než 12 hodin, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími základními pravidly:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet

V souladu s těmito pravidly lze poskytnout následující doporučení:

1. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících sedmi dnech bariérovou metodu kontracepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích sedmi dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

2. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu sedmi dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než jednu tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu sedmi dnů.

3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není potřeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu sedmi dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu sedmi dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího balení pak zahájí okamžitě po využití předchozího, tzn. mezi baleními není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využití druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.

2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího balení. Tím vznikne interval sedmi dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány a

následuje užívání z dalšího balení.

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství [17].

Tablety na začátku i na konci každého balení hrají nejzávažnější úlohu. Hladina přirozených estrogenů produkovaných vaječnicí během týdenní pauzy prudce stoupá, osmého dne, kdy se vezme první tableta, opět klesá. Kdyby se první tablety nevzaly, vzestup hormonální hladiny by pokračoval, až by dosáhl úrovně, kdy by zasáhl LH, což by vyvolalo následnou ovulaci. Pouhé dva dny zpoždění už mohou vyvolat riziko těhotenství, stejný případ nastává, pokud se zapomenou tablety na konci balení [26].

Speciálně uspořádaný pokus ukázal, že vynechání vždy čtyř po sobě následujících dražé 1-4, 3-6 anebo 6-9 cyklu nezrušilo anovulaci u žádné z 15 žen. V podobné studii 47 žen vynechalo 1, 2, 3 nebo 4 dražé počínaje dnem 1, 6, 12 nebo 18 medikovaného cyklu. U žádné z nich nedošlo k normální ovulaci. Je zřejmé, že blokáda ovariální funkce přetrvává několik dní po přerušení aplikace kontraceptiva, i když existují zřejmé individuální rozdíly inhibiční zpětné vazby estrogenů. Je evidentní, že z psychologických důvodů je nutno zamlčet tuto určitou „pojistku“ kontracepčního účinku COC a naopak zdůrazňovat rizika vynechání [4].

METABOLISMUS STEROIDŮ

Tablety se po spolknutí vstřebávají ve střevě a portálním oběhem se dostávají do jater. V játrech jsou estrogeny konjugovány na sulfáty a glukuronáty a zbaveny tak biologické aktivity. Nekonjugované vstupují do oběhu jako primárně biologicky dostupné. Konjugáty se vylučují do žluči a se žlučí se dostávají opět do střeva. Odhadem to může být 40 % EE. Ve střevě dochází k mikrobiální dekonjugaci a ethinylestradiol je v aktivní formě znovu vstřebán a jde do jater [4]. Enterohepatální oběh se netýká progestinů [26].

Některé z progestinů jsou podávány ve formě prodrug, vlivem střevní mikroflory se mění na aktivní látku. Příkladem je desogestrel, který se v organismu přeměňuje na účinný 3-ketodesogestrel. Norgestimát, jehož aktivním metabolitem je levonorgestrel. Lynestrenol se transformuje na norethisteron.

LÉKOVÉ INTERAKCE

Teoreticky, je dávkové vyvážení jednotlivých kombinovaných tablet takové, že by jejich účinnost měla být stoprocentní. Nicméně se někdy, i když velmi zřídka, se selháním setkáme. Za selhání jsou spíše než lidský faktor zodpovědné především lékové interakce [3].

Lékové interakce vedoucí ke snížení antikoncepční účinnosti:

Ethinylestradiol a ethinylované progestiny podléhají biodegradaci monoxygenázovým systémem cytochromu P450 enterocytů a hepatocytů a konjugaci s kyselinou sírovou a glukuronovou. Je řada léčiv – metabolických induktorů cytochromu P450, která tuto biodegradaci EE a progestinů zvyšují. Jsou to zejména antituberkulotikum rifampicin, rifabutin, antiepileptika fenobarbital, primidon, fenytoin,

karbamazepin, oxcarbamazepin, mephenytoin, barbexaklon, také felbamat a topiramát, problematický je ethosukcimid (nikoli však valproáty, gabapentin, vigabatrin, lamotrigin, tiagabin), dále antimykotikum griseofulvin, psychostimulans modafinil, některá HIV – antivirotika (nelfinavir, nevirapin a ritonavir) [6, 22], řada hypnotik (barbituráty), chlorpromazin, meprobamat, antirevmatikum fenylbutazon, fenazonová a pyrazolonová analgetika [4], diuretikum spironolakton [26]. Důsledkem této interakce může být nižší plazmatická koncentrace především ethinylestradiolu, intermenstruální krvácení, v horším případě též nežádoucí gravidita. Při nezbytnosti léčby těmito induktory je vhodné buď přejít dočasně na některou z metod nehormonální antikoncepce (zejména v případě rifampicinu, jehož indukční účinnost přetrvává ještě 6 – 8 týdnů po ukončení léčby), nebo použít kontraceptivum s vyšším obsahem EE (50 µg/den), ev. vzít si dvě dávky nízkohormonálních tablet, případně využít kombinaci hormonální a doplňkové nehormonální antikoncepční metody.

Ženy léčené těmito léky (s výjimkou rifampicinu a griseofulvinu) by měly používat bariérovou metodu kontracepce ještě sedm dní po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího balení, pak by další balení mělo být načato bez obvyklého intervalu bez užívání tablet [17, 22, 23, 26].

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nesmí být užívány současně s orálními kontraceptivy rovněž z důvodu rizika možné ztráty kontracepčního účinku. Byl zaznamenán výskyt krvácení z průniku a neplánovaných těhotenství. Příčinou je indukce enzymů metabolizujících léky třezalkou. Tento vliv může přetrvávat nejméně 2 týdny po ukončení léčby třezalkou tečkovanou [17].

Na základě *in vitro* inhibičních studií a na studiích interakcí *in vivo* na dobrovolnících - ženách, které užívaly omeprazol, simvastatin a midazolam jako substrát, se ukázalo, že interakce drospirenonu v dávce 3 mg s metabolismem jiných léčivých látek je nepravděpodobná.

Existuje teoretická možnost zvýšení sérové hladiny draslíku u žen, které užívají preparát obsahující drospirenon spolu s jinými léky, které mohou hladinu draslíku zvyšovat. Tyto léky zahrnují například ACE inhibitory, antagonisty angiotenzin-II-receptorů, určitá nesteroidní antirevmatika (například indometacin), draslík šetřící diuretika a antagonisty aldosteronu. V klinické studii hodnotící interakce drospirenonu (v kombinaci s estradiolem) s ACE inhibitory, nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v sérové koncentraci draslíku u mírně hypertenzních žen užívajících enalapril ve srovnání s placebem [17].

Jiným mechanismem snižují účinnost COC širokospektrá antibiotika např. ampicilin, tetracyklin, amoxicilin aj. Zde se pravděpodobně uplatňuje narušení fyziologické střevní mikroflóry v lumen tlustého střeva, která produkuje hydrolytické enzymy významné pro desulfataci konjugovaných steroidů a umožňuje tak jejich zpětnou resorpci. Interakce vede ke snížení plazmatické koncentrace především EE až pod hodnoty nezbytné pro účinnou blokádu ovulace. Také v tomto případě je vhodné použít dočasně doplňkovou nehormonální antikoncepci. Při dlouhodobém užívání antibiotik, je přídatná antikoncepce nutná jen první dva týdny. Střevní bakterie se totiž stávají rezistentní vůči ATB a mohou nadále plnit své úkoly. Indukční mechanismus lékových interakcí se může uplatnit rovněž při použití jednosložkových progestinových kontraceptiv, ale také u kontraceptiv parenterálních [17, 22, 23, 26].

Uvádí se, že terapie antibiotiky odpovídá za 20 % selhání antikoncepce. Experimentální práce však při užívání antibiotik neprokázaly žádné změny hladin steroidů, gonadotropinů, ani vyšší výskyt ovulace. Riziková jsou antibiotika zvyšující

aktivitu cytochromu P450 (především rifampicin, griseofulvin a snad metronidazol), naopak neriziková antibiotika jsou, která snižují aktivitu tohoto systému (makrolidy, cotrimoxazol, ketokonazol) [23].

S resorpcí steroidních hormonů mohou interferovat adsorbencia, antacida a laxativa [23]. Rovněž látky, které zvyšují motilitu trávicího traktu jako např. metoclopramid, mohou také snížit sérovou koncentraci EE. Narušení enterohepatální recirkulace estrogenů s výslednou zrychlenou eliminací a následným narušením účinnosti, může být způsobeno absorpcí biliárních konjugátů estrogenu např. cholestyraminem [17].

Látky, které zvyšují plazmatickou hladinu EE:

Některé léky působící inhibiči cytochromového systému (cimetidin) nebo snižující sulfataci a glukuronidaci ethinylovaných steroidů (paracetamol, vitamin C) zlepšují resorpci a tím zvyšují plazmatickou hladinu EE, nikoli však progestinů [22].

Dalšími látkami, které mohou zvýšit plazmatickou hladinu estrogenu jsou atorvastatin (zvyšuje AUC ethinylestradiolu o 20 %) a inhibující isoenzymy cytochromu P450 3A4, jako je imidazol, flukonazol, itrakonazol, indinavir nebo troleandomycin. Troleandomycin při současném užívání perorální antikoncepce může zvyšovat riziko intrahepatální cholestázy [17].

Při současném užívání COC a vitaminu C se může objevit krvácení z průniku, v důsledku zvýšeného vstřebávání estrogenů. Ačkoliv se údaje liší, může toto krvácení nastat u žen, které začínají užívat velké dávky (400 mg) vitaminu C. Tento efekt by mohl změnit tablety s nízkým obsahem hormonů na tablety vysokohormonální. Pokud si pak žena užívající COC zapomene nebo přestane brát tuto dávku vitaminu C, jsou důsledky shodné s případem, kdy si tabletu zapomene vzít (objeví se krvácení z průniku, protože organismus trpí nedostatkem estrogenů). Z těchto důvodů je dobré, aby mezi užitím vitaminu C a spolknutím tablety uplynuly alespoň 4 hodiny [26].

Ovlivnění účinnosti jiných léků hormonálními kontraceptivy:

Monooxygenázy cytochromového systému, jejichž základními složkami jsou apoprotein a železo obsahující hem (železo je nezbytným přenašečem elektronu v těchto enzymech), mohou oxidativně štěpit trojnou vazbu ethinylovaných steroidů. Vznikají tak vysoce reaktivní semichinony, které enzymy cytochromového systému ireverzibilně inaktivují. Výsledkem je snížená schopnost tohoto enzymového systému degradovat nejen steroidy (koncentrace EE plazmě se během 21 denní aplikace postupně zvyšuje), ale i jiná léčiva. EE tak může spolupůsobit na metabolizaci jiných léčiv inhibiči jaterních mikrosomálních enzymů, nebo indukci konjugace léčiv v játrech, především glukuronidace. Tímto mechanismem pak COC zvyšují účinnost a především toxicitu ciklosporinu, kortikoidů, některých benzodiazepinů (ty které jsou metabolizovány hydroxylací - alprazolam, chlórdiazepoxid, diazepam, nitrazepam, triazolam), propranololu nebo plazmatická a tkáňová koncentrace může být snížena jako je to v případě lamotriginu, klofibrátu, paracetamolu, morfinu, lorazepamu.

Sporný je význam ovlivnění hladin theofyllinu, imipraminu, metoprololu, kortikosteroidů, vitaminů A a C. Přesto při užívání COC může být vylučování theofyllinu a kofeinu sníženo, což může vést ke zvýšenému a prodlouženému účinku těchto látek.

Potřeba insulínu nebo perorálních antidiabetik může být změněna v důsledku ovlivnění tolerance glukózy. COC snižují tuto toleranci, proto je během léčby zvýšena

pořeba insulínu popř. perorálních antidiabetik. V úvahu přichází také ovlivnění antikoagulační léčby [17, 22, 23].

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. corticosteroid binding globulin a lipid/lipoproteinové frakce, parametry metabolismu uhlovodanů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot [17]

POUŽITÍ HORMONÁLNÍCH KONTRACEPTIV

Kromě preventivního použití s cílem zabránit nežádoucímu otěhotnění mají kombinovaná orální kontraceptiva i některé indikace terapeutické. Mohou být použity k léčbě těžké dysmenorey a hypermenorey s nadměrnými ztrátami krve a anémií.

Přípravky obsahující progestin s antiandrogenní účinností (např. cyproteron acetát) jsou také s úspěchem používány k léčbě akné u mladých žen.

Při použití COC s nízkým, středním nebo vysokým obsahem ethinylestradiolu k hormonální antikoncepci je dávana přednost nízkodávkovým přípravkům u žen s výraznou obezitou a žen nad 35 let. Přípravky se středním obsahem EE (30 až 40 µg) jsou vhodné pro většinu zdravých žen. Naproti tomu přípravky obsahující 50 µg ethinylestradiolu jsou vhodné zejména při současném používání léčiv ze skupiny enzymových induktorů [22].

VLIV HORMONÁLNÍCH KONTRACEPTIV NA NÁSLEDNOU FERTILITU

Reverzibilita antikoncepční účinnosti hormonálních kontraceptiv je jednou ze základních podmínek účinnosti a bezpečnosti této metody. Novější studie uvádějí, že u žen ve věku 25 – 30 let dochází po přerušení užívání COC k plnému obnovení fertility v porovnání s kontrolní skupinou stejně starých žen po následujících dvou letech [22].

Restituce ovariální funkce je postupná. Za normálních okolností je první cyklus ještě v 10 – 25 % případů anovulační, ve třetím cyklu již ovuluje 98 % žen. Tzv. „post-pill amenorea“ trvající déle než 6 měsíců se objevuje asi u 1 – 3 % žen, přičemž není vztah mezi trváním užívání tohoto typu kontracepce a výskytem této amenorey nebo narušením fertility. Výskyt spontánní amenorey déle než 6 měsíců je v normální populaci asi 2 %, přitom především v nejnižších a nejvyšších věkových skupinách a u žen s opožděnou menarche a nepravidelným cyklem [4]. Někde se uvádí, že návrat plodnosti po skončení antikoncepčních tablet je okamžitý. A to tím, že už první cyklus je plodný (první cyklus však bývá často prodloužený), přísně vzato jsou plodné jenom dny kolem ovulace (a ta může být v prvním cyklu opožděná) [30].

Uvedené údaje platí pro ženy, které braly tyto preparáty několik let. Při krátkodobém užívání, kdy zpětná vazba není ještě příliš zafixována, lze naopak tyto hormonální přípravky použít i pro léčbu neplodnosti, tedy vlastně k indukci ovulace, když se podávání tablet ukončí ve vhodný čas uprostřed cyklu [3].

Názor, že se má antikoncepce vysadit "asi jeden měsíc před plánovaným těhotenstvím" nebyl a není zastáván. Není to "názor", je to pouhá pověra [30].

KONTRACEPČNÍ SPOLEHLIVOST

Při udávání Pearlova indexu se rozlišuje mezi ideální a typickou uživatelkou. V případech typické uživatelky bereme v úvahu interakce s jinými léky, zhoršené vstřebávání účinné látky, ale především chyby v užívání [28]. Při přesném užívání je PI asi 0,1 – 0,2. V běžné praxi je v rozmezí 0,3 – 0,5 [23].

Dobrá compliance ženy užívající COC má pro zajištění spolehlivé antikoncepční účinnosti zcela zásadní význam. Vynechání jedné až dvou denních dávek snižuje spolehlivost této metody přibližně na 95 %. Compliance pacientky zlepšují též přípravky, které obsahují pro sedmidenní přestávku sedm placebových tablet, aby rytmus každodenního užívání jedné tablety nebyl narušen [22, 23].

K selhání účinnosti kombinované orální kontracepce může dojít při úporném průjmu trvajícím déle než 24 hodin. Pokud se do tří hodin po užití tablety dostaví zvracení nemusí být antikoncepční účinnost adekvátní [17].

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY COC

Velmi závažné nežádoucí účinky

Kardiovaskulární onemocnění

Estrogeny kontraceptiva zvyšují hepatickou tvorbu sérových globulinů, z nichž některé (fibrinogen a faktory VII, X, závislé na vitamínu K) se účastní procesu hemokoagulace. Hemokoagulaci podporuje také mírné snížení jejího inhibitoru, antitrombinu III. Ovlivňuje se též pokles antiagregačního prostaglandinu PGI₂ (prostacyklinu) současně se vzestupem jeho antagonisty tromboxanu TXA₂. Jejich působením může vzniknout žilní trombóza a následná tromboflebitida či plicní embolie. V arteriálním oběhu může být taková trombóza příčinou cerebrovaskulární nebo kardiovaskulární příhody. Estrogeny zvyšují tvorbu také dalších jaterních globulinů, např. angiotenzinogenu, který se účastní na vzestupu krevního tlaku [4].

Na zvýšené riziko výskytu kardiovaskulárních onemocnění, které se vyskytují v závislosti na užívání steroidní kontracepce, upozornily poprvé dvě britské prospektivní studie (RCGP a OFPA) na počátku 70. let. Tyto studie se však týkaly tablet s obsahem vyšším než 50 µg EE a uváděly zvýšené riziko výskytu žilní trombózy, infarktu myokardu a cévních mozkových příhod mezi uživatelkami COC. Farmaceutický průmysl odpověděl produkcí tablet, které obsahovaly méně než 50 µg EE. Walnut Creek Study a Puget Sound study z USA z konce 80. let již nenacházely výrazně zvýšené riziko výskytu akutního infarktu myokardu při užívání perorálních kontraceptiv.

Kardiovaskulární onemocnění jsou extrémně vzácná u mladých nekuřáček, riziko však stoupá se zvyšujícím se věkem, u kuřáček je pak riziko až 4krát vyšší. Již od počátku 80. let ze všech studií již zcela jednoznačně vyplývalo, že riziko mortality na choroby KVS je u kuřáček starších 35 let, zatímco mladé nekuřačky mohou z COC spíše profitovat [5].

Cévní tepenná onemocnění jsou závažná a do úvahy je nutno brát jak účinek estrogenů, tak i progestinů, ale i kouření. Estrogen zvyšuje krevní srážlivost, ale protože zároveň zvyšuje i hladinu látek, které zase srážlivost snižují, je tendence k trombóze částečně kompenzována. Tvorbu látek, které působí proti krevní srážlivosti ruší kouření. Z toho vyplývá, že kouření a užívání COC pohotovost ke vzniku trombózy zvyšuje

nesrovnatelně více, než ji ovlivňuje izolované kouření nebo užívání tablet samo o sobě [26].

Většina studií z 90. let potvrzuje bezpečnost podávání nízkodávkových preparátů, které současně obsahují progestiny II. a III. generace, ve vztahu ke zvýšení rizika kardiovaskulárních chorob. Současné epidemiologické studie (publikované pod záštitou WHO) ukazují, že i používání nízkodávkových preparátů zvyšuje incidenci venózního trombembolismu, ale tyto komplikace jsou u preparátů s dávkami pod 50 µg EE daleko méně časté než u původních vysokodávkových přípravků.

Studie uvádějí, že riziko žilní trombembolie je asi 3krát vyšší než v ostatní populaci, a spíše se předpokládá, že mladé uživatelky COC, u kterých proběhla trombotická příhoda, představují skupinku s preexistující poruchou hemokoagulačního systému, extrémní odpovědí na perorální kontraceptiva či ženy s nerozpoznanou poruchou cévní stěny nebo místní poruchou cirkulace. Riziko hluboké žilní trombózy u uživatelek COC je zvýšeno u jedinců s přítomností leidenské mutace faktoru V, deficiencí antitrombinu, proteinu C a proteinu S. Masové užívání kontracepce s minimálním výskytem trombotických příhod spojených s užíváním hormonální kontracepce však dostatečně nezdůvodňuje požadavek rutinního screeningu pro detekci deficiencí v koagulačním systému [5].

Riziko trombembolické nemoci vzrůstá již po třech měsících užívání a dále není ovlivněno dobou užívání přípravku [28]. Dispozicí pro venózní trombózy a tromboembolii jsou např. obezita, operace nebo trauma se zvýšeným rizikem trombózy, poporodní období nebo období po potratu ve druhém trimestru, prolongovaná imobilizace, vyšší věk [17].

Několik studií prokázalo vyšší riziko trombembolické nemoci u přípravků obsahujících gestoden, desogestrel, ve srovnání s přípravky s obsahem LNG. Jejich závěry jsou kritizovány pro metodologické nepřesnosti. Některé publikované studie rozdíl v riziku trombembolické nemoci v závislosti na typu progestinu potvrzují. Publikované rozdíly mezi progestiny nemají klinický význam pro zdravé uživatelky. Ženám s přítomností tohoto rizikového faktoru, by však na základě dostupných dat, měly být doporučeny spíše přípravky s obsahem LNG [28].

Je nutné si uvědomit fakt, že zvýšené riziko HŽT se projeví již po čtyřech měsících užívání tablet, nezvyšuje se s délkou podávání tablet a klesá za tři měsíce po vysazení kombinované steroidní kontracepce. WHO studie z roku 1995 shrnula, že relativní riziko HŽT pro uživatelky s dávkou nižší než 50 µg EE je 1,4; pro ženy v rozvojových zemích 3,2. Neočekávaným nálezem v rámci této mezinárodní studie byl fakt, že se na vzniku podílí i progestinová složka. Mortalita při HŽT je malá.

Starší práce zabývající se nežádoucími účinky původních preparátů s vysokým obsahem steroidů popisovaly i vzestup rizika výskytu akutního infarktu myokardu na 3 – 5násobek, ale již v těchto pracích byla jednoznačně nalezena korelace mezi zvýšeným výskytem AIM a kouřením u starších žen (35 – 40 let) [5]. Těmto ženám se doporučují přípravky s velmi nízkým dávkováním estrogenů a s progestiny bez androgenní aktivity [23].

Pro nízkodávková kontraceptiva, užívaná zdravými ženami bez rizikových faktorů (hyperenze, diabetes, kouření), nebylo zvýšení AIM a CMP prokázáno. Naproti tomu u žen nad 35 let, které kouří 10 a více cigaret denně a mají ještě další z rizikových faktorů, je riziko těchto příhod zvýšeno asi 30krát. Těmto ženám nelze COC doporučit [22].

Studie z dalších let s nízkodávkovými preparáty ukázaly, že relativní riziko ischemické choroby srdeční a dalších kardiovaskulárních onemocnění je pouze 1,1 ve srovnání s ostatní populací. Riziko se zvýší na 2,0 při spoluúčasti dalších rizikových

faktorů (kouření, hypertenze). Důležitá je skutečnost, že toto riziko je zvýšené pouze u aktuálního užívání kontracepce, zatímco u exuživatelék žádné zvýšené riziko nepřetrvává. Nepotvrdily se původní hypotézy o nepříznivém vlivu COC na rozvoj aterosklerotických procesů v koronárních arteriích, které by mohly spolupůsobit v kombinaci s přirozeným efektem stárnutí cév. Kombinovaná antikoncepce zvyšuje riziko IM, zřejmě bez souvislosti s aterosklerózou. Pravděpodobnější se jeví hypotéza, že se na vzniku AIM u uživatelék podílí spíše nějaký estrogeny podmíněný trombogenický proces, který probíhá v angiograficky normálních koronárních tepnách. Tento estrogeny podmíněný efekt je také výrazně závislý na dávce estrogenů.

Byly prováděny i studie na primátech, které dokonce potvrdily protektivní efekt kombinovaných kontraceptiv ve vztahu k rozvoji aterosklerózy, ale mechanismem, který je nezávislý na cholesterol-lipoproteinovém profilu, neboť progestiny s androgenním profilem snižují protektivní hladinu HDL a dokonce zvyšují celkový cholesterol, ale současné podávání estrogenů tento negativní vliv na sérové lipoproteiny ovlivní, takže nepůsobí aterogenně. Progestiny III. generace naopak zvyšují hladiny HDL [5].

Relativní riziko IM se ve čtyřech největších studiích pohybovalo od 2,0 do 3,21. Vzhledem k velmi nízké incidenci infarktu u mladých žen však toto riziko znamená v absolutních číslech velmi malý počet komplikací. Riziko není prakticky zvýšeno u žen mladších 35 let, které nekouří. Incidence akutní ischemie je významně zvýšena u žen s přítomností dalších rizikových faktorů (kouření, rodinná amamnéza arteriální či venózní příhody, hypertenze, hyperlipidemie, DM, obezita, věk nad 35 let). Výsledky WHO studie ukazují výrazný nárůst rizika v závislosti na věku a na kouření. Kouření u uživatelék mladších 35 let zvyšuje relativní riziko asi 10krát ($RR = 42,7$), u žen starších 35 let pak dokonce 100krát ($RR = 484,6$) [28].

Radu let se bedlivě sleduje vliv COC a výskyt kardiovaskulárních chorob, ale u mladších žen má daleko větší negativní vliv na nárůst výskytu AIM kouření než užívání perorálních kombinovaných kontraceptiv.

Často je zmiňována i hypertenze jako jeden z nepříznivých účinků COC. V rámci užívání tablet dochází k mírnému zvýšení hodnot krevního tlaku, které se ale pohybují ve fyziologickém rozmezí normotenze [5]. K vzestupu krevního tlaku dochází především u žen starších 35 let. Jedná se o reverzibilní jev, po skončení aplikace se obvykle do tří měsíců normalizuje. Na jejím vzniku se snad podílejí společně retence natria, změna koncentrace angiotenzinu II a vzestup reninového substrátu [4].

Cévní mozkové příhody se vyskytují ve dvou formách – hemoragické a okluzivní, přičemž hemoragické příhody jsou u mladších žen častější. U starších preparátů bylo riziko intrakraniálních hemoragií asi dvojnásobné oproti ostatní populaci a riziko trombózy bylo zvýšené dokonce několikanásobně (dle některých studií až 6x) s mortalitou 1 žena na 10 000 uživatelék. Závislost na dávce estrogenů potvrdila Oxford Family Planning Association, kde nebyla zaznamenána žádná CMP u uživatelék nízkodávkových preparátů. Byla však nalezena závislost na dávce progestinu a na přítomnosti dalších rizikových faktorů (kouření, hypertenze, sociální původ) [5].

Užívání kombinované orální kontracepce by se mělo přerušit čtyři až šest týdnů před plánovanou operací a s užíváním se má začít znovu dva až čtyři týdny po operaci, případně čtyři týdny poté, co pacientka začne chodit. V pooperačním období je riziko uvedených komplikací zvýšené [2, 22].

Kancerogenita

Karcinom prsu

Hned na začátek je nutné upozornit na to, že údaje o zvýšeném výskytu karcinomu prsu v souvislosti s užíváním COC mohou být protichůdné.

Jedna starší meta-analytická studie, která shrnula 27 epidemiologických prací o riziku rakoviny prsu při kombinované orální kontracepci z let 1980 – 1989, ukázala, že riziko může být zvýšeno asi o 20 % u mladších, nerodivších dlouhodobých uživatelék. V tomto případě se studie týkala přípravků s dřívějším vyšším dávkováním. Předpokládá se, že riziko současných nízkodávkových kontraceptiv bude nižší [4].

Další metaanalýza výsledků 54 epidemiologických studií prokazuje mírně zvýšené relativní riziko (RR=1,24) diagnostikované rakoviny prsu u žen, užívajících perorální antikoncepci, nebo které ji užívaly v posledních 10ti letech, v porovnání s těmi, které ji nikdy neužívaly. Zvýšené riziko postupně mizí v průběhu 10 let po ukončení užívání. Po více než 10 letech po vysazení kontracepce je kumulativní riziko karcinomu prsu stejné jako u žen neuživatelék. Tyto studie neposkytují průkaz příčiny. Pozorované zvýšení rizika diagnostikované rakoviny prsu může být důsledkem časnějšího odhalení rakoviny prsu u uživatelék perorální antikoncepce (protože jsou pravidelněji klinicky sledovány), nebo důsledkem užívání perorální antikoncepce, nebo důsledkem obou kombinací. Protože rakovina prsu je u žen do 40 let věku vzácná, převýšení počtu diagnostikovaných případů u žen, které užívají nebo užívaly perorální antikoncepci je malé v porovnání s celoživotním rizikem rozvoje rakoviny prsu. U uživatelék perorální antikoncepce je diagnostikovaná rakovina prsu klinicky méně rozvinutá než u žen, které nikdy perorální antikoncepci neužívaly.

Z meta-analýzy rovněž vyplývá, že důležitým faktorem u karcinomu prsu je věk, kdy žena ukončí užívání antikoncepce; čím vyšší věk ukončení užívání, tím vyšší výskyt karcinomu prsu. Délka užívání se jeví méně důležitou. Riziko tedy stoupá s věkem. Perorální kontraceptiva představují pro výskyt tohoto karcinomu jen jeden rizikový faktor mezi mnoha jinými.

Jedna z teorií také říká, že nádorové bujení postihuje ženy, u kterých se v dospívání objevila menstruace brzy a přetrvávala až do jejich vyššího věku, a které neměly děti; podle některých studií není rakovina prsu tak častá u žen, které po značně dlouhou dobu kojily. Je třeba se zmínit, že těhotenství je významným protektivním faktorem, snižujícím celoživotní riziko karcinomu prsu [28].

Při hledání různých souvislostí začaly být obviňovány i stravovací zvyklosti západního světa (nasyčené tuky, červené maso, hodně mléčných produktů). Nikdy to však nebylo prokázáno. Jisté je, že nebezpečí vzniku tohoto karcinomu je mnohem nižší u žen pocházejících z rozvojového světa. V Japonsku je výskyt rakoviny nízký, pokud se přestěhují do USA, kde přejímají stravovací zvyklosti, pohotovost k výskytu karcinomu prsu se zvyšuje.

Nebezpečí rakoviny prsu stoupá, pokud jí byla matka nebo sestra postižena. Žádnou z výzkumných prací však dosud nebylo potvrzeno, že by užívání COC mohlo toto nebezpečí ještě zvyšovat, i když je prokázáno, že rodinný výskyt tohoto onemocnění tyto ženy zvýšenému riziku skutečně vystavuje.

V některých studiích bylo hlášeno zvýšené relativní riziko rozvoje karcinomu prsu, zejména v mladším věku. Tato práce se týkala tablet novějšího typu i s nižším obsahem steroidů. Toto zvýšené relativní riziko souviselo s délkou užívání. Výzkumem bylo zjištěno, že při čtyř až osmiletém užívání tablet bylo RR výskytu rakoviny prsu 1,43 a při více než osmiletém užívání dosáhlo toto riziko pro ženy do věku 25 let

hodnoty 1,74. Vysvětleno to může být tím, že se u žen užívající COC rakovina prsu odhalí dříve, a tak i v mladším věku, než u žen, které tablety neužívají. Nutné je však hledat další vysvětlení.

Novější druh tablet obsahující poslední typy progestinů je patrně ještě neškodnější vzhledem k jejich účinku na SHBG. Jedním z projevů starších progestinů byla skutečnost, že hladinu tohoto globulinu v krvi snižovaly, podobný nálezn byl pozorován i u žen s rakovinou prsu (tyto ženy měly nižší hladiny SHBG než zdravé ženy). Nové typy gestagenů hladinu SHBG naopak zvyšují, takže jejich účinek je vlastně opačný, než je tomu při rakovině prsu. Byl tedy vysloven názor, že nové tablety mohou mít proti zmíněné rakovině dokonce ochranný vliv, je však nutné se tímto problémem dále zabývat.

Hormonální tablety aktivitu ženské prsní žlázy snižují, tento útlum se projevuje i podstatně nižším výskytem nezhoubných útvarů v prsu. Prsní žlázy reagují na působení syntetického hormonu právě tak pohotově, jako kdyby se jednalo o přirozený estrogen. Blokující účinek těchto hormonů není ale tak silný, jako je tomu v děloze a ve vaječnicích [26].

Možné zvýšení rizika karcinomu prsu by mělo být se ženou prodiskutováno, a posouzeno riziko oproti přínosu kombinované perorální antikoncepce [17]. Zdůrazňuje se, že možné riziko se vždy musí vážit oproti protektivnímu působení této kontracepce na vznik karcinomu ovaria a endometria. Samovyšetřování prsů a pravidelné kontroly jsou nezbytné [4].

Karcinom děložního čípku

Z některých studií vyplývá, že užívání perorální antikoncepce souvisí se zvýšením rizika cervikální neoplazie, včetně cervikálního karcinomu u některých populací. Tyto závěry jsou však kontroverzní, protože nálezy mohou být způsobeny rozdíly v sexuálním chování a dalších faktorech. Karcinom děložního čípku těsně souvisí se stylem pohlavního života. Ohroženy jsou zejména ženy s mnoha sexuálními partnery, s mnoha porody a s brzkým zahájením pohlavního života [2, 17].

Zvýšen je výskyt cervikálních dysplazií, nikoli invazivního karcinomu. Nižší výskyt invazivního karcinomu souvisí s lepší sledovaností pacientek. Nověji se však připouští, že výskyt dysplazií je o něco vyšší, i když se počet partnerů zohledňuje [23]. Původní teorie zastávající názor, že čím dříve žena začne se sexuálním životem a čím více mužů pozná, tím spíše karcinom čípku dostane, byla opuštěna, když se zjistilo, že i ženy, které měly za celý svůj život styk pouze s jedním mužem, byly tímto druhem rakoviny postiženy stejně [26].

Nejdůležitějším rizikovým faktorem pro vznik rakoviny děložního hrdla je přetrvávající infekce papilloma viru (HPV). Jsou jednou z příčin, i když samy o sobě rakovinu nevyvolávají. V některých epidemiologických studiích se zjistilo, že dlouhodobé užívání kombinovaných orálních kontraceptiv může přispět k tomuto zvýšenému riziku. Dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tuto skutečnost připisovat např. cervikálnímu screeningu a sexuálnímu chování včetně používání bariérové metody kontracepce [2, 17].

Meta-analytická studie, která shrnula 17 epidemiologických prací z let 1965 – 1987 srovnávajících 410 000 uživatelů COC s 300 000 kontrolami, shledala relativní riziko rakoviny děložního hrdla v kohortové studii pro dysplazii 1,20; karcinom in situ 1,90 a invazivní rakovinu 1,17. V tzv. case-kontrol studii bylo relativní riziko ve stejném pořadí 2,19; 1,20 a 1,17. Tato kontracepce může být rizikovým faktorem pro všechna stádia karcinomu děložního hrdla a předpokládá se její iniciační efekt [4].

Středně závažné nežádoucí účinky

Deprese

V průběhu užívání perorální antikoncepce byly pozorovány případy deprese, častěji než v ostatní populaci. Svádí se na účinek progestinové složky přípravku s tím, že u některých žen může být narušen metabolismus tryptofanu, a tak snížena hladina pyridoxinu. Doporučuje se vitamin B₆ exogenně dodávat [4], (účinek je však některou literaturou hodnocen jako placebový [23]). Při dlouhodobých obtížích je nutné zvolit přípravek s nižší gestagenní aktivitou nebo změnit metodu kontracepce [4].

Migréna

COC zvyšuje výskyt vaskulárně podmíněných bolestí hlavy. Z toho důvodu jsou pro ženy s těžkou migrénou nevhodná [22].

Udává se vyšší výskyt migrény s auroou (jediná prospektivní studie to však neprokázala) a zhoršení tohoto typu migrény u uživatelék [23].

Pokus odstraňovat bolesti hlavy působící v intervalu bez tabletek změnou za prodloužený režim, tedy podávání kontraceptiva v několika cyklech za sebou bez přerušení, se pokládá za riskantní [4].

Benigní nitrolební hypertenze

Benigní nitrolební hypertenze je vzácnější a vyskytuje se zejména po depotních hormonálních kontraceptiv. Projevuje se úpornými bolestmi hlavy, pro které je nutno tato kontraceptiva vysadit [22].

Cholelitiáza a cholestáza

Perorální antikoncepce může zhoršit existující poruchy žlučníku a může urychlit rozvoj těchto nemocí u žen, které byly předtím bez příznaků [17].

COC snižuje aktivitu 7 α -hydroxylázy, důsledkem je vyšší sycení žluči cholesterolem. Exogenní steroidy ovlivňují transport žluči v játrech a v malé míře snižují vstřebávání žlučových kyselin ve střevě. U uživatelék jsou vzácně pozorovány stavy ekvivalentní těhotenské cholestatické hepatopatii. Po vysazení antikoncepce jsou změny zcela reverzibilní [23, 28].

Karcinom jater

Užívání perorální antikoncepce je spojeno ve velmi vzácných případech s jaterním adenomem a v extrémně vzácných případech s hepatocelulárním karcinomem. Riziko se zvyšuje s délkou užívání perorální antikoncepce. Ruptura adenomu jater může skončit smrtí v důsledku intraabdominální hemoragie. U pacientek s cholestázou v důsledku užívání perorální antikoncepce v anamnéze nebo u žen které měly cholestázu v těhotenství, je rozvoj těchto stavů při užívání COC pravděpodobnější [17].

U žen užívajících přípravky kombinované kontracepce je zvýšené riziko fokální nodulární hyperplazie jater (relativní riziko po 3 letech užívání je až 4,5). Starší zprávy o vyšším výskytu adenomu a karcinomu jater se týkaly především (ne-li výhradně) přípravků obsahujících mestranol [23].

Na benigní adenomy hypofyzární, včetně prolaktinomů [4], na choriokarcinom, melanom, kombinovaná orální kontracepce nepůsobí [2].

Méně závažné nežádoucí účinky

Méně závažné nežádoucí účinky, ale obtěžující, jsou častější, vyskytují se v 10 – 20 %. Jejich výskyt je zároveň významně ovlivněn individuální snášenlivostí a v etiologii těchto nežádoucích účinků hraje často výraznou úlohu i psychosomatická složka. Můžeme sem zařadit:

- napětí prsů (mastalgie)
- snížení libida (tento pokles lze upravit snížením gestagenní aktivity přípravku nebo užitím estrogen-dominantního preparátu, doporučují se třífázové přípravky s progestiny s reziduální androgenní aktivitou)
- nevolnost a zvracení (možné v prvních měsících užívání, potom odeznívají, pokud obtíže přetrvávají, mohou se vyměnit za slabší preparát či užít tablety v jinou denní dobu nebo po jídle ev. před spaním)
- změny nálady a psychická labilita
- nepravidelnost menstruačního cyklu (klinický význam je minimální, pseudomenstruační krvácení je slabší než běžná menstruace a může i vymizet, nepříjemnější je krvácení z průniku, častější je v prvních cyklech, pokud neustává, je vhodné zvýšit dávku estrogeneru)
- přírůstek hmotnosti (vlivem retence vody, po skončení užívání se vrátí do původního stavu, nebo vlivem slabého anabolického účinku, gestageny mohou zvýšit chuť k jídlu, u moderních (nízkodávkových) přípravků je tento efekt nevýrazný; jinde se uvádí [23], že jde o pověru, řada studií včetně placebem kontrolovaných neprokázala vyšší vzestup hmotnosti u uživatelky proti neuživatelkám)
- bolesti hlavy nemigrenózního charakteru (často v důsledku retence tekutin, pokud se tyto bolesti objevují v obvyklé týdenní přestávce, je to vlivem poklesu hormonálních hladin, postačí brát tablety bez přerušení)
- změny na kůži, se kterými se můžeme setkat i v těhotenství, odborně se nazývají chloazma neboli melasma (pomalu ustupují po vysazení kontraceptiva). Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, by se měly během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření; zvýšenou senzitivitou ke slunění reaguje kůže urtikálními projevy, fotosenzitivita může být akcentována léky např. tetracyklinovými antibiotiky
- pokud ženy užívají COC s progestiny s určitým androgenním efektem, může se u nich projevit zvýšená produkce kožního mazu, akné a dokonce známky hirsutismu

Méně závažné nežádoucí účinky se objevují převážně na začátku užívání nového preparátu a po dvou až třech cyklech většina z nich vymizí. Přesto ale významným způsobem ovlivňují rozhodování žen, zda v užívání COC pokračovat. Dokonce se uvádí, že pro méně závažné nežádoucí účinky přestane v průběhu prvního roku užívat COC 30 – 50 % nových uživatelky, přičemž 10 – 30 % z nich přechází na jiný přípravek. Vzhledem k množství dostupných preparátů na trhu je možné ženě najít takový přípravek, který jí bude nejvíce vyhovovat [2, 22, 23, 26, 28].

Ostatní nežádoucí účinky a rizika spojená s užíváním COC

Další nežádoucí účinky, které byly uváděny uživatelkami COC, pro něž ale nebylo spojení s užíváním COC ani potvrzeno ani vyvráceno jsou:

- oční poruchy, zejména intolerance kontaktních čoček (zřejmě tím, že tvar oka je ovlivněn i docela malou retencí tekutin)
- gastrointestinální poruchy jako jsou bolesti břicha, průjem, meteorismus
- poruchy imunitního systému - zvýšená citlivost na běžné infekce (je vyšší záchyt asymptomatické cervikální infekce *Chlamydia trachomatis*, to souvisí s vyšší sexuální aktivitou, snad i s větší cervikální ektomií, stejně se vysvětluje údajné vyšší riziko přenosu HIV)
- poruchy metabolismu a výživy - retence tekutin, pokles hmotnosti
- zvýšená citlivost prsů nebo jejich zvětšování (tyto potíže se postupně upraví, při přetrvávání je dobré zvolit převážně gestagenní preparát, roli hraje také stravování, potraviny obsahující velké množství nasycených tuků citlivost prsů zvyšují)
- sekrece z prsů (je projevem zvýšené hladiny prolaktinu)
- vaginální výtok, který je příznakem kvasinkové infekce (literatura [23] uvádí, že v minulosti uváděný zvýšený výskyt vulvovaginálních mykóz pro moderní přípravky s nízkou dávkou estrogenu neplatí)
- změny vaginální sekrece (přípravky s vyšším obsahem estrogenu mají tendenci zvyšovat cervikální mukózní sekreci a naopak přípravky s vyšší gestagenní aktivitou mohou způsobovat suchost pochvy)
- vyrážka, kopřivka
- dále erythema nodosum, erythema multiforme, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou
- křeče v dolních končetinách (po několika měsících samovolně mizí, je-li bolest silná, spojená s otoky, je nutné vyloužit HŽT, bolesti v dolních končetinách mohou být také důsledkem křečových žil, COC však nejsou příčinou vzniku křečových žil) [26]

U žen, které trpí hypertriglyceridemií nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

V souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení epilepsie (literatura [23] uvádí protikladný vliv estrogenu a progestinu, u moderních přípravků je zlepšení častější než zhoršení), Crohnovy choroby a ulcerativní kolitidy.

Užívání perorální antikoncepce může snížit hladiny folátů v séru, může ale dojít i k ovlivnění jiných hladin vitamínů a stopových prvků.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovanou COC (obsahujících < 0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes (snad jen u části diabetiček je nutné během prvních měsíců užívání zvýšit dávky inzulínu [28]). Výzkumné práce prověřovaly tablety s nízkým obsahem hormonů, přičemž byly v hladině krevního cukru prokázány tak diskrétní změny, že byly ještě stále v mezích normy. Některé práce prezentují menší změny glukózové tolerance a působení inzulínu během užívání přípravků s progestiny s nízkou androgenní aktivitou [28]. Panuje názor, že změny krevního cukru vyvolává gestagen (jiná literatura uvádí negativní vliv obou steroidů [28]).

V klinických studiích byla u 7% cyklů pozorována amenorea, která neměla souvislost s těhotenstvím (vyskytla se u 24% žen v průběhu celé doby trvání klinických studií) a u 3,6% žen byly pozorovány opakované amenoreické cykly. V klinických studiích byla amenorea příčinou ukončení užívání pouze u 1% žen.

U některých žen se můžeme setkat s post-terapeutickou amenoreou (někdy s anovulací) nebo oligomenoreou, zvláště pokud těmito problémy pacientka trpěla již předtím. Obvykle dojde ke spontánní úpravě. Pokud problémy přetrvávají, před pokračováním v užívání je na místě vyšetření na možnost poruch hypofýzy [2, 17, 26].

Obě složky COC mají antagonistický vliv na produkci HDL a LDL cholesterolu. Estrogeny zvyšují koncentraci HDL, snižují LDL a pouze nepatrně zvyšují triglyceridy. Gestageny stimulují jaterní lipázu, degradující HDL. Přípravky s progestiny s vyšší androgenní aktivitou (NES, LNG) ovlivňují negativně aterogenní index (HDL/LDL), koncentraci triglyceridu naopak zvyšují oproti jiným progestinům méně. Progestiny s nízkou androgenní aktivitou výrazně zvyšují HDL při nezměněné nebo lehce zvýšené koncentraci LDL. Klinický význam změn v lipidovém spektru nebyl nikdy prospektivně potvrzen nebo vyvrácen. Vzhledem k tomu, že etiologie většiny KVS obtíží u žen je trombotická, lze předpokládat jen velmi malý efekt změn v lipidovém spektru na incidenci těchto komplikací. Efekt zvýšené koncentrace triglyceridů je nejvíce vyjádřen u přípravků s gestodenem a desogestremem [28].

Co se týká kontraindikací, nejsou dostupné názory současné lékařské vědy (par. 11, zákon č.20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu) zdaleka jednotné. V různých doporučeních najdeme různé kontraindikace [30]. Přesto jsem se snažila o rozdělení kontraindikací na absolutní a relativní, příslušná literatura je vždy uvedena.

ABSOLUTNÍ KONTRAIKACE

- Diagnostikovaný nebo suspektní karcinom prsu, nebo jiný diagnostikovaný nebo suspektní estrogen - dependentní nádor
- Trombóza hlubokých žil (nyní nebo v minulosti)
- Tromboembolie (nyní nebo v minulosti)
- Onemocnění cerebrovaskulárních nebo koronárních arterií
- Dědičná nebo získaná trombofilie
- Nezvládnutelná hypertenze
- Jaterní adenom nebo karcinom nebo akutní jaterní onemocnění, dokud se jaterní funkce nevrátí do normálu
- Trombogenní valvulopatie
- Trombogenní poruchy srdeční frekvence
- Vaginální krvácení neznámé etiologie
- Diagnostikované nebo suspektní těhotenství [17]
- Dlouhodobá imobilizace
- Diabetes mellitus s orgánovými komplikacemi
- Těhotenství [28]
- Šestinedělí (spíš "čtyřnedělí") [30]

RELATIVNÍ KONTRAIKACE

- Přítomnost více faktorů zvyšujících riziko hluboké žilní trombózy (kouření, mírná hypertenze, věk nad 35 let, obezita, diabetes, rodinná anamnéza arteriálních chorob)
- Závažná dyslipidémie
- Bolest hlavy s fokálními neurologickými symptomy, jako aura
- Závažný prolaps mitrální chlopně a ostatní srdeční vady se zvýšeným rizikem embolie
- Kouření více než 15 cigaret u ženy starší 35 let [23]
- Do 6 měsíců po porodu [30]
- Srpkovitá anémie [5], některá literatura ji jako kontraindikaci nebere [30]
- Těžká deprese
- Chronická systémová choroba (Crohnova nemoc, malabsorpční syndrom, chronické onemocnění renální)
- Oligomenorea/amenorea
- Hyperprolaktinémie [4]
- Pankreatitis nebo toto onemocnění v anamnéze bylo-li spojené s hypertriglyceridemií [17]
- Cholecystolitiáza
- Diabetes mellitus bez orgánových komplikací
- Porfyrie
- Antifosfolipidový syndrom [28]

ESTROGENNÍ SLOŽKA COC

Estrogeny jako steroidní hormony produkované ovariem uplatňují své účinky za fyziologických podmínek i při terapeutickém použití především aktivací estrogenových receptorů v cílových tkáních.

Používané estrogeny můžeme rozdělit na přirozené, polosyntetické a syntetické. Přirozenými estrogeny jsou estradiol, estron, estriol a konjugované estrogeny, které obsahují zejména estron sulfát a estrogen izolovaný z moči březích klisen equilin sulfát. Do skupiny polosyntetických estrogenů řadíme estradiol dipropionát, estradiol benzoát a estradiol valerát. Skupinu syntetických estrogenů představují ethinylestradiol a mestranol. Tyto jednotlivé skupiny estrogenů se liší svými farmakokinetickými vlastnostmi (biologickou dostupností, délkou účinnosti) a silnou nebo slabou afinitou k estrogenním receptorům [22].

Estradiol je nejsilnější přírodní estrogen, velkou překážkou bylo, že je po podání per os neúčinný. Prvním perorálně účinným estrogenem byl 17-ethinylestradiol, syntetizován v roce 1938 a dnes je součástí všech COC. Dávka EE byla do dnešní doby redukována na třetinu až desetinu dávky původní, tedy na 15 – 50 mg v jedné tabletě. Byly tak minimalizovány negativní estrogenní účinky.

Díky významnému first-pass efektu EE, konverzi účinné látky na metabolity ve sliznici tenkého střeva a v játrech, je biologická dostupnost EE jen asi 38 – 48 %. V plazmě se vyskytuje vázaný především na albumin, ve volné formě cirkuluje asi 1 % účinné látky. Jeho relativní vazebná afinita k estrogenním receptorům je stoprocentní a biologický poločas je 24 hodin (proto je důležité užívání v pravidelnou dobu). Perorálně účinným je i mestranol, který se už téměř nepoužívá, jelikož se jedná o proléčivo,

konvertující se v játrech na EE, musí být jeho dávkování vyšší, aby bylo dosaženo požadovaných hladin nekonjugovaného EE [5, 28, 34].

Metabolické účinky estrogenů se projevují mnohostranně:

- působí mírně anabolicky
- podporují retenci vody a sodíku
- zlepšují resorpci vápníku a jeho využití kostní tkání (resorpci vápníku podporují snad nepřímo též stimulací aktivity hydroxylázy vitamínu D₃ v ledvinách, a tím zvýšení produkce jeho hormonálně aktivní formy dihydroxycholekaliferolu)
- snižují resorpci kostní hmoty
- snižují mírně koncentraci celkového cholesterolu, současně zvyšují HDL a snižují LDL (tím příznivě ovlivňují metabolismus lipoproteinů ve smyslu snížení jejich aterogenity)
- zvyšují koncentraci sérových triglyceridů
- zvyšují vylučování cholesterolu žlučí a podporují tak tvorbu cholesterolových žlučových kamenů (projevuje se zejména při dlouhodobém používání COC)
- ovlivňují syntézu některých proteinů v játrech – stimulují tvorbu THG, SHBG, transkortinu, významný je stimulační účinek estrogenů na syntézu řady koagulačních faktorů, což vede ke zvýšení koncentrace cirkulujících koagulačních faktorů v plazmě – faktory II, VII, IX, X, včetně zvýšení koncentrace fibrinogenu s výsledným zvýšením krevní srážlivosti [22].

Nežádoucí projevy estrogenů:

- zvýšená citlivost, napětí prsů
- zvětšování prsů
- zvýšená plynatost
- váhový přírůstek vzhledem k retenci tekutin
- edémy v důsledku retence vody a sodíku
- zvýšená fotosenzitivita
- hyperpigmentace, chloazma
- nauzea
- vaginální výtok neinfekční povahy
- bolesti hlavy
- metroragie a karcinom endometria při dlouhodobé léčbě bez současné aplikace progestinů

Riziko nežádoucích projevů estrogenů závisí do značné míry na výši podávaných dávek [22, 26]. Opouštěny jsou vysokodávkové preparáty a vývoj směřuje k tabletám s minimálními dávkami estrogenů, které však mohou některým uživatelkám působit problémy s krvácením z průniku [5].

PROGESTINOVÁ SLOŽKA COC

Progestiny označujeme také jako gestageny, progestogeny nebo progestageny. Jsou představovány jediným přirozeným gestagenem progesteronem, který je produkován především žlutým tělískem ovaria v luteální fázi menstruačního cyklu, ale

ve vysokém množství také placentou v graviditě, v menším množství v kůře nadledvin (jako prekurzor syntézy steroidů) a také v intersticiální tkáni varlat.

Progesteronové receptory se vyskytují v hojné míře v pohlavních orgánech, zejména v endometriu a v myometriu, ve žlázách děložního hrdla, také v adenohipofýze a v hypothalamu. V porovnání s estrogenovými receptory nejsou progesteronové receptory tak rozšířeny v ostatních tkáních a progesteron nemá tak všestranné metabolické účinky jako estrogeny [22].

Metabolické účinky progesteronu:

- stimulace sekrece insulinu
- zvýšené ukládání glykogenu do jater
- zvyšuje natriurézu antagonistickým účinkem na úrovni aldosteronových receptorů v tubulech ledvin, tím dochází ke kompenzačnímu zvýšení sekrece aldosteronu a druhotně k retenci sodíku a vody

Nežádoucí projevy progesteronu a progestinů:

- působí nepříznivě na poměr HDL/LDL (u řady progestinů bylo zjištěno snížení hladiny HDL, některé progestiny mohou zvyšovat LDL a mohou ztížit zvládnutí hyperlipidemie)
- antagonizují účinek estrogenů na HDL
- retence vody a edémy
- potlačují libido
- napětí prsů stimulací alveolární proliferace mléčné žlázy
- na CNS působí mírně tlumivě
- depresivní stavy
- stimulační působení na syntézu koagulačních faktorů v játrech (podporují trombogenezi)
- akné (trudovitost)
- zvýšené maštění vlasů
- hirsutismus
- zvýšená chuť k jídlu
- suchost pochvy

Obecně v případě výskytu suchosti pochvy, ztráty libida či zhoršení depresí a dalších nežádoucích projevů progestinů mohou pomoci preparáty s novějšími typy, jindy pomohou preparáty se slabším gestagenním účinkem nebo se zcela jiným typem progestinu [26].

Progestinová složka kombinovaných tablet je daleko pestřejší než složka estrogenů. Progestiny můžeme rozdělit do několika skupin podle základní molekuly [18, 34]

17 - alfa hydroxyprogesteron:
- cyproteron acetát, chlormadinon acetát

19 - norsteroidy:

Estrany:

- dienogest
- lynestrenol
- norethisteron

Gonany:

- desogestrel
- gestoden
- levonorgestrel
- norgestimat

17 - alfa spironolakton:

- drospirenon

Progestiny odvozené od progesteronu

Do skupiny derivátů progesteronu je možno zařadit několik progestinů se zachovaným 21 uhlíkovým steroidním jádrem. Jsou nazývány též „čistými progestiny“, protože nemají výrazné androgenní účinky. Spektrum účinnosti se u těchto progestinů kryje s účinky progesteronu.

Do skupiny čistých progestinů je možno zařadit hydroxyprogesteron kaproát, medroxyprogesteron acetát, megestrol acetát, dydrogesteron a allylestrenol.

S výjimkou hydroxyprogesteron kaproátu, který je používán injekčně jako progestin s protražovaným (depotním) účinkem, jsou všechny tyto progestiny účinné též při perorální aplikaci. Medroxyprogesteron acetát je používán rovněž jako depotní injekční kontraceptivum. Allylestrenol jako jediný z této skupiny má výraznou aktivitu androgenní i estrogenní [22].

Progestiny odvozené od 19-nortestosteronu

Progestiny tohoto typu jsou substituovány na C-17 v poloze α ethinylovou skupinou. Tato alkylace jednak snižuje jejich afinitu k androgenním receptorům, potlačuje (bohužel ne zcela) androgenní a anabolickou aktivitu, jednak zvyrazňuje jejich progestinovou aktivitu.

Přímými deriváty jsou norethisteron, lynestrenol, dienogest (estrany). Další deriváty, které mají na C-13 ethylovou skupinu, jsou nazývány gonany nebo ethylgonany. Do této skupiny patří norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, norgestimát a gestoden. Gonany mají především ještě více oslabený účinek androgenní a výraznější aktivitu progestinovou, včetně inhibiční aktivity na sekreci FSH a LH [22].

Progestiny mají výrazný účinek na endometrium, po jejich následném podání po přípravě estrogenu vyvolávají přechod endometria do sekreční fáze. Při současném podávání s estrogenu stimulační účinek estrogenu na proliferaci endometria antagonizují. Stimulací žláz děložního hrdla vyvolávají sekreci vazkého hlenu těžko prostupného pro spermie a stimulací hypothalamických a adenohipofyzárních progesteronových receptorů blokují sekreci GnRH a gonadotropinů.

Všechny tyto progestiny mají ve větší nebo menší míře zachovanou určitou reziduální androgenní aktivitu, a mohou tudíž při podávání v graviditě vyvolat maskulinizaci, a tím narušit vývoj urogenitálního systému plodu ženského pohlaví.

Mezi jednotlivými progestiny této skupiny jsou určité rozdíly jak z hlediska míry výskytu různých nežádoucích účinků, tak i z hlediska jejich terapeutického použití [26].

Lynestrenol je typickým představitelem proléčiva. Je velmi dobře absorbován gastrointestinálním traktem a urychleně konvertován v játrech na vlastní účinnou látku norethisteron. Shodně mají farmakodynamické vlastnosti, tedy výrazný gestagenní a antigonadotropní účinek a zachovaný účinek anabolicko-androgenní [28].

Norethisteron je jedním z nejstarších progestinů. Působí mírně virilizačně (zachovává si anabolicko-androgenní aktivitu), zvyšuje krevní srážlivost a antagonizuje částečně příznivý vliv estrogenů na poměr HDL/LDL [22]. NES je jediným progestinem, u kterého lze prokázat estrogení aktivitu [28].

Levonorgestrel je historicky prvním zástupcem skupiny gonanů. Je účinným izomerem racemátu norgestrelu. V porovnání s norethisteronem je jeho inhibiční účinnost na sekreci hypofyzárních gonadotropinů vyšší. Může se proto podávat v nižších dávkách. LNG téměř nepodléhá first-pass efektu, jeho biologická dostupnost je proto téměř 100 %. Kombinované přípravky s LNG snižují koncentraci HDL a estrogeny indukovanou hladinu SHBG v séru. Koncentrace triglyceridů je ve srovnání s přípravky s jinými gonany zvyšována méně. Patrný je androgenní a anabolický efekt [22, 28].

Desogestrel je prodrug, mateřská látka nemá žádnou afinitu k progesteronovým receptorům. Hlavním aktivním metabolitem je 3-keto-desogestrel (etonogestrel). Relativní vazebná afinita k progesteronovému receptoru je ve srovnání s GSD a LNG nejvyšší. Oba méně ovlivňují nepříznivý poměr plazmatických lipoproteinů HDL/LDL a mají nižší androgenní aktivitu. Mají však poněkud vyšší účinek trombogenní [22, 28].

Norgestimát je také proléčivo. Na biologickém účinku se vedle vlastní mateřské látky podílí z větší části jeho hormonálně aktivní metabolity. Metabolizuje se na 17-deacetyl NGM (norelgestromin), na LNG a na 3-keto NGM. Vzhledem k tomu, že jde o prodrug, může být jeho bioaktivace ovlivněna řadou faktorů a tím je jeho biologická dostupnost variabilnější. Výhodou může být, že NGM má příznivý vliv na poměr plazmatických lipoproteinů HDL/LDL. Koncentrace triglyceridů jsou NGM zvyšovány méně, než je tomu u preparátu s GSD a DSG. NGM se prakticky neváže na androgenní, estrogení, glukokortikoidní a mineralokortikoidní receptor. 17-deacetyl NGM a 3-keto NGM vykazují naproti tomu poměrně vysokou afinitu k mineralokortikoidnímu a nižší afinitu k receptoru glukokortikoidnímu. Na rozdíl od LNG má norelgestromin velmi malou afinitu k androgennímu receptoru. NGM v kombinovaných přípravcích nesnižuje estrogeny indukovanou hladinu SHBG [22, 28].

Gestoden je nejsilnějším syntetickým gestagenem, čemuž odpovídají nejnižší dávky nutné k inhibici ovulace i nejnižší dávky obsažené v kombinovaných přípravcích. Má vysokou biologickou dostupnost (téměř 100 %). Má nižší androgenní aktivitu. Afinita GSD k androgennímu receptoru je srovnatelná s afinitou LNG. Přípravky s GSD nesnižují estrogenem indukovanou hladinu SHBG. Má menší nepříznivý poměr plazmatických lipoproteinů HDL/LDL v porovnání s NES a LNG. Stejně jako

desogestrel má podle některých údajů vyšší nepříznivý trombogenní účinek. Ze všech gonanů má GSD nejsilnější afinitu k mineralokortikoidnímu a v menší míře i k glukokortikoidnímu receptoru. Jeho antimineralokortikoidní účinek odpovídá asi 20 % účinku spironolaktonu [22, 27, 28].

Některé progestiny mají schopnost inhibice enzymatického systému obsahujícího cytochrom P 450. Nejsilnějším inhibitorem je gestoden, slabšími inhibitory jsou DSG a v malé míře i LNG a NGM. Mezi slabé inhibitory lze pravděpodobně zařadit i DRSP. Další progestiny, včetně DNG, tento inhibiční efekt nemají. Důsledkem inhibice degradačních enzymů je kumulace účinné látky při opakovaném podávání [28].

Dienogest se řadí do skupiny 19-nortestosteronu, neobsahuje však ethinylovou skupinu na C-17. DNG má zanedbatelnou afinitu k mineralokortikoidnímu a glukokortikoidnímu receptoru. Afinita k androgennímu receptoru je dokonce nižší než afinita přirozeného progesteronu. DNG má prokázanou antiandrogenní aktivitu, která odpovídá 40 % aktivity CPA. In vivo vykazuje silné gestagenní účinky. Ve srovnání s ostatními gestageny má DNG slabé antigonadotropní účinky [22, 28]. Dienogest jako jediný z nově syntetizovaných gestagenů má i slabý estrogenní účinek [18].

Drospirenon

Drospirenon je nový progestin s odlišnou strukturou bez ethinylové skupiny na C-17. Hormon je odvozený od 17 α -spironolaktonu. Po vazbě na receptor vyvolá antimineralokortikoidní účinek, jehož důsledkem je zvýšení vylučování sodíku. Reakcí organismu na natriuretický účinek je zvýšená aktivita renin-angiotenzinového systému, zvýšení plazmatické reninové aktivity i koncentrace aldosteronu. V důsledku natriuretického efektu byla u uživatelů přípravku s DRSP dokumentována tendence k mírnému snižování krevního tlaku. Během užívání dochází k minimálním změnám hmotnosti. Antiandrogenní účinek odpovídá asi 30 – 50 % efektu CPA. Přípravky s DRSP zvyšují koncentraci HDL, snižují LDL a zvyšují signifikantně hladiny triglyceridů. DRSP v kombinovaných přípravcích nesnižuje estrogenní indukovanou hladinu SHBG [22, 28].

Progestiny odvozené od 17 α -hydroxyprogesteronu

Cyproteron acetát je odvozený od 17 α -hydroxyprogesteronu. Ze všech progestinů má nejsilnější antiandrogenní účinek. Tomuto efektu odpovídá výrazný inhibiční účinek na funkci mazových žláz. Jeho progestinová účinnost je využívána v kombinaci s EE za účelem kontracepce a současně k léčbě akné a lehčích forem alopecie u mladých žen. CPA v kombinovaných přípravcích nesnižuje estrogenní indukovanou hladinu SHBG [22, 28].

Epidemiologická studie ve Velké Británii naznačila, že incidence venózní trombembolie u žen užívajících přípravky s obsahem CPA a EE je vyšší než u žen užívajících kombinaci LNG a EE. Doporučuje se používat tuto kombinaci pro terapii androgen dependentních onemocnění u žen, které si současně přejí antikoncepci. Léčba by neměla trvat déle než 3 – 4 menstruační cykly po vymizení příznaků. Použití pouze jako kontraceptivum může představovat vyšší riziko pro pacientky [33].

Chlormadinon acetát má nejvyšší biologickou dostupnost, nesnižuje vazebnou kapacitu SHBG, šetří jaterní buňku a minimálně ovlivňuje její enzymatickou aktivitu,

neovlivňuje metabolismus tuků, nesnižuje periferní inzulínovou senzitivitu, zachovává základní riziko tromboembolické nemoci, zlepšuje kvalitu pleti a snižuje činnost mazových žlázek [18].

Obecně možno říci, že se k lipidovému spektru nejšetrněji chovají gestageny s antiandrogenním účinkem. Jedinou jejich nevýhodou je skutečnost, že s výjimkou chlormadinon acetátu mírně zvyšují hladinu triglyceridů. Toto zvýšení však je při porovnání se změnami způsobenými gestodenum a desogestrelm slabé. Naopak, výhodou gestodenu, desogestrelu a norgestimátu je zvýšení hladin HDL a snížení LDL. Tyto tři syntetické gestageny však mírně snižují periferní inzulínovou rezistenci. U uživatelů s vyšší hladinou triglyceridů preferujeme užití chlormadinon acetátu nebo levonorgestrelu - druhý z nich však nepříznivě ovlivňuje aterogenní index LDL:HDL.

Můžeme také říci, že čím méně se gestagen na SHBG váže, tím více vazebné kapacity poskytuje jiným hormonům, především testosteronu. Spojením testosteronu s SHBG se sníží hladina volného testosteronu v séru, což vede k výraznému zlepšení kvality pleti a snížení činnosti mazových žláz. Protože chlormadinon acetát a dienogest se na SHBG téměř vůbec nevážou, je jejich působení v tomto směru nejvýhodnější [18].

ROZDĚLENÍ PROGESTINŮ DO JEDNOTLIVÝCH GENERACÍ

Původní dělení na první, druhou a třetí generaci progestinů je dnes považováno spíše za vyjádření historické posloupnosti a neodpovídá potřebám zařazení nově syntetizovaných gestagenů [18]. Pro úplnost uvádím přehlednou tabulku [29].

| I. generace | II. generace | III. generace | IV. generace | ostatní |
|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------------|
| etynodiol diacetát | norgestrel | desogestrel | chlormadinon acetát | progesteron |
| lynestrenol | levonorgestrel | gestoden | cyproteron acetát | dydrogesteron |
| norethisteron | norgestrión | norgestimát | | medroxyprogesteron acetát |
| norethynodrel | | | | medrogeston |
| | | | | tibolon |
| | | | | drospirenon |

KRITÉRIA VÝBĚRU PŘÍPRAVKU

Výsledný účinek kombinovaných perorálních kontraceptiv závisí na vyváženosti dávek estrogenu a progestinu a na typu a celkovém množství progestinů v kontraceptivu. Při výběru vhodného kontraceptiva je třeba brát v úvahu dávky obou

hormonů [17].

Důležitým kritériem při výběru přípravku je volba progestinu. Hormonální aktivita progestinů, především pak míra androgenní aktivity, je rozhodující pro vliv gestagenů na lipidové spektrum a na metabolismus glycidů.

Ženám se zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění (hyperlipidémie, diabetes, snížená glukózová tolerance, arteriální hypertenze, zvýšená produkce androgenů) by měly být doporučeny přípravky obsahující progestiny s nízkou androgenní aktivitou. Preparáty s těmito progestiny zvyšují koncentraci HDL cholesterolu a mají menší vliv na metabolismus sacharidů.

U žen se zvýšenou koncentrací triglyceridů by měly být doporučeny přípravky s progestiny s vyšší androgenní aktivitou, které tuto koncentraci nezvyšují.

U žen s výraznými kožními androgenními příznaky, hirsutismem jsou vhodné přípravky s gestageny s antiandrogenní aktivitou.

Pro uživatelky s tendencí ke vzestupu krevního tlaku nebo k přírůstku hmotnosti v průběhu užívání hormonální kontracepce jsou vhodné přípravky s progestiny s antimineralkortikoidním účinkem [28].

Všechny současné přípravky antikoncepčních tablet jsou dominantně gestagenní a obecně lze říci, že čím méně obsahují ethinylestradiolu, tím jsou gestagenní dominantněji. Důvod spočívá v tom, že při snižování dávky ženských hormonů v přípravku nelze paralelně snižovat dávku hormonu žlutého tělíska, protože by se snížil antikoncepční účinek. Takže poměr estrogeny - progestiny se nutně snižuje v neprospěch estrogenů. To je taky důvod, proč dělení přípravků na dominantně estrogení, dominantně gestagenní a vyrovnané se přestalo používat už někdy začátkem 80. let, kdy se dávka estrogenů dostala pod 50 mikrogramů - pak už jsou všechny přípravky dominantně gestagenní [30].

PŘÍZNIVÉ ÚČINKY COC [3, 28]

U každé ženy provází užívání hormonální kontracepce řada příznivých účinků. Příznivých účinků se dnes využívá i v mnoha léčebných indikacích. Nejvýznamnějším příznivým účinkem je samozřejmě zábrana nechtěného otěhotnění. Další účinky:

- ✓ snížení intenzity a délky menstruačního krvácení
- ✓ snížení výskytu funkčních ovariálních cyst
- ✓ snížení výskytu karcinomu ovaria a endometria (výskyt je snížen až na polovinu ve srovnání s kontrolní skupinou, přičemž pozitivní účinek přetrvává ještě dalších 10 – 15 let po vysazení kontracepce)
- ✓ snížení rizika ektopické gravidity
- ✓ snížení rizika pánevní zánětlivé nemoci
- ✓ snížení výskytu benigních lézí prsu
- ✓ příznivý efekt na kožní androgenní obtíže
- ✓ snížení produkce androgenů u žen s hyperandrogenním syndromem
- ✓ zlepšení některých symptomů PMS
- ✓ snížení intenzity dysmenorey
- ✓ snížení frekvence záchvatů u některých pacientek s katameniální epilepsií
- ✓ omezuje se pravděpodobně i výskyt syndromu toxického šoku
- ✓ snížení postmenopauzální osteoporózy

Několik studií prezentovalo u uživatelů kombinovaných přípravků nižší výskyt revmatoidní artritidy. Souvislost tohoto onemocnění s produkcí steroidů dokumentuje i prokázaný příznivý vliv těhotenství na jeho průběh. Mechanismus účinku není známý. Není rovněž jisté, zda může COC ovlivnit průběh již manifestovaného onemocnění.

V souvislosti s užíváním COC bylo rovněž demonstrováno nižší riziko kolorektálního karcinomu. Studie však sledovala pouze velmi malý počet případů. V současnosti proto nelze příznivý vliv na revmatoidní artritidu či potenciální protektivní vliv na kolorektální karcinom považovat za prokázaný [28].

Přípravky kombinovaných orálních kontraceptiv, které jsou v České republice na trhu k 1.4.2007

| Typ přípravku | Progestin | Výrobní název | EE µg/tbl | Progestin µg/tbl |
|------------------------------------------|---------------------|---------------|-----------|------------------|
| Kombinovaný monofázický preparát | | | | |
| | norehisteron | Non-ovlon | 50 | 100 |
| | levonorgestrel | Gravistat | 50 | 125 |
| | | Loette | 20 | 100 |
| | | Microgynon | 30 | 150 |
| | | Minisiston | 30 | 125 |
| | norgestimát | Cilest | 35 | 250 |
| | desogestrel | Marvelon | 30 | 150 |
| | | Mercilon | 20 | 150 |
| | | Novynette | 20 | 150 |
| | | Regulon | 30 | 150 |
| | gestoden | Femoden | 30 | 75 |
| | | Harmonet | 20 | 75 |
| | | Lindynette 20 | 20 | 75 |
| | | Lindynette 30 | 30 | 75 |
| | | Logest | 20 | 75 |
| | | Minesse | 15 | 60 |
| | | Minulet | 30 | 75 |
| | | Mirelle | 15 | 60 |
| | dienogest | Jeanine | 30 | 2000 |
| | cyproteron acetát | Diane | 35 | 2000 |
| | | Chloe | 35 | 2000 |
| | | Minerva | 35 | 2000 |
| | | Vreya | 35 | 2000 |
| | chlormadinon acetát | Belara | 30 | 2000 |
| | drospirenon | Belanette | 20 | 3000 |
| | | Yadine | 30 | 3000 |
| | | Yasminelle | 20 | 3000 |
| Kombinovaný kombifázický preparát | | | | |
| | desogestrel | Gracial | 40 a 30 | 25 a 125 |

| Kombinovaný trifázický preparát | | | | |
|----------------------------------------|----------------|-------------|----------|--------------|
| | norethisteron | Trinovum | 35-35-35 | 500-750-1000 |
| | levonorgestrel | Tri-regol | 30-40-30 | 50-75-125 |
| | | Trinordiol | 30-40-30 | 50-75-125 |
| | | Triquilar | 30-40-30 | 50-75-125 |
| | norgestimát | Pramino | 35-35-35 | 180-215-250 |
| | gestoden | Milligest | 30-40-30 | 50-70-100 |
| | | Tri-minulet | 30-40-30 | 50-70-100 |
| | desogestrel | Laurina | 35-30-30 | 50-100-150 |

Preparáty Minesse a Mirelle se podávají ve schématu 24 tablet a čtyři dny je pauza.

TRANSDERMÁLNÍ KOMBINOVANÁ KONTRACEPCE

Na přelomu 2. a 3. tisíciletí společnost The R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute vyvinula transdermální, kombinovanou hormonální kontracepci, v ČR ji uvedla na trh společnost Janssen - Cilag pod názvem EVRA.

SLOŽENÍ A CHARAKTERISTIKA

Kontracetční náplast obsahuje ethinylestradiol 6 mg a norelgestromin 600 µg v jedné náplasti velikosti 20 cm² (4,5 x 4,5 cm).

Transdermální systém je složen ze tří vrstev: zevní (ochranné vrstvy), medikované adhezivní vrstvy (obsahuje oba hormony) a krycí vrstvy, která se odstraní těsně před aplikací. Medikované náplasti se lepí na očištěnou pokožku buď na hýždě, břicho, záda, hrudník (s vyjímkou prsů) nebo horní zevní část paže [18].

FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetické parametry obou hormonů, podávané formou náplasti, nejsou ještě zcela známe. Nejdůležitějším parametrem v případě perorálního podání je maximální plazmatická koncentrace c_{max} . Po p.o. podání látky dochází k postupnému zvyšování hladiny, která po určité době dosáhne svého vrcholu - c_{max} . Od tohoto okamžiku převládá eliminační děje a plazmatická koncentrace se snižuje. To nastává v případě perorálního a intravenózního podání. V případě, že je látka podávána ve formě náplasti, přičemž kontinuita uvolňování látky do cirkulace je po určitou, relativně dlouhou dobu prakticky konstantní, je distribuce a eliminace látky uvolněné z náplasti neustále stejná. Křivka plazmatické koncentrace pak ztrácí svůj charakteristický koncentrační vrchol [31].

N je progestin známý pod názvem 17-deacetylnorgestimát, správněji levonorgestrel-3-oxim, který je primárním aktivním metabolitem norgestimátu s minimálními metabolickými vlivy [18]. Norgestimát má nízkou afinitu k SHBG. Naproti tomu levonorgestrel, což je sekundární minoritní aktivní metabolit NGM, má afinitu vysokou. Norelgestromin se neváže na SHBG. Větší množství N je tudíž nevázáno na protein, a je dostupnější pro biologickou aktivitu.

Norelgestromin vykazuje velmi mírné, pokud vůbec nějaké, androgenní vlastnosti. Tím se do jisté míry podobá dienogestu.

Hodnocena byla biologická dostupnost obou hormonů z různých míst aplikace náplasti. Porovnávána byla čtyři aplikační místa - břicho, horní část trupu mimo prsa, hýždě a paže. Ačkoliv resorpce obou složek byla při aplikaci na břicho přibližně o 20 % nižší, účinných koncentrací bylo dosaženo stejně jako při aplikaci na ostatní sledovaná místa [18, 31].

Po odstranění náplasti je průměrný eliminační poločas N 28 hodin a EE 17 hodin. Za 24 hod. se uvolní z náplasti 20 µg EE a 150 µg N. Plateau a terapeutické hladiny je dosaženo za 48 hod. po aplikaci náplasti a koncentrace EE v séru je 0,6 - 1,2 ng/ml a N 25 - 75 pg/ml. Tato „terapeutická“ koncentrace se udrží až do desátého dne po nalepení. Tím je poskytnuta určitá rezerva při opomenutí výměny náplasti. Přitom akumulace ethinylestradiolu a norelgestrominu je minimální, a to i při kontinuálním režimu užívání.

Vstřebávání účinných látek neovlivňují i některé mimořádné podmínky, jako sauna, aerobické cvičení, koupání ve studené a teplé vodě [18].

MECHANISMUS ÚČINKU

Mechanismus účinku je stejný jako u COC. EE a N snižují produkci a sekreci gonadotropinů, nenastává „peak“ FSH a LH. Primárním účinkem je inhibice ovulace. K zábraně početí přispívá i změna složení cervikálního hlenu a endometria.

SPOLEHLIVOST METODY

Spolehlivost byla zjišťována po podání náplasti v 21669 cyklech. Celkový Pearl index byl 0,88. Tyto hodnoty jsou nesignifikantně nižší než u COC. Compliance u transdermální metody je lepší (88,2 - 88,7 %) než u COC (77,7 - 79,2 %), neboť při transdermální metodě jsou uživatelky schopné přesněji dodržovat schéma podávání doporučené výrobcem.

U žen s hmotností 90 kg a více je antikoncepční účinnost významně nižší. Významné snížení antikoncepční účinnosti bylo prokázáno také při podávání COC u žen s hmotností 70 kg a více. Příčina sníženého antikoncepčního účinku u obézních nebyla zatím uspokojivě vysvětlena. Společně s náplastmi EVRA nesmí být užívány přípravky obsahující třezalku (*Hypericum perforatum*), protože by mohly způsobit intermenstruální krvácení, event. selhání antikoncepčního účinku. Nepříznivé účinky mohou přetrvávat až 2 týdny po ukončení léčby třezalkou. Selhání antikoncepce bylo popsáno při současném podávání antibiotik s výjimkou tetracyklinu. Mechanismus účinku není znám. Ženy léčené antibiotiky (s výjimkou tetracyklinu) by měly užívat jiný druh antikoncepce [18].

INDIKACE A KONTRAINDIKACE

Indikace a kontraindikace jsou stejné jako u COC. Při užívání COC se zvyšuje riziko výskytu žilního tromboembolismu (trombóza hlubokých žil, plicní embolie), riziko kolísá v závislosti na gestagenu (žilní tromboembolismus u uživatelék COC s obsahem EE menším než 50 µg je 20 - 40 případů na 100 000 žen za rok, u neuvivatelék

je 5-10 případů na 100 000 žen za rok). Zatím není známo riziko výskytu žilního tromboembolismu u transdermální metody [18].

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Výskyt nežádoucích účinků byl u kontracepční náplasti a u COC podobný, s výjimkou vyššího výskytu místních kožních reakcí, které se objevily pod náplastí nebo v jejím blízkém okolí. Tyto reakce se vyskytovaly ve 20 % případů a byly většinou mírné, pouze ve 2,6 % vedly až k vysazení. Při porovnání náplasti se steroidem a náplastí s vehikulem byla iritace kůže přibližně ekvivalentní [31].

Občasnými nežádoucími účinky byly bolesti hlavy a nauzea. Infekce horního respiračního traktu se vyskytovaly významně častěji u žen užívajících COC než u transdermálních náplastí (17,9 % vs. 13,3 %). V prvních dvou cyklech, ne později, docházelo u žen s náplastmi k vyššímu výskytu dysmenorey (13,3 % vs. 9,6 %) a k napnutí a bolestivosti prsů oproti ženám s COC (18,7 % vs. 5,8 %). Ve třetím cyklu poklesla incidence těchto příznaků na 3 % nebo méně a nebyla významná oproti skupině s COC. Analýza ukázala, že většina aplikačních nežádoucích reakcí (92 %) a symptomů pramenících z bolestivosti a napětí v prsech (86 %) byla mírná nebo středně závažná a jen 1-2 % žen byla nucena přerušit užívání náplasti kvůli těmto problémům. Pouhé 0,2 % respondentek vykazovaly závažné nežádoucí účinky, které byly vztahovány k aplikaci kontracepční náplasti a vynutily si ukončení účasti ve studii.

Změny tělesné hmotnosti v průběhu podávání antikoncepčních náplastí byly mírné a to v průměru o 0,3 kg. Změny tělesné hmotnosti během aplikace kontracepční náplasti odpovídají působení jiných aplikačních forem na hmotnost (perorální, injekční, implantátům). Při porovnání změn hmotnosti ve skupinách žen aplikujících si aktivní náplast a placebo byla zaznamenána v obou skupinách obdobná distribuce vývoje tělesné váhy.

Výskyt krvácení z průniku a výskyt špinění u žen byl nízký a nelišil se od žen s COC. Používání těchto náplastí nebylo spojeno ani s fototoxicitou, ani s fotoalergií [18, 31].

V kontrolované studii Abramse a kol. byla studována přilnavost náplasti k pokožce. Bylo sledováno 70 552 náplastí a bylo zjištěno, že z tohoto množství muselo být nahrazeno pouze 4,7 % náplastí; z toho 1,8 % kvůli úplnému odlepení a 2,9 % kvůli částečnému odlepení. U dalších 4 877 náplastí, které byly používány v horkém a vlhkém klimatu, muselo být nahrazeno 1,7 % kvůli úplnému odlepení a 2,6 % kvůli částečnému odlepení. Pouze jedna náplast z 87 (tj. 1,1 %) musela být nahrazena kvůli mimořádné námaze spojené se značným pocením [31].

Jiná studie poskytuje údaje o odlepení náplasti ve vztahu k lokalitě přilepení. Nejčastěji docházelo o úplnému odlepení při aplikaci v oblasti trupu (1,10 %), k částečnému odlepení při aplikaci v oblasti horní části paže (2,78 %). Nejoblíbenějším místem aplikace byly hýždě (47,92 % všech náplastí). Zde došlo k úplnému odlepení v 0,40 %, k částečnému odlepení v 0,45 % [18].

Závěrem můžeme říct, že přilnavost náplastí je velmi dobrá a teplota, vlhkost ani fyzická zátěž ji neovlivňují [31].

DEPOTNÍ KOMBINOVANÁ KONTRACEPCE

Injekční preparáty se aplikují i. m. Využívá se kombinace 5 mg estradiolcypionát a 25 mg DMPA. Jednoměsíční injekce je značně účinná, selhání je menší než 1 %. Další možnou kombinací je 5 mg estradiol-valerát a 50 mg NES-EN. Výhodou je, že hormony obchází GIT a játra. Vyloučením primární pasáže játry dochází k minimalizaci vlivu na hematologické a metabolické parametry. Kombinací obou steroidů se zvyšuje i pravidelnost menstruačních cyklů. Kromě toho je možné je i rychleji vysadit, než by tomu bylo v případě Depo Provera. Zdá se také, že když se přestane s podáváním, tak se plodnost obnovuje rychleji.

Depotní kombinované preparáty jsou k dispozici, ale používají se pouze sporadicky v Evropě a velmi omezeně též v některých oblastech Asie a Jižní Ameriky. V České republice není žádný dostupný [3, 4, 18, 26].

GESTAGENNÍ KONTRACEPCE

Přípravky gestagenní kontracepce je praktické dělit podle způsobu aplikace:

- perorální
- injekční
- podkožní implantáty
- nitroděložní tělíška s progestinem

PROGESTINOVÁ ORÁLNÍ KONTRACEPTIVA

Tabletám obsahující pouze progestin se říká též minipilulky nebo luteální suplementace či vystupují pod zkratkou POP (progestin-only-pill, v ČR je tato zkratka neobvyklá), jde o kontinuální podávání nízkých dávek progestinu. Název „minipilulka“ je odvozen z faktu, že denní dávky progestinu jsou nižší, až pětina ve srovnání s dávkami v kombinovaných přípravcích.

První pilulka obsahující 0,5 mg chlormadinon-acetátu se objevila na trhu ve Francii v roce 1968 pod názvem Nacenyl po zjištění, že tento progestin brání otěhotnění, i když ne vždy blokuje ovulaci [3, 4].

Kontinuální kontracepční podávání progestinu má velmi komplexní účinek. Hlavní mechanismus účinku spočívá ve vlivu na uspořádání makromolekul mukopolysacharidů v cervikálním hlenu, který se stává hustým, neprostupným pro spermie. Tento efekt začíná asi 2 hodiny po požití a trvá necelý den (asi 20 – 22 hodin). Proto je nezbytné užívat přípravek vždy ve stejnou denní dobu, na hodinu přesně. Dalším účinkem je potlačení proliferace endometria, které je atrofické a nevytváří podmínky pro případnou nidaci blastocysty. Možnost nidace se omezuje též snížením transportu blastocysty vejcovody. Následkem toho však připadá v úvahu častější výskyt mimoděložního těhotenství při selhání. Vliv na ovulaci je zcela nepravidelný, negativní zpětná vazba gestagenů nemusí být vždy zcela 100 %, některé cykly jsou tak anovulační jiné nikoliv.

NEVÝHODY – RIZIKA

V důsledku nedostatečné inhibice ovulace probíhají anovulační a ovulační cykly nepravidelně. S tím souvisí nižší kontracepční spolehlivost oproti kombinovaným preparátům. Narušení endometriálního cyklu má za následek vyšší výskyt nepravidelného krvácení (zvláště u mladých žen), které při dlouhodobé aplikaci postupem času většinou vymizí. Někdy však je důvodem pro přerušení. U více než 50 % uživatelů se ustálí více méně pravidelný cyklus o délce 25 – 35 dní. Amenorea se vyskytuje především u starších žen a je vždy důvodem k vyšetření, zda nejde o těhotenství (zejména ektopické).

Od minipilulek nemůžeme očekávat příznivé zejména kosmetické účinky jako u COC, kde za nimi stojí estrogeny. Nemůže být také řeč o posunování a řízení menstruace. Tableta se totiž užívá nepřetržitě, bez sedmidenní přestávky, vždy 1 denně.

VÝHODY - INDIKACE

Výhodou je, že odpadnou nepříznivé a vedlejší nežádoucí účinky estrogenové složky kombinovaných orálních kontraceptiv. Jsou proto vhodné pro ženy, u nichž COC byla kontraindikována nebo u žen, u kterých přetrvávaly nepříznivé účinky estrogenů, např. GIT obtíže, retence tekutin, bolesti hlavy, mastodynie, edémy sliznic, hypertenze, nárůst myomů.

Minipilulky jsou vhodné pro kuřačky, ženy starší 35 let, ženy s léčenou hypertenzí (stabilizovaná hypertenze na monoterapii však není kontraindikací k užití COC), ženy s cukrovkou bez závažných komplikací, ženy se systémovým autoimunitním onemocněním, ženy s rodinnou anamnézou zatíženou rizikovými faktory arteriální příhody, ženy s vyšším rizikem pánevní zánětlivé nemoci, ženy s častější, silnou a bolestivou menstruací, ženy s endometriózou a bolestmi s ní spojenými, ženy s rizikem karcinomu endometria a ovaria, epileptičky (podle typu a zavedené farmakoterapie - navozujeme dlouhodobou stabilní hladinu ovariálních steroidů a tím bráníme jejímu nežádoucímu kolísání) [18].

Progestinová kontracepce je mimořádně vhodná v laktaci, přičemž není vůbec změněna kvalita a množství vytvořeného mléka. Malé množství hormonu je však do mateřského mléka vylučováno. V případě gestagenu ENG je požití dítětem 0,01 – 0,05 µg/kg t. hm./den (při požití 150 ml mléka/kg/den). Údaje z dlouhodobého sledování nejsou k dispozici, údaje o 7měsíčním podávání hormonu nenasvědčují o riziku pro kojenné dítě.

Perorální progestinovou kontracepci lze užívat záhy po šestinedělí, jelikož tyto kojící ženy obvykle ještě nemají menstruaci, nehrozí nebezpečí narušení pravidelného cyklu. [1, 3, 4, 22, 23, 26].

KONTRAINDIKACE

- potvrzené nebo suspektní těhotenství
- aktuální žilní trombembolická porucha
- probíhající nebo v anamnéze uvedené těžké jaterní onemocnění, pokud nedošlo k normalizaci jaterních funkcí
- gestagen-dependentní tumory
- vaginální krvácení nejasné etiologie
- přecitlivělost na účinnou látku

Zvýšenou pozornost je třeba věnovat pacientkám s trombembolickými poruchami v anamnéze, kardio a cerebrovaskulárními chorobami, poruchami jaterní činnosti, hypertenzí, epilepsií, migrénou. Ženy, které mají sklon k chloazmatu (což jsou nažloutle hnědé pigmentové skvrny na kůži, zvláště v obličeji), by se neměly slunit [17].

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Z nežádoucích účinků je nečastější již zmiňované nepravidelné krvácení (až u 50 %, po několika měsících užívání je patrný sklon k méně častému krvácení). Mezi další běžné nežádoucí účinky patří akné, bolesti v prsech, bolesti hlavy, změny nálady, nevolnost, snížení libida a přírůstek hmotnosti. Méně často nebo ojediněle se vyskytují potíže při používání kontaktních čoček, alopecie, dysmenorea, vaginální infekce, únava, zvracení, různé kožní reakce, ztráta vlasů, plynatost (spíše pocit zvýšeného napětí v břiše), zvýšený výskyt ovariálních cyst, ty jsou benigní a většinou mizí bez léčby [17, 23]. V případě vzniku větší cysty, způsobující určité bolesti, samotné vysazení POP většinou postačí k tomu, aby tyto cysty vymizely. Pro ženy, u kterých se v minulosti vyskytly vaječnickové cysty vyžadující gynekologickou léčbu, je riziko, že se objeví další cysty [26]. Minipilulky zhoršují kvalitu pohlavního života (příliš zahuštěný cervikální a vaginální sekret vyžaduje např. použití lubrikancí, je zhoršená kvalita orgasmu) [22]. Deprese je zřejmě jen teoretická obava, stejně jako osteopenie [23].

Ochrana před ektopickým těhotenstvím není u kontraceptiv obsahujících pouze progestiny tak účinná jako u COC. Tato skutečnost je často spojována s častým výskytem ovulace při použití minipilulek. Mezi další rizikové faktory patří údaj o ektopickém těhotenství v anamnéze a poškození vejcovodu v důsledku infekce nebo chirurgického výkonu.

U všech kontraceptiv s nízkou dávkou hormonů dochází k vývoji folikulů; příležitostně může folikul pokračovat v růstu a překročit velikost, které by dosáhl v normálním cyklu. Tyto zvětšené folikuly zpravidla spontánně vymizí. Často jsou asymptomatické, v některých případech jsou spojeny s mírnou bolestí břicha. Ve vzácných případech vyžadují chirurgický zásah.

Klinicky relevantní účinky na metabolismus cukrů, lipidů a na hemostázu nebyly pozorovány [17].

PŘÍZNIVÉ ÚČINKY

- snižují krevní ztrátu, případně způsobují amenoreu
- blokádu menstruačního cyklu kontinuální aplikací progestinu lze využít také u patologických projevů vázaných na premenstruační nebo menstruační fázi cyklu, jako je premenstruační syndrom, menstruační migréna, menstruační epilepsie apod.
- může odstranit potíže při pánevních bolestech v souvislosti s endometriózou i při idiopatických bolestech při pelipatii
- gestagení antikoncepce, především DMPA, výrazně snižuje riziko karcinomu endometria (po roce užívání DMPA je pokles rizika o 80 %), studie o vlivu na riziko ovariálního karcinomu nejsou, ale předpoklad, že bude sníženo, je logický (je snížený počet ovulací)
- svým vlivem na neprostupnost cervikálního hlenu výrazně snižuje riziko PID

- pozitivní vliv na epilepsii, je vhodná, pokud jejímu užívání nebrání terapie antiepileptiky indukujícími jaterní enzymy

Obecně platí, že příznivé neantikoncepční zdravotní účinky gestagenních metod jsou nejvýraznější u depotního medroxyprogesteron acetátu, v menším rozsahu následují implantáty. Efekt minipilulek je v tomto smyslu patrně menší a většinou ani nebyl seriózně zkoumán [18].

INTERAKCE

Účinnost přípravku může být snížena interakcí s induktory jaterních enzymů, např. léky pro léčbu epilepsie - hydantoináty, barbituráty, primidon, karbamazepin, oxkarbazepin, felbamát, tuberkulózy – rifampicin, rifabutin a infekce HIV – ritonavir. Pravděpodobné jsou též interakce s griseofulvinem a přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou.

Indukce enzymů nedosahuje svého maxima dříve než za 2 – 3 týdny, ale poté může přetrvávat ještě nejméně 4 týdny po ukončení podávání léků. U žen léčených léky indukujícími enzymy je vhodné doporučit, aby navíc dočasně používaly bariérovou metodu kontracepce, nebo jim předepsat jinou nehormonální metodu kontracepce.

Ačkoliv je účinek kombinovaných tablet ovlivňován celou řadou antibiotik, netýká se tento problém minipilulek. Je to z důvodů, že progestiny nepodléhají enterohepatálnímu cyklu jako estrogeny. Bakterie, žijící v tlustém střevě, jsou schopny přeměňovat estrogeny látky do dále použitelné formy, která je znovu vstřebána do krve a přivedena do jater. Střevní bakterie nemají tento účinek na progestiny, jejich přítomnost či nepřítomnost ve střevě je při užívání POP nepodstatná.

Při léčbě aktivovaným absorpčním uhlím může dojít ke snížení absorpce steroidů a tím i jejich účinnosti, aktivní uhlí je možné užít až za 3 – 4 hodiny po podání minipilulky [17, 26].

DÁVKOVÁNÍ

Tablety se užívají každý den přibližně ve stejnou dobu tak, aby byl interval mezi užitím dvou tablet vždy 24 hodin. První tableta se užívá první den menstruačního krvácení. Užívání je možno zahájit i 2. – 5. den, ale po dobu prvních sedmi dnů užívání se doporučuje použití bariérové metody kontracepce. Poté se trvale užívá každý den jedna tableta, kontinuálně, bez sedmidenní přestávky, bez ohledu na případné krvácení. Tablety se neberou v žádných cyklech, i když krabička většinou obsahuje 28 tablet, nemá nic společného s 28denním menstruačním cyklem.

Po potratu v 1. trimestru se doporučuje užívání zahájit ihned. Po porodu nebo potratu ve 2. trimestru je možné užívání přípravku zahájit před znovuobjevením se menstruace. Pokud od porodu uplynulo více než 21 - 28 dní, je třeba vyloučit těhotenství a první týden používat ještě další metodu kontracepce.

Při přechodu z jiných progestinových kontraceptiv se podávání zahajuje kdykoli v případě užívání perorálního kontraceptiva, u implantátu a u nitroděložního tělíska v den jeho vyjmutí, při přechodu z injekčně podávaného kontraceptiva v době určené pro další injekci. Při přechodu z kombinovaného perorálního kontraceptiva se podávání zahajuje následující den po užití poslední aktivní tablety.

Postup při vynechání tablety je následovný. Opozdí-li se žena s užitím tablety o méně než 12 hodin, vezme si zapomenutou tabletu ihned a další tabletu pak v obvyklou dobu. Opozdí-li se o více než 12 hodin, je třeba v následujících sedmi dnech používat

současně ještě další metodu kontracepce. Pokud k vynechání tablety došlo v prvním týdnu a k pohlavnímu styku došlo v týdnu před vynecháním tablety, je třeba vzít v úvahu možnost otěhotnění. Toto opatření je uvedeno zejména pro gestagen desogestrel. V případě hormonu lynestrenolu může dojít k oslabení kontracepčního účinku, pokud mezi užitím dvou tablet uplynulo více než 27 hodin. Při vynechání tablety o méně než 3 hodiny si žena vezme tabletu ihned, jakmile si vzpomene, a další tablety užívá v obvyklou dobu. Pokud vynechala tabletu o více než 3 hodiny, má se řídit podle stejného pravidla jako v předchozím případě.

Dojde-li v průběhu 3 – 4 hodin po užití tablety ke zvracení, platí stejná opatření jako při vynechání tablety [17].

KONTRACEPČNÍ ÚČINNOST

Kontracepční účinnost je nižší než u kombinované kontracepce. Pearlův index se pohybuje mezi 0,3 – 5. Jako u všech antikoncepčních metod, při kterých nedochází k zábraně ovulace, stoupá s věkem index účinnosti, protože stárnutím klesá počet ovulací, což snižuje i možnost otěhotnění.

U žen mladších než 35 let je Pearlův index až 5; nad 35 let už 0,8 a u starších než 40 let pouze 0,3 – v tomto vyšším věku se stává vhodným typem kontracepce. Účinnost však vždy závisí na přesnosti užívání. Po zapomenutí užití účinnost rychle klesá, obnovuje se až za 48 hodin po znovuzahájení užívání [4, 26].

ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Riziko výskytu karcinomu prsu obecně narůstá s přibývajícím věkem. Při užívání orální kontraceptiv je riziko diagnózy karcinomu prsu mírně zvýšeno. Toto zvýšené riziko postupně mizí během 10 let po ukončení užívání orálních kontraceptiv a nemá vztah k délce užívání, ale k věku ženy užívající tato kontraceptiva. Očekávané počty diagnostikovaných případů na 10 000 žen užívajících COC (do 10 let po ukončení užívání) oproti ženám, které ve stejném období života orální kontraceptiva nikdy neužívaly, byly vypočteny pro následující věkové skupiny takto: 4,5/4 (16-19 let), 17,5/16 (20-24 let), 48,7/44 (25-29 let), 110/100 (30-34 let), 180/160 (35-39 let) a 260/230 (40-44 let).

Riziko u žen užívajících kontraceptiva obsahující pouze gestagen je možné podobného rozsahu jako riziko spojené s kombinovanými orálními kontraceptivy. U kontraceptiv obsahujících pouze gestagen jsou však doklady méně průkazné. V porovnání s absolutním rizikem vzniku karcinomu prsu během života je zvýšené riziko spojené s užíváním orálních kontraceptiv nízké. Případy karcinomu prsu diagnostikované u žen užívajících orální kontraceptiva bývají v méně pokročilém stadiu než u žen, které je neužívaly. Zvýšené riziko pozorované u žen užívajících orální kontraceptiva může být způsobeno časnější diagnózou, biologickými účinky orálních kontraceptiv nebo kombinací obou aspektů. Vzhledem k tomu, že biologické účinky nelze vyloučit, je třeba individuálně zvážit poměr mezi prospěchem a rizikem u žen s preexistujícím karcinomem prsu a u žen, u nichž je karcinom prsu diagnostikován během užívání konkrétního přípravku. Stejně podobně nelze vyloučit biologické účinky gestagenů na karcinom jater.

Epidemiologický výzkum ukázal souvislost užívání COC se zvýšeným výskytem venózní trombembolie. Klinická relevance tohoto zjištění pro desogestrel a lynestrenol není známa, přesto v případě trombózy má být užívání přerušeno. Vysazení přípravku má být rovněž zváženo v případě dlouhodobé imobilizace z důvodu

chirurgického zákroku nebo nemoci. Trombembolická choroba v anamnéze signalizuje možnost rekurence. Obecně je riziko trombózy vyšší u žen užívajících orální kontracepci než u těch, které ji neužívají, není však tak vysoké jako v těhotenství. Předpokládá se, že riziko při užívání POP, je nižší než u tablet obsahující i estrogeny.

Přesto, že gestageny mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a glukózovou toleranci, není prokázána potřeba úpravy terapeutického režimu u žen s diabetem. V prvních měsících by však měly být sledovány.

Rozsáhlé epidemiologické studie nezjistily žádné zvýšené riziko vrozených vad u dětí matek, které před těhotenstvím užívaly orální kontraceptiva, ani teratogenní účinky v případech kdy byly minipilulky nechtěně užívány během těhotenství [17].

PREPARÁTY DOSTUPNÉ V ČR

Dnes je k dostání na trhu přípravek Cerazette, nizozemské firmy Organon. Preparát obsahuje gestagen desogestrel v množství 75 µg v potahované tabletě. Po p.o. podání je DSG rychle absorbován a přeměněn na etonogestrel. Mechanismus kontracepčního účinku spočívá v inhibici ovulace ovlivněním uvolňování GnRH a v modulaci uvolňování LH ve folikulární a luteální fázi. Mezi další účinky patří zvýšená viskozita cervikálního hlenu. Inhibice ovulace se v případě tohoto přípravku blíží 100 %. Po dobu užívání přípravku Cerazette je hladina přirozeného estrogenu estradiolu v krvi srovnatelná s hladinou obvyklou v první polovině přirozeného cyklu, ale je snížena ve srovnání s druhou polovinou přirozeného cyklu. Není známo, zda to má nějaký vliv na pevnost kostí.

Exluton, firmy Organon, obsahuje progestin lynestrenol v dávce 500 µg v jedné tabletě. V těle podléhá lynestrenol přeměně na biologicky aktivní metabolit norethisteron. U 70 % žen nedochází ke každoměsíčnímu uvolňování vajíčka z vaječníků [17].

Dříve se používal preparát Monogest, který obsahoval 300 µg norethisteronu.

INJEKČNÍ FORMA KONTRACEPCE

Metoda masově rozšířená zejména v zemích třetího světa, pro snadné podávání a nízkou cenu, ale i např. v USA a Evropě.

V našich zeměpisných šířkách se využívá toho, že tuto formu kontracepce stejně jako minipilulky mohou používat i kojící ženy, protože čistě progestinová antikoncepce nemá na kojení žádný vliv [1, 3]. Doporučuje se však, aby kojící ženy vyčkaly 4 – 6 týdnů po porodu, než začnou užívat buď čistě gestagenní tablety nebo injekční progestinovou formu, a to z důvodu, že se nepravidelná menstruace objevuje tím spíše, čím dříve se začaly preparáty brát [26]. Indikována je i ženám, u kterých jsou kontraindikovány estrogeny a ženám, kde případné zavedení IUD brání riziko pánevní infekce.

Mechanismus účinku je podobný jako u POP – zahuštění děložního hlenu a ztenčení děložní výstelky; dále dochází k potlačení sekrece hypofyzárních gonadotropinů, což u žen v reprodukčním věku zabraňuje zrání folikulů s následnou anovulací [2, 4, 26].

Podávají se takové formy hormonů vaječnicku, jejichž účinek je dlouhodobý. Do tkáně se nezavádí injekční jehlou roztok účinné látky, ale suspenze mikrokystalů, které se pomalu rozpouštějí a uvolňují do oběhu. Dávka gestagenů obsažených v injekci vyvolá prudký počáteční vzestup koncentrace v krvi, časem se pak pomalu snižuje, ale

nikdy neklesne pod hranici, která je potřebná k zábraně ovulace. Dříve, než by pod tuto úroveň klesla, je aplikována další injekce. Injekce se aplikuje i. m., do hýžděového svalu. Jedna injekce navozuje dvou až tříměsíční spolehlivou kontracepci navozením anovulačních cyklů, obvykle bez přítomnosti spádového krvácení. Pokud žena užívá léky, které zvyšují aktivitu jaterních enzymů, je vhodné zkrátit intervaly mezi jednotlivými injekcemi o dva týdny [1, 3, 26].

Používají se depotní medroxyprogesteron-acetát a depotní norethisteron-enantát (NES-EN). DMPA se injikuje poprvé 5. den cyklu v dávce 150 mg i.m., NES-EN v dávce 200 mg. Účinek DMPA přetrvává 3 měsíce, NES-EN 2 měsíce [2, 4]. DMPA patří k progestinům, které mají příznivé metabolické vlastnosti, tj. nemění se na mužské pohlavní hormony, neovlivňují cholesterol a nemají celou řadu nepříznivých vlastností [1].

VÝHODY

Gestagení metody antikoncepce snižují intenzitu menstruačního krvácení, případně mohou navodit až úplnou amenorheu. DMPA je tak vhodnou alternativou řešení polymenorhey, hypermenorhey, menorhagie, dysfunkčního děložního krvácení a sideropenické anémie, která s nimi souvisí.

Blokádu menstruačního cyklu lze využít také u patologických projevů vázaných na premenstruační nebo menstruační fázi cyklu, jako je premenstruační syndrom, menstruační migréna, menstruační epilepsie apod.

Progestiny obecně mají pozitivní vliv na epilepsii a z tohoto pohledu je gestagení antikoncepce pro epileptičky vhodná. Na druhé straně některá antiépileptika indukují aktivitu jaterních enzymů, které metabolizují steroidy, a tak mohou snížit spolehlivost metody. To se ovšem netýká depotní injekční antikoncepce. DMPA je dokonce výslovně doporučen pro ženy s epilepsií refrakterní na standardní antikonvulzní terapii.

V úvodu už bylo řečeno, že jsou vhodné pro kojící ženu. Při užívání DMPA byl dokonce prokázán vzestup tvorby mléka. Se zahájením antikoncepce se nicméně doporučuje vyčkat na konec šestinedělí [18].

Výhodou této formy kontracepce je mimořádně vysoká spolehlivost (vyšší účinnost než POP), hladina hormonu je stálá, není závislá na zapomenutí tablety, není ohrožena současným užíváním jiných léků, ani při sníženém vstřebávání ze zažívacího ústrojí, dokonce když uživatelka překročí 3 měsíce, hladina hormonu vydrží ještě několik týdnů po jejich uplynutí [1].

Injekční preparát poskytuje ochranu proti zánětlivě infekčnímu poškození vejcovodů a to z důvodu zahuštění děložního hlenu. Injekční aplikace gestagenů dále snižuje nebezpečí vzniku mimoděložního těhotenství a také nebezpečí vzniku vaječnickových cyst tím, že zabraňuje ovulaci. Tato forma kontracepce je doporučována i ženám se srpkovitou anémií. V průběhu tohoto onemocnění dochází k menším relapsům či krizím a krevní nález se zlepšuje oproti ženám, které tyto injekční gestageny neužívají. V roce 1991 byly zveřejněny výsledky vědeckých prací, prováděné WHO, které ukázaly asi pětinasobný ochranný účinek DMPA proti vzniku karcinomu endometria, ochranný efekt přetrvává ještě osm let po vysazení [26]. Z logiky věci, když je všeobecně přijato, že nejvýznamnější rizikový faktor je celoživotní počet ovulací, lze předpokládat i ochranný vliv na riziko karcinomu ovaria [18].

NEVÝHODY

Nevýhodou je stejně jako u orální progestinové kontracepce nestabilita menstruačního cyklu, menší po NES-EN než po DMPA. Prodloužené nebo časté krvácení bývá pak důvodem k přerušení této kontracepce v hospodářsky vyspělých zemích. Uživatelka musí být proto důkladně poučena před první aplikací. Platí, že čím delší dobu se injekce podává, tím se vyhlídky na úpravu menstruace zlepšují. Pro léčebný zásah při neúspěšné poruše menstruačního cyklu se doporučuje buď do 4 týdnů po předchozí injekci aplikovat další nebo 14 dní orálně podávat estrogen (např. až 50 µg EE), třetí možností může být diagnostická kyretáž. Rozvrácení cyklu se nemusí bát kojící ženy, u kterých se menstruace objevuje většinou nejdříve půl roku po porodu, někdy i později [1, 4, 26]. Ženy, které s touto injekční metodou začínají, mohou přibrat na váze, toto ztloustnutí však poměrně brzy odezní. Zajímavé je, že ženy, které již nějakou nadváhu mají, jsou dalším tloustnutím postiženy méně než ženy, které byly původně štíhlé. Někde se uvádí, že k přírůstku tělesné hmotnosti a retenci tekutin dochází při podávání vysokých dávek používaných v léčbě zhoubných nádorů [17]. Další negativní stránkou, která bývá někdy injekční formě připisována, jsou deprese. Deprese se ale týkají pouze žen, které k nim měly sklon již před tím. Vedlejším projevem může být i výskyt akné, mastných vlasů a ztráty pohlavního zájmu (poslední věta se spíše týká DMPA) [26]. Další nevýhodou je, že návrat ovulace trvá po NES-EN asi 2,6 a po DMPA asi 5,5 měsíců a návrat fertility asi 6 - 7 měsíců (až jeden rok [26]) po injekci. Více než 90 % uživatelék dosáhne otěhotnění do 2 let po skončení tohoto typu antikoncepce [1, 4].

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

S použitím gestagenů souvisely příležitostně až vzácně následující nežádoucí účinky, které jsou seřazeny spíše podle své závažnosti než podle četnosti výskytu:

- 1) Anafylaxe a anafylaktoidní reakce
- 2) Tromboembolické poruchy, zvýšení počtu bílých krvinek a destiček
- 3) Centrální nervový systém: nervozita, nespavost, somnolence, únava, deprese, závratě a bolesti hlavy, nespavost, zmatenost, křeče, ztráta koncentrace, poruchy zraku
- 4) Kůže a sliznice: kopřivka, pruritus, exantém, akné, hirsutismus a alopecie
- 5) Urogenitální systém: nepravidelné děložní krvácení, špinění, amenorhea, leukorhea, bolest v pánvi, vaginitida, dlouhodobá anovulace, změna cervikálního sekretu, cervikální eroze
- 6) Gastrointestinální systém: nevolnost, bolest břicha, břišní dyskomfort, nadýmání, porucha jaterních funkcí, žloutenka, zvracení, zácpa, průjem, sucho v ústech
- 7) Prsa: zvýšená citlivost, mastodynie a galaktorea
- 8) Muskuloskeletální systém: artralgie, astenie, bolest zad, reakce v místě vpichu, křeče nohou, ztráta kostní hmoty
- 9) Metabolismus a výživa: snížená glukózová tolerance, adrenergní účinky, kortikoidům podobná reakce, diabetická katarakta, dekompenzace diabetu, glykosurie
- 10) Různé: horečka, změny tělesné hmotnosti, retence tekutin, otoky, změněné libido nebo anorgasmie, záchvaty horka, hyperkalcémie, změna chuti k jídlu [17]

KONTRAINDIKACE

Injekční forma kontracepce je kontraindikována při tromboflebitidě, tromboembolii, při postižení mozkových cév (i v anamnéze), při poruchách jaterních funkcí, při vaginálním krvácení z nejasných příčin, při malignitě v oblasti prsu a pohlavních orgánů, nebo při podezření na ni [17].

K relativním kontraindikacím můžeme přiřadit těžší endogenní depresi, přítomnost dalších rizikových faktorů osteoporózy a období perimenopauzy [18].

Bohužel není dosud plně vyloučeno riziko zvýšeného výskytu rakoviny prsu [4]. U jedné rasy psů (beaglů) se totiž zjistilo, že zvyšuje výskyt rakoviny mléčné žlázy. Pečlivým zkoumáním se zjistilo, že touto komplikací trpí výhradně tato psí rasa. U žádného jiného psa, jiného živočicha a ani u člověka nebyl podobný účinek zaznamenán [2]. Výzkumná studie (publikovaná v roce 1989) na Novém Zélandu neprokázala celkově žádná zvýšená rizika pro vznik rakoviny prsu, vykazala přesto velmi malé zvýšení těchto rizik u žen do věku 25 let, které tuto metodu používaly více než šest roků. Počet žen byl však v této skupině mimořádně malý, takže závěry nejsou zcela spolehlivé. Dá se říct, že zatímco DMPA zvyšuje poněkud rizika u žen velmi mladých, má u žen starších spíše účinek lehce protektivní. Protože je karcinom prsu u mladých žen velmi vzácný, nevyvolává toto lehké zvýšení rizika v jejím skutečném výskytu velký rozdíl. Problémem není, že by se rakovinné nádory tvořily dříve, ale že se při tomto druhu antikoncepce rakovina, která by se jinak objevila stejně, pouze snadněji pozná [26]. Riziko rakoviny děložního hrdla se nejeví být vyšším než u ostatních žen.

Zatím nebylo zjištěno, že by DMPA měl vliv na krevní srážlivost, aplikace injekce ženám, které prodělaly HŽT je bezpečná. Podobně nemá žádný vliv na krevní tlak. V otázce jeho působení na hodnoty HDL cholesterolu jsou určité nejasnosti. Z omezených podkladů vyplynulo, že DMPA snižuje asi o 15 % hladiny HDL cholesterolu v krvi. Jaké jsou skutečné důsledky poklesu hodnot ochranných látek, není zatím prakticky známo [26]. U některých pacientek může také dojít ke snížení glukózové tolerance [17].

Publikována byla i informace, že kontracepční aplikace DMPA vedla u uživatelky ke snížení kostní denzity v páteři a krčku femuru a následně tak vede k osteoporóze (tato denzita byla však vyšší než u postmenopauzálních kontrol) [4]. Používání injekcí DMPA totiž snižuje sérové hladiny estrogenu a je spojeno se ztrátou hustoty kostních minerálů spolu s tím, jak se kostní metabolismus adaptuje na nižší hladiny estrogenu. Tato ztráta je obzvláště závažná během adolescence a časné dospělosti, kritického období pro růst kostní hmoty. Ztráta kosti je větší při delším užívání a může být ireverzibilní. Jak u dospělých, tak u dospívajících dívek se zdá pokles kostní hustoty alespoň částečně reverzibilní poté, co je podávání MPA injekcí přerušeno a ovariální produkce estrogenu vzroste. Po ukončení užívání DMPA injekcí (150 mg i.m.) došlo během dvou let k částečné úpravě kostní hustoty směrem k původním hodnotám. Delší trvání léčby bylo spojeno s pomalejší obnovou kostní hustoty. Při rozvaze riziko/přínos je vhodné u žen, které mají další rizikové faktory osteoporózy, zvážit jiné metody kontroly početí, resp. doporučit přísun vitamínu D a vápníku [17].

KONTRACEPČNÍ ÚČINNOST

Kontracepční účinnost DMPA vyjádřena Pearlovým indexem je 0,3 - 1,2; u NES-EN je o něco nižší, Pearlův index je 0,2 - 2,6 [2, 4]. Kromě zmíněné vysoké

spolehlivosti je výhodou také vymizení většiny menstruačních nepříjemností, jako bolesti a křeče. V důsledku snížené krevní ztráty nejsou chudokrevné ženy ohroženy úbytkem železa [25].

Preparát u nás používaný je Depo-Provera, obsahující 150 mg DPMA v 1 ml přípravku. Uplatňuje se také v léčbě endometriózy a některých nádorů [17].

Ve více než 40 zemích je registrován (v ČR nikoliv) preparát obsahující 200 mg norethisteron enanthátu. Je určen k aplikaci každé dva měsíce a vykazuje výbornou spolehlivost - 0.4 % selhání během jednoho roku. Nežádoucí účinky jsou obdobné jako u DMPA – zvláště hmotnostní přírůstek a nepravidelnosti menstruačního cyklu [18].

IMPLANTAČNÍ KONTRACEPCE

Název implantační kontracepce představuje podkožní implantáty též podkožní tyčinky. Tyto implantáty pocházejí z Finska a jejich užívání bylo nastartováno v celkem 12 zemích. Kromě mateřské země to bylo sousední Švédsko, ale také Čína, Ekvádor, Dominikánská republika, Indonésie, Thajsko, Kolumbie, Peru, Venezuela, Srí Lanka a Chile. V roce 1988 pak prostředek schválila instituce U.S. Food and Drug Administration, což společně s příznivým doporučením dalších mezinárodních organizací způsobilo značnou propagaci, takže je dnes výrobek registrován a povolen ve více než 40 zemích.

Podkožní implantáty jsou bionedegradabilní, mají vzhled dutých tyčinek průměru asi 2 mm a délky 3 cm, vyrobené jsou z polopropustné hmoty na bázi pružného silikonu; uvnitř je zásoba progestinu na několik let. Progestin prochází stěnou tyčinky do tkáně a krví se dostává do oběhu.

Tyčinka se zavádí v místním umrtvení pod kůži, obvykle na vnitřní stranu horní části nedominantní paže, asi 6 – 8 cm nad loketní jamkou ve žlábkku mezi bicipsem a tricipsem. Otvorem vzniklým naříznutím kůže se pak zavede dutý zavaděč s tyčinkou. Zavádění tyčinky stejně jako vyjmutí po vyčerpání hormonu je jednoduché. Provádí se z malého, nejvýše 5 mm dlouhého řezu [1, 5, 17, 19].

VÝHODY A NEVÝHODY IMPLANTÁTU

Některé výhody jsou obdobné jako u progestinových orálních tablet a injekční kontracepce. Výhodou těchto systémů je, že může být kdykoli odstraněn a jeho účinek tak zrušen. Jednou vytažené tyčinky se však už nedají použít. Pozitivní je také to, že krevní hladiny hormonu nejsou tak rozkolísané a vykazují mnohem větší stálost, než je to v případě čistě gestagenních tablet, i když je koncentrace hormonu v krvi nižší, než je tomu při injekcích. Tato forma kontracepce může být používána ženami, které nemohou nebo nechtějí užívat estrogeny. Vhodné jsou pro ženy, které požadují dlouhodobou ochranu, ale odmítají sterilizaci.

Nevýhodou jsou nepravidelnosti cyklu, může dojít ke zvýšení frekvence či prodlouženému trvání vaginálního krvácení. U jiných žen se může krvácení stát nepravidelným, anebo může zcela vymizet. Popisovány jsou i ojedinělé případy více než roční amenorey s přechodnou sterilitou, zapříčiněnou atrofizací endometria spolu s hlubokou poruchou zpětných hormonálních vazeb [4, 5, 26]. Společným jmenovatelem všech podkožních implantátů je poměrně vysoká cena, zato však jejich nositelka nemusí několik let na antikoncepci myslet, a navíc je to jedna z nejspolehlivějších metod vůbec [1].

KONTRAINDIKACE A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Kontraindikace viz depotní injekční kontracepce. Nežádoucí účinky vycházejí z vlastností progestinů a jsou obdobné jako u čistě progestinových tablet.

Od roku 1991 se na našem trhu používal Norplant, s obsahem 0,36 mg levonorgestrelu. Norplant se zaváděl v průběhu prvního týdne menstruačního cyklu a odstraňoval se za 5 let. Z ložiska se zpočátku uvolňovalo 50 – 80 µg levonorgestrelu denně, množství postupně klesalo až na 38 µg denně. Norplant tvořilo 6 trubiček. Z drobného řezu se jich postupně vějířovitě zavedlo všech šest pomocí pístu. Zavádění šesti trubiček bylo velkou nevýhodou, proto byl vyvinut Norplant-2, který měl jen trubičky dvě o délce 4 cm a odstraňoval se za 3 roky [1, 4, 19].

IMPLANON – podkožní tyčinka

V současné době je na českém trhu pouze tyčinka pod názvem Implanon, vyvinula jej firma Organon. Zajišťuje antikoncepci na 3 roky a jde pouze o jednu tyčinku [1]. Ve světě se užívá již od roku 1997. Vlastní tyčinka je vyrobena z kopolymeru ethylen-vinylacetátu, umělé hmoty, která se v těle nerozpouští. Obsažený hormon je etonogestrel (v množství 68 mg), je to biologicky aktivní metabolit desogestrelu.

Kontracetivní účinek je dosažen především inhibicí ovulace. V prvních dvou letech používání přípravku nebyla ovulace pozorována a ve třetím roce pouze ojediněle. Kromě inhibice ovulace způsobuje Implanon také změny cervikálního hlenu, které znesnadňují průnik spermií [17]. Navíc tento hormon způsobuje nedostatečné vyžívání děložní sliznice, která není schopna přijmout oplozené vajíčko a nakonec, kdyby všechny tyto mechanismy selhaly, je tady ještě omezení normální činnosti žlutého těliska na vaječníku, takže ani případné těhotenství by se v děloze neudrželo [19].

Podobně jako Norplant se i Implanon zavádí mezi prvním až pátým, nejpozději však pátý den přirozeného menstruačního cyklu. Při aplikaci v první den menstruace začíná působit ihned [26]. Pokud je zaveden jiný než první den menstruačního cyklu je nutná ještě další ochrana, alespoň po tři dny [30].

O Implanonu mohou uvažovat ženy po porodu a potratu ve druhém trimestru, kdy má být aplikován mezi 21. – 28. dnem. Pokud je zaveden později, je doporučeno během prvních 7 dní používat doplňkovou bariérovou metodu. V případě potratu v prvním trimestru by měl být aplikován okamžitě. Implanon neovlivňuje tvorbu a kvalitu (koncentraci bílkovin, laktozy, tuku) mateřského mléka. Malá množství etonogestrelu jsou však mateřským mlékem vylučována. Na základě dostupných údajů je možné implantát používat v průběhu kojení.

Rychlost uvolňování progestinu z implantátu se časem postupně snižuje. V důsledku toho během několika prvních měsíců plazmatická hladina rychle klesá. Koncem prvního roku je průměrná koncentrace přibližně 200 pg/ml (rozmezí 150 – 261 pg/ml), která se pomalu snižuje na 156 pg/ml (rozmezí 111 – 202 pg/ml) koncem třetího roku. Pozorované rozdíly v plazmatických koncentracích lze do jisté míry přičítat rozdíly v tělesné hmotnosti [17]. Jednodušeji řečeno, hormon se zpočátku uvolňuje v množství 60 – 70 µg denně, na konci prvního roku 35 – 45 µg denně, na konci druhého roku 30 – 40 µg a na konci třetího roku 25 – 30 µg denně [20].

Podkožní implantáty obsahují velmi nízké dávky hormonů, během používání nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní účinky na metabolismus lipidů. Používání kontraceptiv obsahující gestagen může mít vliv na insulinovou rezistenci a glukosovou

toleranci.

Klinické zkoušky dále prokázaly, že uživatelky podkožních implantátů mají často méně bolestivou menstruaci [17] a snižuje se také výskyt rakoviny dělohy [19].

Ve dvouleté studii, při níž byla porovnávána kostní minerální denzita u 44 žen používajících Implanon a 29 žen používajících IUD, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na kostní hmotu.

Studie rovněž prokázaly, že po odstranění Implanonu dochází k velice rychlému návratu ovulace (u většiny sledovaných žen do tří týdnů) [18].

Výskyt mimoděložního těhotenství je u nositelek vzácné. Zatímco u normální ženské populace se vyskytuje mimoděložní těhotenství z 1000 žen u 1 – 2 za rok, ženy, které mají zaveden podkožní implantát, je výskyt pouze asi 0,28 případů [25].

Účinnost a bezpečnost byla zjišťována pro ženy ve věku mezi 18 – 40 roky [17].

KONTRACEPČNÍ ÚČINNOST

Ačkoliv neexistuje přímé srovnání, kontracepční účinnost se jevila přinejmenším srovnatelná s tou, která je známá u kombinovaných orálních kontracepcí. Vysoký stupeň ochrany před otěhotněním je dosažen mimo jiné i tím, antikoncepční účinek nezávisí na pravidelném užívání tablet [17]. Případná selhání navíc postihují jenom ženy značně obézní. Antikoncepční efekt může narušit jenom velice nadměrné množství podkožního tuku, ve kterém se hormony mohou chemicky odbourávat a stávat neúčinnými [19]. V jedné literatuře uvádí, že za rozhodující je možné považovat váhu 70 kg (nad tuto váhu je pak index selhání 2x vyšší). Není vyloučeno, že se hormony mohou na tuto tukovou tkáň vázat, což množství volného hormonu snižuje. Klinické zkušenosti s použitím přípravku Implanonu jsou u těchto žen ve třetím roce po zavedení omezené. V důsledku klesající plazmatické koncentrace hormonu může být kontracepční účinek u žen s vyšší hmotností snížen, může proto lékař uvažovat o dřívější výměně implantátu. Nová verze preparátu, obsahující jiný polymer účinné látky, index selhání u těchto obéznějších žen snižuje [26].

BIODEGRADOVATELNÉ SYSTÉMY PRO APLIKACI PROGESTINŮ

Tyto systémy pro dlouhodobou aplikaci progestinů nejsou dostupné v České republice, snad jen někde v zahraničí. Jedná se o mikrokapsule, pelety, tyčinky z přirozených polymerů kyseliny mléčné. První se aplikují i.m., další se implantují do podkoží. Obsahují levonorgestrel, mikronizovaný progesteron, norethisteronacetát nebo norgestimát.

Hladiny NES v krvi dostatečné k zábraně početí se udržují 24 měsíců, kompletní degradace implantátů a úplné vymizení hladin NES z krve nastává po 36 měsících. Hlavním nežádoucím účinkem zůstává alterace menstruačního vzorce, hladiny krevních tuků se nemění [3, 4, 5, 18].

Capronor je název tyčinky, která se po vyčerpání hormonální nálože vstřebá. Účinek trvá asi 18 měsíců. Uvolňovaný hormon je levonorgestrel [19].

U nás nejsou tyto přípravky k dispozici.

NEHORMONÁLNÍ KONTRACEPCE U ŽEN

BARIEROVÁ ANTIKONCEPCE

Ochrana proti nechtěnému otěhotnění je prováděna okluzivními prostředky, které přerušují kontakt mezi poševním introitem a čípkem jako brána do vnitřních rodidel. Tyto metody patří vůbec mezi nejstarší kontracepční metody, které jsou dodnes v primitivní podobě masově používány v některých zemích třetího světa zejména Asie a Afriky.

V současné době jsou využívány především v případech, kdy žena nemá stálého sexuálního partnera. Nezanedbatelnou výhodou je i částečná ochrana před sexuálně přenosnými chorobami [3, 4].

Používání cervikálního kloboučku a diafragmy je dnes využíváno už jen malou skupinou žen.

CERVIKÁLNÍ PESAR

Cervikální pesar, je také někdy označován jako cervikální klobouček. Je podstatně menší než diafragma, protože nekryje přední poševní stěnu. Vyrábí se z gumy, latexu, plastických hmot nebo z kovových materiálů, případně se dají jednotlivé materiály vzájemně kombinovat. Tvarem odpovídá děložnímu čípku. Při výběru správné velikosti se dá poměrně snadno nasadit a přisát na sliznici děložního čípku, čímž vytváří bariéru proti vniknutí spermií do dělohy. Standardní cervikální kloboučky jsou vyráběny v průměrech 22 – 31 mm.

Jsou zvláště vhodné pro ženy, které mají chabou poševní svalovinu, u kterých se proto pesar neudrží ve své poloze nebo ženy, které při něm mají obtíže se záněty močového měchýře.

Před zavedením kloboučku je nezbytné gynekologické vyšetření, při němž se vybere jeho správná velikost (optimální pesar po nasazení na čípek pevně přilne) a vyloučí se různé defekty pochvy a čípku, které by mohly účinné použití znemožnit, jde o chronické záněty děložního čípku, výrazné trhliny a jizvy po porodu a po plastikách a některé anomální tvary čípku.

Zavedení a odstranění tohoto tělíska je někdy komplikovanější než u pesaru vaginálního. Zavádění si provádí sama žena a to v poloze, která umožní snadný přístup k rodidlům např. vleže s pokrčenýma nohama nebo vstoje s pokrčenou jednou v kolenu a opřenou výše. Mezi prsty se provede komprese okrajů kloboučku a zasune se do pochvy tak vysoko, jak to anatomické poměry umožní. Žena po rozevření kloboučku zkontroluje jeho pozici proti cervixu. Je-li správná, pouhým tlakem prstu se ho podaří na čípek nasadit. Odstranění se provede druhým prstem ruky tak, že se jemně stáhne jeho okraj z děložního čípku a opatrně vyjme z pochvy.

Klobouček by neměl být zaveden déle než tři dny. V opačném případě by zbytečně mohlo dojít k zánětlivým komplikacím a nepříjemným výtokům. Používá se opakovaně, zacházení vychází z pokynů výrobce. Po každém užití je třeba jej ošetřit, umýt, vysušit a uskladnit na suchém místě. Jeho životnost je limitována a s délkou používání klesá spolehlivost. Neměl by být používán déle než dva roky.

Kontraindikací používání mohou být např. anatomické abnormality čípku, různé záněty pochvy a čípku a čípkové eroze.

U správně zavedeného kloboučku vyhovující velikosti a při současném použití spermicidních prostředků je účinnost této metody dostatečná.

Ukázalo se, že cervikální pesar je stejně účinný jako pesar vaginální. Nejrozsáhlejší srovnávací studie, která byla provedena v Los Angeles prokázala po jednom roce užívání 12 % selhání u cervikálního pesaru a 13 % selhání vaginálního pesaru. Po dvou letech užívání se však poměr změnil a vaginální diafragma vykazovala 16 % selhání a cervikální pesar téměř 20 % selhání. Velmi důležitá je proto již zmíněná délka používání kloboučku [3, 4, 13, 26].

VAGINÁLNÍ PESAR (DIAFRAGMA)

Vaginální pesar je v podstatě elastický klobouček o průměru 6 – 10 cm. Nejobvyklejší jsou ploché pesary prstencové, nicméně se dobře používají i pesary spirálové, do lemu na okraji je zatavena kovová spirála, která je dokonale pružná a umožňuje tak zavedení do pochvy, udržuje tvar diafragmy a její polohu v pochvě. Možné jsou i obloukové pérové pesary.

Vyrábí se obvykle ze stejného materiálu jako kondom (latex), v různých velikostech a tloušťkách. Obdobně vypadá cervikální pesar, který je ovšem menší a těsně přiléhá na děložní čípek (na místě ho drží podtlak). Zavádí se na děložní čípek, vpředu se opírá o sponu stydkou, vzadu o poševní klenbu, mechanicky odděluje poševní introit od hlubších struktur.

Preskripci pesaru předchází gynekologické vyšetření ženy k vyloučení poševních a děložních sestupů, chronických zánětlivých změn, poševních anomálií a děložní retroverze či dalších změn v malé pánvi, při kterých je užití diafragmy kontraindikováno. Dále následuje změření poševního průměru kalibračními kroužky a doporučení velikosti diafragmy. Při vybírání správné velikosti je třeba počítat i s tím, že při intenzivním prožívání pohlavního styku se vnitřní průměr pochvy zvětšuje, pokud nebyla vybrána vhodná velikost, může být příčinou dislokace pesaru. Průměr dosud používané diafragmy je nutné změnit po porodu, potratu či při výkyvu hmotnosti více než 3 kg.

Některé ženy nesnášejí bezprostředně před koitem manipulaci s pesarem, proto je možné ho zavést s předstihem a těsně před koitem aplikovat jen spermicidní prostředek. Při opakovaném koitu se spermicidní prostředek aplikuje znova. Při pohlavním styku, zvláště při různých změnách polohy, je možný posun diafragmy. Proto se doporučuje současné použití spermicidních krémů.

Vzhledem k tomu, že pesar do určité míry imituje menstruační tampón, není vyloučena možnost, že by tato pomůcka mohla být příčinou sice vzácného, ale velmi nebezpečného syndromu toxického šoku.

Zavádění se provádí podle přiloženého návodu, podobně jako u cervikálního kloboučku. Nakonec se zkontroluje umístění. Před inzercí je vhodné aplikovat do vyklenutí pesaru dávku spermicidů k lepšímu zavádění. Pesar se nejlépe zavádí po vymočení, aby byl močový měchýř zcela prázdný. Po styku se diafragma ponechává v pochvě ještě několik hodin např. od večera do rána, určitě ne dříve než za šest hodin po souloži. Zavedená by neměla zůstat v pochvě déle než 24 hodin.

Diafragmu lze použít opakovaně. Předpokladem však je řádné vyčištění a umytí, vysušení a uložení nejlépe v dodávané krabičce, aby se zabránilo zvýšení vlhkosti, příp. zvýšeným teplotám. Tím je zajištěna dlouhodobá kvalita kaučukové gumy.

Výhodou této metody jsou minimální systémové vedlejší účinky a částečná ochrana před sexuálně přenosnými chorobami. Nespornou výhodou je též prokazatelně

nižší výskyt rakoviny děložního čípku u žen, které bariérové metody dlouhodobě používají.

Vedlejší účinky vyplývají z nesnášenlivosti, event. alergie na použitý materiál či spermicidy. Při dlouhodobém a častém používání je také vyšší výskyt infekcí močových cest. Lze to částečně vysvětlit tím, že okraj pesaru tlačí na krček močového měchýře, a také proto, že vyvoláním sekrece přitahuje bakterie, které jsou pak v pochvě delší dobu. Určité zlepšení nastává při použití pesaru menší velikosti, zvláště pak spirálového typu nebo zkracovat dobu zavedení.

Tato forma kontracepce je opět doporučována ženám s málo častým pohlavním stykem, přičemž při správném zavedení diafragmy vhodné velikosti v kombinaci se spermicidy je bezpečnost této metody velmi uspokojivá. Nedoporučuje se pro ženy trpící infekcemi močových cest a ženy alergické na gumu. Diafragma není žádným případem vhodná během menstruace.

Pearlův index je uváděn v rozmezí 2 – 20, přičemž v prvním roce užívání je 13, ve druhém roce užívání 16, v kombinaci s užitím spermicidních látek cca 3. Tento rozdíl ukazuje, jak důležité je přesné a správné používání. Velice užitečným doporučením je možnost současného použití mužské a ženské bariérové metody (účinek poševní diafragmy jištěné mužským prezervativem) [2, 3, 4, 12, 24, 25, 26].

FEMIDON

Femidon je označení pro tzv. ženský prezervativ. Byl vyvinutý v Dánsku v 80. letech 20. století. Ve světě je k dostání od roku 1992. Femidon je podobný pánskému kondomu, je však větší, delší a na obou koncích je opatřen dvěma ohebnými kroužky. Zavádí se do pochvy podobně jako pesar, vnitřní uzavřený konec je přiložen k děložnímu hrdlu, zatímco druhý otevřený konec je před rodidly. Tak je celá pochva kryta, chrání proto účinně před otěhotněním i před pohlavně přenosnými nemocemi.

Jako materiál se používá polyuretan, který je tenčí než latex, méně tak snižuje citlivost. Femidon mohou používat i osoby alergické na latex. Další výhodou je to, že nevyžaduje vytažení penisu z pochvy ihned po ejakulaci, a že je pevnější než mužský kondom, takže je nižší riziko protržení. Kondom může být zaveden do pochvy několik hodin nebo bezprostředně před souloží, odstraněn buď okamžitě po styku nebo za jakkoliv dlouhou dobu. Problémem se stává lubrikace, i když je sám vybaven lubrikanciem, může se podpořit jiným lubrikačním prostředkem. Podle výrobce je vhodná aplikace zvlhčující látky jak uvnitř femidonu, tak zevně tj. mezi kondom a stěnu pochvy.

Současně distribuovaný návod doporučuje prostředek pouze k jednorázovému použití, některé ženy však používají jeden kondom po opláchnutí i několikrát.

Spolehlivost závisí na správném použití, případně kombinaci se spermicidy a pohybuje se mezi 75 % a 95 %. Klinické pokusy ukázaly počty selhání ve Velké Británii 15 %, v USA 12,4 % a v Latinské Americe 22 %. Možná, že tyto rozdíly budou způsobeny právě opakovaným používáním ze šetrnosti. Ženský kondom je totiž několikanásobně dražší než kondom mužský.

Femidon není zatím v České republice dostupný [3, 4, 24, 25].

CHEMICKÁ ANTIKONCEPCE

SPERMICIDY

Jedná se o chemické látky, které inaktivují spermie v pochvě před jejich proniknutím do vyšších částí genitálního traktu. Působí jako fyzikální a chemická bariéra proti průniku spermií. Obecně zpomalují prostup spermií cervikálním kanálem, zkracují jejich životnost a zrychlují degradaci.

Spermicidy se skládají ze dvou základních komponent - z aktivní spermicidní látky a adjuvantní substance, která je nosným prostředím pro aktivní látku.

Účinnou látkou u nás používanou je nonoxinol 9. Jedná se o surfaktant, spermicidní účinek je založen na detergentní aktivitě. Nonoxinol snižuje povrchové napětí lipidické membrány spermií a působí okamžitou a ireverzibilní zástavu jejich motility. Neovlivňuje poševní epitel ani epitel děložního hrdla a nemá vliv na poševní mikrofloru. Další látkou je benzalkonium chlorid. Benzalkonium chlorid je látka se spermicidním i antiseptickým účinkem. Účinná látka vyvolává rupturu spermatické membrány. Destrukce spermatozoa má dvě fáze: nejprve je zničen bičík, potom praskne hlavička spermie [17].

Lékové formy spermicidů jsou různé. Mohou mít podobu tablet, krémů, pěn, vaginálních tamponů, globulí, gelů, filmů. Účinek krémů, gelů, pěn a tamponů nastupuje okamžitě, u tablet, čípků a solubilních filmů je třeba vyčkat cca 5-10 (ev. 15) minut, než se rozpustí v pochvě, tato doba je závislá na základním nosném materiálu. Většina spermicidů účinkuje 2 až 10 hodin po aplikaci [9]. Ukázalo se, že nejefektivnější lékovou formou jsou pěny a krémy, které nejlépe kryjí čípek a vaginální stěny. V praxi jsou proto nejúčinnější. Také některé tablety jsou pěnivé a po zavedení do vlhké pochvy vytvoří pěnu, která dobře vyplní celou pochvu. Filmy se aplikují přímo na děložní čípek nebo se může přiložit na konec penisu ev. se dá použít na vnitřní stranu pesaru. Vaginální tablety se před aplikací musí navlhčit.

Jednou z důležitých instrukcí je, aby se požadované množství kontraceptiva zavedlo hluboko do pochvy, tak aby byl krytý čípek a event. vyčkat časový interval před koitem, aby se spermicidy mohly dostatečně rozptýlit v pochvě. Po ukončení koncepce je nezbytné ponechat určitou dobu spermicidum v pochvě a řídit se doporučením výrobce. Před každým dalším stykem se spermicidum aplikuje vždy znovu [4]. Vyjímkou jsou vaginální tampony, které působí po dobu 24 hodin. Zavádí se tak, aby se nacházel v kontaktu s děložním čípkem. Tampon se vyjímá minimálně jednu hodinu po posledním styku, nejpozději však 24 hodin po zavedení tamponu [9].

Moderní spermicidní prostředky lokálně nedráždí, a tak není nutné po jejich použití provádět vaginální výplach. Bezprostředně po styku je možné provést pouze zevní očistu za použití čisté vody. Výplach se doporučuje provádět minimálně dvě hodiny po koitu, neboť i výplach čistou vodou může vést k nežádoucí eliminaci účinné látky. Voda s mýdlem i ve stopovém množství ničí účinnou látku.

Tato metoda antikoncepce je vhodná pro všechny fertilitní ženy, zvláště pokud je u nich dočasně nebo definitivně kontraindikováno použití perorálních kontraceptiv nebo nitroděložního tělíska; po porodu, potratu nebo během premenopauzálního období. Jsou vhodné pro páry, které nemají častý sexuální styk, pro krátkodobé užití anebo jako doplněk jiných metod kontracepce (diafragmy, cervikálního kloboučku) [17].

Nevýhodou spermicidů je bezesporu podmínka opakované aplikace při každém dalším pohlavním styku. Někteří uživatelé si také stěžují na nevhodnou adhezenci spermicidních látek k penisu, případně jejich výtok z pochvy v průběhu koitu.

Výhodou spermicidů je jejich dostupnost a jednoduchý způsob použití. Nevykazují žádné zásadnější vedlejší účinky a před jejich prvním použitím není nutná konzultace s lékařem. Také do jisté míry chrání před výtoky a pohlavně přenosnými chorobami (vedle spermií ničí i bakterie). Dokonce se tvrdilo, že je nonoxinol 9 schopen ničit i HIV, nutné je ale podotknout, že k tomu docházelo jen při laboratorních pokusech (in vitro), nikoliv in vivo. Jiná výzkumná práce naproti tomu tvrdí, že denní užívání nonoxinolu způsobuje abraze poševní stěny, což vstup HIV infekce usnadňuje. Při obvyklém příležitostném používání této látky to však nenastává. Výhodou je také to, že spermicidní látky neobsahují žádné hormony.

Pearlův index po jednom roce užívání spermicidů se pohybuje od 12 do 18 % (někde se uvádí až 30 % [26]). Ve studii z roku 1992 se počet selhání pohyboval kolem 5 %. Představa o negativním vlivu spermicidních látek na vyvíjecí plod nebyla potvrzena [4].

Na našem trhu je dostupný přípravek Pharmatex, obsahující benzalkonium chlorid, ve formě vaginálních globulí, tablet, krému a tamponu. A Patentex oval N s obsahem nonoxinolu 9 ve formě vaginálních globulí [17].

VAGINÁLNÍ HOUBA

Tato forma antikoncepce se poprvé objevila na americkém trhu v roce 1983. V zahraničí si získala značnou oblibu jednak, že je cenově dostupná a také snadno přístupná v obchodech i automatech. Bohužel v České republice není dostupná.

Houba je vyrobena ze spongiozního materiálu - polyuretanu a obsahuje 1 gram nonoxinolu 9, který má výrazné spermicidní účinky. Mechanismus účinku spočívá v absorpci ejakulátu, usmrcení spermií a mechanické blokádě děložního hrdla.

Tvarem houba připomíná hlavičku hříbku, na jedné straně konkávně vyhloubenou. Je opatřena tkanicí zajišťující snadnou extrakci. K dispozici je pouze v jedné velikosti, a proto nevyžaduje předchozí kalibraci. Vyrobena je pro jedno použití a nechává se v pochvě po dobu své účinnosti, tedy 24 hodin. Po pohlavním styku musí být ponechána nejméně šest hodin na svém místě.

Použití houby je velice jednoduché a podobně jako u jiných spermicidních prostředků není potřebná předchozí porada s lékařem.

Před vlastním zavedením je vhodné houbu mírně zvlhčit vodou, její povrch se zjemní a vzniklý vazký film usnadňuje vaginální inzerci. Zavádí se vysoko do pochvy tak, aby byl děložní čípek uložen v její konkavitě a bylo zabráněno kontaktu spermií s endocervixem.

Nevýhodou užití vaginální houby mohou být obtíže se zavedením nebo s extrakcí, vaginální diskomfort a alergická reakce na spermicidy. Je-li houba zavedena déle, než je doporučeno výrobcem, může se objevit lokální iritace či nepříjemný zápach doprovázený zvýšenou sekrecí z pochvy. Včasné odstranění je i prevencí vzniku syndromu toxického šoku.

Nespornou výhodou této formy kontracepce je kontinuální ochrana po dobu 24 hodin, bez jakékoli omezení koitální aktivity a bez potřebné časové přípravy jako při použití pouhých spermicidů.

Účinnost této metody je prakticky stejná jako při kombinaci metod barierových a spermicidních, proto je také závislá na kvalitě populace využívající tuto formu. Vhodná je zejména pro odloučená partnerství či manželství, kdy dochází k častým stykům po delší abstinenci ve velmi omezeném čase.

Výsledek multicentrické studie ukázal, že Pearlův index se pohybuje od 9 do 20

(až 24 [26]), užití vaginální houby je však efektivnější než použití pouhých spermicidů, avšak méně efektivní než užití diafragmy se spermicidy [3, 4, 26].

NITRODĚLOŽNÍ TĚLÍSKO

Nitroděložní tělíska jsou mezinárodně označována zkratkou IUD z anglického Intra-Uterine Device.

Mechanismus účinku IUD byl a je předmětem výzkumu, nebyl však dosud plně objasněn. Existuje několik hypotéz, žádná z nich úplně nevyhovuje a je pravděpodobné, že se na antikoncepčním účinku podílí několik mechanismů najednou. Jedna z teorií říká, že cizí těleso zavedené do dělohy vyvolá obrannou reakci, projevující se především vycestováním obrovského množství makrofágů do děložní dutiny, snažících se IUD fagocytovat. Makrofágy jsou přítomné jednak v děložní dutině a jednak na povrchu tělíska. Místo tělíska jsou však fagocytovány spermie. Tím se množství spermií v ejakulátu značně snižuje (stav nazýváme oligospermie) nebo pokud jsou všechny fagocytovány, ejakulát je zcela bez spermií, jde o azospermii. Současně je zmenšena jejich schopnost oplodnit vajíčko.

Jiná hypotéza zase předpokládá, že cizí těleso zrychluje transport tekutiny děložní dutinou, a oplodněné vajíčko tak nemá dostatek času, aby se uhnízdlilo, zároveň dochází ke změnám v endometriu. Právě toto je nitroděložním tělískům vyčítáno řadou odpůrců interrupcí, že tak pokaždé dochází k jakémusi mikropotrátu [1, 3].

HLAVNÍ TYPY TĚLÍSEK

■ Inertní (nemedikovaná)

Dnes jsou již prakticky vytlačena z trhu tělíska medikovanými. Ve srovnání s nimi nemají tak vysokou účinnost. Jsou tvořena většinou z umělé hmoty (polyetylen, polypropylen). Působí jen svou přítomností (velikostí) jako cizí těleso. Pro účinnost je důležitá celková plocha tělíska. Čím je IUD větší, tím je vyšší účinnost, ale stejně roste i riziko vedlejších negativních účinků [18].

Jejich nespornou výhodou je, že se dají zavést na prakticky neomezenou dobu, nemusí se po několika letech vyměňovat, zvláště u žen starších 40 let se pak může ponechat až do menopauzy. Z hlediska časové délky zavedení, je lépe je tam ponechat déle, protože k nejvíce komplikacím a problémům dochází v prvním roce používání. Přesto se i u nich doporučuje zhruba jedenkrát za 5 let vyjmout tělíska z dělohy a nechat proběhnout dva až tři normální cykly před zavedením nového tělíska [1, 4]. Někde doporučují proběhnout pouze jeden menstruační cyklus [8].

■ Medikovaná

Obsahují látku, která se pomalu uvolňuje v konstantních denních dávkách z nosiče do organismu a zvyšuje tak účinnost tělísek, čímž dále přispívá k oligospermii či azospermii. Můžeme je dále rozdělit na:

- tělíska s mědí
- tělíska s hormonem

Měď má obecně cytotoxické účinky, toxicky působí i na časná embrya.

Z hormonů se používá zejména levonorgestrel (první tělísko s hormonem obsahovalo progesteron), syntetický hormon s účinkem hormonu žlutého tělíska. Hormon působí především na prostorové uspořádání makromolekul mukopolysacharidů cervikálního hlenu, který se stává pro spermie neprostupným. Ovlivněna je i funkce ovaria, většinou dochází k luteální insuficienci. Je snížen průtok krve dělohou a především dochází k atrofii endometria, které svou fází neodpovídá potřebám oplozeného vajíčka k nidaci. Spekuluje se i s narušením funkce vejcovodů [3, 6, 18]. Při používání IUD s LNG dochází u některých žen k inhibici ovulace [17]. Medikovaná IUD snižují množství vajících a prakticky vylučují přítomnost fertálních vajících ve vejcovodech. Z toho vyplývá, že spíše zabraňují fertilizaci než uhníždění oplozeného vajíčka, a jsou proto kontraceptivem než abortivem [3].

Nevýhodou medikovaných tělísek je limitovaná doba použití v důsledku snižující se účinnosti způsobené vyplavováním hormonu nebo molekulární mědi, což trvá s ohledem na použitou medikaci přibližně jeden až tři roky (IUD s hormony), respektive tři až šest let (IUD s mědí). Doba jejich ponechání v děloze je limitována časem, udaným výrobcem [8].

Pro nitroděložní tělísko s hormonem se začal používat termín nitroděložní antikoncepční systém (IUS) [1].

TECHNIKA A DOBA PRO ZAVEDENÍ IUD

Před zavedením IUD je nutno odebrat anamnézu, zejména gynekologickou a sexuologickou, provést kompletní gynekologické vyšetření včetně kolposkopie děložního čípku, bakterioskopii poševního prostředí, krevní obraz s leukocyty a další, včetně podepsaného souhlasu klientky o zavedení tělíska do dělohy.

Vlastní technika je závislá na typu IUD, v návodu je podrobně popsána výrobcem. Technika je dvojího typu, tzv. push technika, kdy IUD vtažené do trubice zavaděče je tlakem pístu vysunuto do děložní dutiny. Pro udávané vyšší riziko perforace je málo používána a je dávana přednost tzv. pull technice, kdy zavaděč s IUD je zaveden až k fundu dělohy a pak vytáhnutím zavaděče je tělísko uvolněno do dutiny dělohy. Při vlastním zavedení je nutno dbát na zásady asepse a noninfekce, sterilní nástroje a rukavice.

Sondou, resp. ultrazvukem se zjistí, zda je správně uloženo. Styk je možné mít už první den po zavedení. Pokud se vyskytnou bolesti a krvácení doporučuje se vyčkat. U některých žen může špinění přetrvávat i po celý následující menstruační cyklus a teprve po další menstruaci se stav může normalizovat. První kontrola je po prvním menses, další po roce, pokud nejsou komplikace.

Nejvhodnější dobou k zavedení IUD jsou poslední dny menses. V tomto období je nejmenší pravděpodobnost gravidity, děložní hrdlo bývá volněji průchodné pro zavaděč a případné špinění a zakrvácení, které zavádění IUD provází, splývá v jedno s končící menstruací. Tělísko je možné zavést v kterýkoliv den menstruačního cyklu, s výhodou je zaváděno bezprostředně nebo do tří týdnů po provedené miniinterrupci, pokud nebyla provázena infekcí. Praktické je zavést hned po kyretáži (pokud ho ovšem žena přinese s sebou), po interrupci to lze v mnoha případech výslovně doporučit. Po porodu lze tělísko v zásadě zavést kdykoli, třeba i hned po porodu, nicméně zavede-li se v šestinedělí, je vyšší riziko expulze, tím vyšší, čím se zavede dřív po porodu. Problematika pozdních potratů se blíží problematice porodu [4, 25, 30]. Doporučováno je tedy začít s touto antikoncepcí od 21. dne, lepší po skončení šestinedělí. Pokud žena porodila císařským řezem bude muset se zavedením počkat až do osmého týdne, kdy je operační rána zcela zhojena. Kojícím ženám se opět doporučuje zavedení po pátém až

šestém týdnu po porodu. Je to již ze zmíněných důvodů (riziko expulze) [26].

MATERIÁLY A TVARY TĚLÍSEK

Jako materiál se pro výrobu nitroděložních tělísek volí plasty, protože umožňují deformovat tělísko tak, aby prošlo kanálem děložního hrdla při zavádění i při vytažení. Tělísek je většinou od každého typu několik velikostí, které se volí dle velikosti děložní dutiny [8].

Tvary tělísek jsou různé, např. smyčky, spirály, srdíčka, obrácený smrček. V současné době se nejvíce používá tvar písmene T. Svými horizontálními ramínky zasahuje do děložních rohů a vertikální stopka je udržována ve středu děložní dutiny, čímž ji dobře vyplňuje. Pro antikoncepční účinek nemá tvar zásadní význam, jde především o to, aby z dělohy nevytáhlo. Délka dlouhého svislého raménka je asi 2,5 cm.

Hlavním problémem na začátku byl fakt, že účinnost byla přímo úměrná velikosti tělíška. Čím však byla velikost větší, tím více se projevovaly vedlejší účinky (křečové bolesti, těžké krvácení). Tělíško mělo být pokud možno co nejmenší a přitom stále účinné. Proto se začal kombinovat plast s kovem, a to s měděnými ploškami, které jsou na horizontálních ramínkách a s měděnou spirálou na vertikální stopce. Měděný drátek se používá kvůli zesílení antikoncepčního efektu. Měď se velmi pomalu rozpouští a měďnaté sloučeniny snižují pohyblivost spermií. Setkat se můžeme také s tělísky z kovu, a to buď ze zlata, stříbra či zinku.

Většina z IUD je vybavena vláknem, které vyčnívá hrdlem do pochvy, za něž se dá tělísko v případě potřeby snadno vytáhnout. Délka vlákna se může zkrátit, aby nebylo ani ženou ani jejím partnerem vnímáno a bylo zcela uschováno v pochvě. Všechna dnes používaná vlákna jsou monofilová. Zpočátku se vyskytly obavy z toho, aby se pomocí tohoto vlákna nedostala do dělohy infekce, tyto obavy se však časem ukázaly jako neopodstatněné. Počet zánětlivých komplikací u tělísek s vláknem se neliší od IUD bez vlákna [1, 3, 4, 24, 25, 26].

ÚČINNOST KONTRACEPCE

IUD patří mezi velmi bezpečné antikoncepční metody. U moderních prostředků se nebezpečí selhání snižuje pod 1 %. Většina problémů spojená s IUD nastává v průběhu prvního roku po zavedení, také selhání se v této době objevuje častěji. U žen, které mají tělísko zavedeno 3 – 4 roky, klesá index selhání až k hodnotám 0 – 0,3 [25]. Index selhání u mladších žen (pod 30 let) je vyšší (z důvodu častější ovulace – jsou proto plodnější) než u žen starších [26]. Pearlův index IUD s LNG je asi 0,02 [18].

V případě, že dojde k selhání antikoncepčního účinku IUD a žena se zavedeným tělískem otěhotní, může požádat buď o umělé přerušování těhotenství nebo si dítě nechat a donosit. Ve většině případů se však dá tělísko poměrně šetrně vyjmout. Pokud není extrakce možná, dojde obvykle ke spontánní evakuaci tělíška zároveň s plodovými obaly při porodu. V případě ponechání tělíška je nutno počítat se zvýšeným rizikem samovolného potratu, infekce, i předčasného porodu. Zavedené tělísko se uznává jako lékařský důvod pro interrupci [2, 15, 25].

INDIKACE PRO IUD

Ideální zákaznicí pro IUD je žena, která nejméně jednou rodila, dosáhla plánovaného počtu dětí, žije v oboustranném monogamním svazku, nepřeje si ještě

provést sterilizaci a jiné metody kromě této odmítá nebo jsou pro ni nevhodné. Velkou výhodou je také to, že mohou být indikovány u žen kuřáček [4]. Názor, že IUD jsou při diabetu méně účinná, výsledky posledního výzkumu nenasvědčují. U žen s cukrovkou je však třeba sledovat hladinu krevního cukru. O možnosti vzniku infekce, která je u diabetiků naléhavější, se nedá pochybovat [15, 26].

PŘÍZNIVÉ ÚČINKY IUD

Je pravda, že u žen, které měly IUD s mědí, bylo nižší riziko karcinomu endometria, i když nikdo neví, proč vlastně, argumenty jsou jenom epidemiologické.

LNG-IUS indukuje vznik hypomenorhey až amenorhey a lze ho velmi účinně využít v terapii hypermenorhey, polymenorhey, dysmenorhey a dysfunkčního krvácení. I když vědecké studie zatím neexistují, podle logiky věci lze předpokládat ochranu před karcinomem endometria - ostatně terapeutický efekt na hyperplazii endometria byl prokázán dostatečně. Vliv progestinu na hlen hrdla děložního je v pozadí sníženého výskytu pánevní zánětlivé nemoci a způsobuje patrně zmenšení velikosti děložních myomů.

Mimo antikoncepci lze tento typ tělíska s výhodou použít jako gestagenní složku hormonální substituce perimenopauzy a postmenopauzy [18].

Aplikace Mireny neovlivňuje budoucí fertilitu. Přibližně 80 % pacientek, které si přály otěhotnět, počaly během 12 měsíců po vyjmutí systému [17].

VEDLEJŠÍ NEPŘÍZNIVÉ ÚČINKY IUD

Dlouholeté zkušenosti s IUD postupně odhalují některé vedlejší nepříznivé účinky. Patří sem:

- Selhání účinnosti

Vzhledem k tomu, že fertilizovaná vajíčka ve vejcovodech nejsou prakticky přítomná, je jak selhání, tak i výskyt mimoděložního těhotenství malý [3].

- Mimoděložní těhotenství

Někdy se uvádí, že u zavedených tělísek je vyšší výskyt mimoděložního těhotenství. Vysvětleno je to tím, že chrání dokonaleji před těhotenstvím v děloze než mimo dělohu [2]. Faktorem zvyšující toto riziko jsou i infekce vejcovodů (cesta poškozeným vejcovodem trvá vajíčku déle, a tím stoupá naděje, že se setká se spermií právě zde) [26]. Přesto je absolutní výskyt mimoděložního těhotenství výrazně nižší než u žen bez antikoncepce, ale jejich relativní výskyt v poměru k normální graviditě je zvýšen. Tyto nevýhody zřejmě neplatí pro hormonálně aktivní tělíska, která riziko obojího snižují, stejně jako gestagenní antikoncepce [6].

- Hypermenorea, menoragie, dysfunkční krvácení, polymenorea, bolesti

Zvýšená krevní ztráta při menstruaci patří k nejčastějším projevům. Může jít o špinění (spotting), prodloužené či silné krvácení, kdy ztráty krve mohou ženu anemizovat. Tyto vedlejší účinky jsou nejvíce patrné v prvních dvou až třech cyklech bezprostředně po zavedení tělíska. Účinky později mizí a většina žen poté nemenstruuje buď vůbec nebo jen velmi slabě [4, 25, 26].

Přítomnost IUD stimuluje v děloze tvorbu prostaglandinů. Tyto látky vyvolávají kontrakce děložní svaloviny a také krvácení. Nejčastěji bývají po zavedení IUD, někdy však přetrvávají i delší dobu. Bolesti mohou být vyvolány i nepřiměřenou velikostí IUD, které je větší než příslušná děložní dutina a svým tlakem pak dělohu dráždí, stejné je to v případě špatného uložení tělíška v dutině [4, 26].

Výhodnou tělíšek uvolňujících LNG je, že jsou při nich menstruace lehčí a méně bolestivé. Je to důsledek přímého působení gestagenu, který děložní výstelku ztenčuje. U většiny žen dochází v prvních měsících k lehkému nepravidelnému krvácení, pak se ale menstruace stává pravidelnější. U 10 – 20 % žen se krvácení zastaví úplně. U většiny žen se také výrazně zmenší menstruační bolesti popř. i potíže s PMS. Z těchto důvodů se tato tělíška doporučují ženám, které trpí bolestivými až těžkými menstruacemi [26].

- Pánevní záněty

Zánětlivé pánevní onemocnění vystupující pod zkratkou PID (pelvic inflammatory disease). Řadí se mezi závažné komplikace a uvádí se, že ženy se zavedeným tělíškem se pro záněty léčí častěji než ženy, které ho nemají [2].

IUD jako takové nechrání před záněty. Jsou jedinou antikoncepční metodou, která před záněty nechrání. Některé zdroje však zcela nesouhlasí s obavami z vyššího rizika těchto zánětů [6]. To by se dalo vysvětlit následujícím textem a statistikou, že u monogamních dvojic, kdy partnerka má zavedené tělíško, se výskyt zánětlivých komplikací neliší od ostatních. Při nedodržení monogamnosti je frekvence zánětů 1 – 5 % [4].

Všechny komplikace způsobuje spojení dutiny břišní, přesněji, dutiny malé pánve se zevním prostředím. Na rozdíl od ženy má muž celou dutinu břišní zcela uzavřenou a izolovanou pobřišnicí, zatímco u ženy existuje volné spojení mezi pochvou, děložním hrdlem, děložní dutinou a vejcovody až do břicha. V děložním hrdle je sice hlenová zátka, spíše jde o jakýsi filtr, který se za určitých okolností stává prostupným nejen pro spermie, ale i pro mikroorganismy. Ty potom mohou pronikat až do vejcovodů a do břišní dutiny [25].

Pánevní záněty se stále více považují za infekční, sexuálně přenosná onemocnění. Jak pochva, tak penis jsou osídleny určitou mikroflorou, která je různá u každého individua. Pokud partnerská dvojice žije v přísném monogamním svazku, chová se mikroflora saprofyticky a nepůsobí žádnému z partnerů obtíže. Při promiskuitě se jeden partner dostává do styku s jinými mikroorganismy nebo jinými kmeny stejných mikroorganismů, které pak přenáší na svého stabilního partnera, čímž změní vnitřní prostředí. Původně saprofytické mikroorganismy se začínají chovat patogenně, což se u ženy projevuje bolestivostí, výtokem a v konečném důsledku může dojít až k neplodnosti. Z těchto důvodů je nezbytné před zavedením IUD sestavit podrobnou sexuální anamnézu a promiskuitní ženě raději tělíško nezavádět, resp. doporučit používání kondomu ke snížení rizika. Navíc extrakční vlákna mohou představovat přímou cestu infekce z pochvy do dělohy a pánve, vznik zánětu je pak snadnější [3]. Vyšší výskyt zánětů rodidel při zavedeném tělísku nebyl zjištěn u žen věrných, které mají jediného sexuálního partnera [2].

Důvodem častějších zánětů je i skutečnost, že IUD nebrání pronikání spermií do dělohy. Existují elektronmikroskopické studie, zobrazující choroboplodné bakterie, které „sedí“ na spermii a vezou se s ní do nitra ženského organismu [1].

Vedle běžných zánětů se při zavedeném tělísku vyskytuje jedna vzácná infekční nemoc pod názvem aktinomykoza. Proč je častější v přítomnosti IUD, není jasné. Cesta,

kteřou musí původce zánětu – bakterie *Actinomyces israeli* urazit, je mimořádně dlouhá a také podivná. Bakterie normálně žije na některých trávách, když muž tuto trávu žvýká a nemá zdravé zuby, může se bakterie uchytit v zubním kazu. Při kontaktu úst muže s pohlavními orgány ženy se tak bakterie dostává do pochvy a pokud má žena IUD, může způsobit zánět vejcovodů [2].

Začátek zánětlivých komplikací může být někdy nenápadný, projevující se poševním výtokem, často páchnoucím, někdy s příměsí krve, citlivostí v podbřišku, bolestivostí při styku, celkovou nevolností, subfebriliemi. Pokud se tento stav neléčí hrozí absces a dokonce septický šok. Při těchto příznacích provede gynekolog extrakci a nasadí antibiotika. Jestliže stav dosáhl stádia tuboovariálního abscesu, je nezbytná chirurgická léčba [4].

• Další

Z dalších nežádoucích účinků to může být perforace dělohy, která je však vzácná. Zvětšené folikuly, v důsledku opožděné atrezii folikulů, většinou jsou asymptomatické, někdy mohou být doprovázeny bolestí nebo dyspareunií. Méně často alergie, mdloby.

Možná je i spontánní expulze tělíska, protože se ho děloha snaží svými stahy vypudit ven, reaguje na něj jako na cizé těleso. Nebezpečí vypuzení tělíska se zvyšuje i při kolikovitých bolestech břicha a úporném zvracení.

Diskutován je teratogenní efekt IUD při selhání, všeobecně je však považován za velmi malý. Možnost kancerogenního působení zavedeného IUD, dosud nebylo prokázáno [3, 4, 17]. Hormon je ze systému uvolňován do dělohy. Plod se nachází v prostředí s poměrně vysokou koncentrací hormonu, avšak množství hormonu, které se dostane do plodu placentou, je nízké. Do této doby však není znám případ narození dítěte s vrozenou vadou způsobenou IUD (konkrétně Mirenou) z těhotenství, které proběhlo s tělískem v děloze [15].

Levonorgestrel byl v malých dávkách zjištěn v mateřském mléce. Nejsou však známy žádné projevy negativního ovlivnění růstu nebo vývoje kojeného dítěte, užívá-li žena po šestinedělí kontracepční metodu pouze s obsahem progestagenu. Progestagenové přípravky neovlivňují množství ani kvalitu mateřského mléka

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u 1 – 10 % žen se zavedenou Mirenou: Bolest břicha, podbřišku, zad, akné, zadržování tekutiny, zvýšení tělesné hmotnosti, napětí v prsou, bolest hlavy, změny nálad, nervozita, depresivní nálady, poševní výtok nebo zánět děložního kanálku. U méně než 1 % žen se objevují pohlavní infekce, snížená sexuální apetence, vypadávání vlasů, nadměrný růst ochlupení, svědění. Méně než 0,1 % žen hlásí migrénu, kožní vyrážky, kopřivku, ekzém a nadýmání břicha [15].

KONTRAINDIKACE IUD

- poruchy krevní srážlivosti a antikoagulační terapie
- vrozené nebo získané anomálie dělohy včetně fibroidů deformujících děložní dutinu
- mimoděložní těhotenství v anamnéze
- chlopenní srdeční vady a stav po operacích srdce
- imunosupresivní nebo kortikosteroidní terapie
- imunologicky kompromitované ženy
- alergie na plast popř. měď a Wilsonova nemoc
- inkompetence děložního hrdla, cervicitida, cervikální dysplazie

- gravidita nebo podezření na ní
- zánětlivá onemocnění rodidel
- maligní onemocnění či podezření na ně
- nevyjasněné krvácení z rodidel
- menometroragie
- akutní onemocnění jater nebo tumory jater [4, 17]

Pokud žena trpí některým z následujících onemocnění nebo objeví-li se některé z těchto onemocnění u ženy se zavedeným tělískem s LNG, je vhodná konzultace se specialistou a zvážit možnost vyjmutí tělístka:

- migréna, fokální migrenózní záchvaty s asymetrickou ztrátou zorného pole nebo jiné symptomy přechodné cerebrální ischemie, neobvykle silná bolest hlavy
- žloutenka
- výrazné zvýšení krevního tlaku
- hormon dependentní zhoubné nádory nebo podezření na ně, včetně rakoviny prsu
- závažná arteriální onemocnění (např. infarkt myokardu, iktus) [17].

PŘÍKLADY TĚLÍSEK

U nás se mnoho let s velkým úspěchem vyrábělo originální československé tělísko tvaru obráceného smrčku, navržené gynekologem Jiřím Šráčkem (ve spolupráci s ing. Holánkem) a nazývané DANA. Podle oficiálního výkladu název vznikl jako akronym slov Dobrá A Neškodná Antikoncepce [1].

Příklady nehormonální nitroděložní kontracepce používané dříve:

- a) inertní – Goldlily Plastic, DANA super lux
- b) s mědí – Copper - T 380 A, DANA cuprum, Gyne- T - 380 Slimeline, Medusa, Multiload 375 Cu, Ortho-Gyne-T 380
- c) se stříbrem – Goldring Medusa, Silverlily
- d) se zlatem – Golglily, Gold Conditioned, Gold Double, Gold Exklusive [18]

Nitroděložní hormonální tělísko, která je dostupné v současné době se nazývá Mirena, od firmy Schering. Tělísko obsahuje 52 mg levonorgestrelu a je účinné po dobu 5 let. Počáteční rychlost uvolňování LNG po zavedení je přibližně 20 µg /24 hodin a po pěti letech klesne na 11 µg/24 hodin. Průměrná rychlost uvolňování v průběhu pěti let je 14 µg /24 hodin.

ŽENSKÁ CHIRURGICKÁ STERILIZACE

Sterilizace je vysoce účinná antikoncepční metoda vhodná pro páry, které do budoucna již nepočítají s dalším těhotenstvím. Příčinou značného rozšíření této metody v některých zemích je kromě spolehlivosti především trvalost účinku bez nutnosti dalších lékařských kontrol. Při provádění výkonu lege artis je počet komplikací minimální. Oproti ostatním antikoncepčním metodám však tento chirurgický zákrok vyžaduje vyškolený tým a adekvátní materiálové a prostorové vybavení [4].

Sterilizace je takový zásah do pohlavního ústrojí, který znemožňuje oplodnění. Přitom pohlavní žlázy zůstávají zachovány a jejich funkce zůstává normální. Žena dále

menstruuje, s menstruační krví však neodchází neoplozené vajíčko, ale pouze odumřelá děložní sliznice. Vajíčka, která se dále uvolňují z vaječníků, nemohou vejcovody putovat na místo setkání se spermií, a tak jsou v břišní dutině vstřebána. Sterilizace nemá žádné nepříznivé důsledky na funkci vaječků nebo na jakoukoli jinou funkci v ženském organismu [2, 24]. Nezpůsobuje žádné změny např. hormonálních hladin [7]. Dokonce má vedlejší příznivý zdravotní účinek, a to, že chrání před zánětem vejcovodů. Rovněž nenarušuje sexuální život [2].

Sterilizace je antikoncepcí trvalou, nazývaná také jako terminální – konečná metoda [5]. Protože se jedná o zákrok na vejcovodech (tubách), mluvíme také o tzv. tubární sterilizaci [3].

Přístup k vejcovodům lze získat klasickou laparotomií, minilaparotomií, vaginální cestou a transcervikálně. V současné době je využití laparoskopie v tubární sterilizaci metodou volby. Tento stav souvisí s rozvojem endoskopických metod, zdokonalováním instrumentária, zkušeností operačních týmů a minimální frekvencí komplikací spojených s vlastním výkonem. Tubární sterilizace je tak v dnešní době často prováděna ambulantně v lokální anestezii. Celosvětově se udává, že až 75 % ženských sterilizací je prováděno v lokální anestezii [18]. Sterilizace prováděna přímo z děložní dutiny nezanechává žádnou jizvu. V případě žen, které mají nadváhu či v minulosti prodělaly pánevní operaci je vhodnější použití minilaparotomie.

INDIKACE TUBÁRNÍ STERILIZACE

- zdravotní
- porodnické - nejčastější příčinou provedení sterilizace je opakovaný porod císařským řezem
- za účelem kontracepce - dané vyhláškou o provádění sterilizace z r. 1972
- genetické - při vysokém riziku postižení plodu závažným dědičným onemocněním [18]

METODY TUBÁRNÍ OKLUZE

Přerušení průchodnosti vejcovodů lze dosáhnout několika způsoby:

- a) klasickými chirurgickými postupy, jejichž cílem je zamezit nežádoucí rekanalizaci vedoucí k selhání metody
- b) pomocí elektrického proudu (elektrokoagulace, termokoagulace), možné riziko traumatu elektrickým proudem, nižší je v případě termokoagulace
- c) mechanicky, pomocí kroužků a svorek, původní předpoklad, že by se mohlo jednat o reverzibilní způsob, se nepotvrdil, protože díky ischemii a útlaku části vejcovodu dochází k jeho fibrozní přeměně
- d) chemicky (sklerotizující a adhezivní substance) [4]
- e) pomocí gelové hmoty [25]
- f) podvázání vejcovodů

Perspektivní se jeví celkem nová metoda dočasného ucpání vejcovodů zvláštní gelovou hmotou, která je stejná jako ta, z níž se vyrábějí kontaktní oční čočky. Z bobtnavého gelu jsou vyrobeny dvě drobné válcovité zátky, které se pod optickou kontrolou zavádějí na místo, kde vejcovody ústí do dělohy. Po zavedení na místo pak tato drobná tělíška nabobtnají a dokonale ucpou vejcovodová vyústění. Každá gelová zátky má v sobě tenké monofilové vlákno vyčnívající do děložní dutiny. Vlákno

umožňuje pak opět zátku odstranit a obnovit průchodnost vejcovodu a tím i původní plodnost. Tato antikoncepční metoda je naším původním patentem a vynalezl pražský chirurg, doktor Babinec. Přeběžné výsledky jsou velice slibné, zatím ještě žádná žena se zavedenými vejcovodovými gelovými tělisky neotěhotněla. Nespornou výhodou je, že neovlivní sílu a pravidelnost menstruačního krvácení a navíc velmi spolehlivě zabrání možnosti vzestupné infekce [25].

Při sterilizaci se provádí přerušení průchodnosti vejcovodů v té části jejich průběhu, která je blíže k děloze. Průchodnost se přerušuje na obou stranách.

ČASOVANÍ VÝKONU

Tubární sterilizace se obvykle provádí bezprostředně po či do několika dnů po posledním porodu, při umělém přerušení těhotenství nebo při jiné operaci v malé pánvi. Zřídka se provádí sterilizace samostatně, v tomto případě je vhodné načasovat zákrok do časně folikulární fáze, a tak se vyhnout riziku eventuálního přehlédnutí velmi časně gravidity [3, 4].

S okamžitým provedením po porodu se v našich podmínkách setkáváme především po ukončení těhotenství císařským řezem a po předchozím schválení tubární sterilizace. Tzv. post-partální sterilizaci doporučuje WHO povést do 48 hodin po porodu, protože je fundus děložní přístupný subumbilikální incizi [18].

REFERTILIZACE

Dokonalá poradenská služba před sterilizací by měla minimalizovat počet žen později litujících svého rozhodnutí a žádajících refertilizační operaci.

Za mimořádných okolností lze s pomocí mikrochirurgické operační techniky provést opětovné zprůchodnění vejcovodů po excizi úseku zničeného při sterilizaci. Tyto operace mají větší úspěšnost než operace zánětlivě poškozených vejcovodů, vždy však záleží na metodě a provedení původní sterilizace. Úspěšnost se pohybuje v rozmezí 43 – 88 %. Nejšetrnější jsou v tomto ohledu mechanické metody. V případě nemožnosti této operace zbývá mimotělní oplodnění [4, 25].

KOMPLIKACE

Ve většině případů jsou nezávažné a ovlivňují spíše průběh, nikoli výsledek výkonu. Komplikace spojené se sterilizací lze rozdělit na časně a pozdní. Časně komplikace bývají v souvislosti s chirurgickým zákrokem a nejsou závažného charakteru např. nemožnost provést výkon laparoskopickou metodou, krevní výron v oblasti vpichu. Mezi pozdní komplikace patří dopad na psychiku žen nespokojených s provedenou sterilizací [7].

KONTRACEPČNÍ ÚČINNOST

V prospektivní studii 2243 žen po sterilizaci nechtěně 16 otěhotnělo, z toho 7 mimoděložně. Pearlův index je v prvních 12 měsících po zákroku 0,37; v dalším období 0,1 [4]. Selhání může být vysvětleno fertilizací ještě před provedením sterilizace, dále technickou chybou – nejčastěji záměnou ligamentum rotundum za vejcovod, anebo spontánní rekanalizací.

LEGISLATIVNÍ ÚPRAVA

Legislativní úprava sterilizace se často i v sousedících státech podstatně liší. Můžeme rozlišit čtyři základní přístupy:

- země, jejichž právní systém explicitně deklaruje volnou chirurgickou sterilizaci jako legální (Skandinávie, Japonsko, USA)
- země, kde sterilizace je legální, protože není zákonem zakázána (většina evropských států, Čína, Jižní Korea)
- země, kde sterilizace je zákonem zakázána (Španělsko, Turecko)
- země, ve kterých je legislativa nejasná (některé africké země, státy s islámským náboženstvím)

Na jedné straně je snaha o zpřístupnění této metody jako jedné z kontracepčních možností, na druhé straně je snaha zamezit zneužívání a pozdější žádosti o refertilizaci. V některých zemích je z těchto důvodů vyžadován, po předchozím poučení ženy a s jejím písemným souhlasem, určitý časový odstup mezi žádostí o sterilizaci a vlastním výkonem. Podmínkou může také být jistá věková hranice a minimální počet dětí v rodině [4].

ROZŠÍŘENÍ A LEGISLATIVA V ČR

Rozšířenost metody v populaci je dána její dostupností, legislativními úpravami a kulturně-náboženským prostředím. Dostupnost je podmíněna přítomností vyškoleného personálu a adekvátním materiálovým a prostorovým vybavením. To všechno závisí na rozvoji zdravotnictví a také na vládních postojích k otázkám plánovaného rodičovství.

Jakkoli je sterilizace ve světě rozšířená, pro naši zemi to neplatí. Historické kořeny a opatření ministerstva zdravotnictví ČSR č. 1 z roku 1972, které je dodnes platné, provádění sterilizace právně upravuje. Tímto opatřením je možné sterilizaci provést v těchto případech:

- žena je starší 35 let a má tři děti
- je mladší 35 let a má čtyři děti
- při opakovaném císařském řezu nebo něm, je-li pravděpodobné, že i další porod by skončil císařským řezem
- jestliže žena nebo muž trpí chorobou, která by ohrožovala zdraví jejich dětí
- pokud by těhotenství ohrozilo život ženy nebo jí způsobilo těžkou újmu na zdraví
- má-li žena zdravotní indikaci k interrupci, která má trvalý charakter [4].

PŘIROZENÉ METODY KONTRACEPCE

METODA NEPLODNÝCH DNŮ

Tato metoda slouží k určení, které dny menstruačního cyklu jsou plodné a které jsou neplodné. Pohlavní styky se pak omezují na neplodnou fázi. Výpočet fertlního období vychází ze skutečnosti, že vajíčko může být oplodněno do 24 hodin, nejpozději do 72 hodin po ovulaci, přičemž se schopnost oplození graduálně snižuje s časem.

Životaschopnost spermií v ženském genitálním traktu je zhruba stejně dlouhá. Z těchto předpokladů vychází metoda neplodných dnů.

Pokud dojde k pohlavnímu styku krátce před ovulací, při ovulaci nebo krátce po ovulaci, je možnost oplození vysoká. Ostatní dny menstruačního cyklu jsou považovány za tzv. bezpečné období, kdy k oplodnění dojít nemůže. Podle toho je možnost koncepce limitována obdobím počínajícím sedm dní před ovulací a tři dny po ní. Vzhledem k tomu, že údaje o životaschopnosti spermií značně kolísají, je zcela bezpečné období omezeno především na postovulační dobu, která začíná třetí den po ovulaci a končí počátkem menstruace. Proto je tato metoda zcela nepoužitelná u žen s nepravidelnou menstruací. Ale i u žen s pravidelným menstruačním cyklem spočívá její spolehlivost především na tom, s jakou přesností je možno zjistit čas ovulace.

Absolutní kontraindikace prakticky neexistují. Nicméně relativních je poměrně dost. Aktuální stav centrálního nervového systému, psychická tenze a stresové situace mohou ovlivnit pravidelnost ovulace i celého menstruačního cyklu, a tím zpochybnit údaje o neplodných dnech získané za psychicky vyrovnaného stavu. Jakákoliv choroba, dokonce i nachlazení mohou značně změnit ovulační režim a tím spolehlivost.

Spolehlivost se velice liší, Pearlův index se uvádí od 2 do 20 [2, 3, 4].

KLASICKÉ METODY POUŽÍVAJÍCÍ URČOVÁNÍ OVULACE

Bolest při ovulaci rozezná jen zcela malá část žen. Pocítí při ní náhlou prudkou bolest na jedné straně podbříšku, která je způsobena napínáním vazivového pouzdra vaječniku, než po svém prasknutí uvolní vajíčko. K uvolnění vajíčka pak dochází asi za 24 až 48 hodin od chvíle, kdy se tato bolest objevila. Pro většinu žen jsou vhodné jiné metody. Obecně jsou to metody relativně nenáročné a není k nim zapotřebí žádného speciálního vybavení. Základem je kalendářová metoda, kterou je možné doplnit dalšími způsoby.

KALENDÁŘOVÁ METODA PODLE OGINA A KNAUSE

První z metod periodické abstinence byla zavedena ve 30. létech 20. století. Vědecký základ k pochopení mezi termínem ovulace a možností koncepce položil v roce 1929 Rakušan Knaus a nezávisle na něm v roce 1930 Japonec Ogino. Metoda je stará téměř 80 let. Spočívá na třech zjednodušených předpokladech:

- a) ovulace nastává 14 dní před prvním dnem následující menstruace 2 dny
- b) životaschopnost spermií je 2 až 3 dny
- c) vajíčko je schopné oplození 24 hodin po ovulaci

Podmínkou je, aby žena měla pravidelný menstruační cyklus a aby si alespoň 6, nejlépe 8 měsíců řádně vedla menstruační kalendář (před použitím této metody).

První plodný den se zjistí tak, že se vezme počet dnů nejkratšího cyklu a odečte se 18. Pak se vezme délka nejdelšího cyklu a odečte se 11 - výsledek je poslední plodný den. Plodné dny se vždy počítají od prvního dne menstruace. Tak např. žena, která menstruuje jednou za 26 – 31 dnů má plodné dny od 7. do 20. dne cyklu. Neplodné dny jsou tedy 1. – 6. den (prakticky doba menstruace) a od 21. dne do začátku menstruace. Žena může souložit ještě o dva dny déle před ovulací a začít o jeden den dříve po ovulaci. Doba doporučené sexuální abstinence se tedy zkrátí o tři dny, místo 14 dní trvá

jen 11 dní, ale je to už na úplné hranici bezpečnosti metody. Další metody mohou tento výpočet upřesnit, zejména však mohou zkrátit sexuální abstinenci.

Metoda je značně riskantní. Je tomu tak především proto, že u většiny žen nejsou ani dva po sobě následující menstruační cykly úplně stejné jak do celkové délky, tak co do načasování ovulace. Nicméně existuje určité procento žen, u nichž nastává menstruace i ovulace zcela pravidelně. U těchto žen je pak kalendářní metoda spolehlivá.

Menstruační cyklus a ovulaci mohou narušit nejrůznější vnější vlivy např. cestování, stres, přepracování, nachlazení a mnoho dalších. U člověka může někdy dojít k tzv. vyprovokované ovulaci, která třeba v důsledku jakéhokoliv popudu, může to být i bouřlivý pohlavní styk, spustí uvolnění vajíčka z vaječniku i v pečlivě vypočítaném neplodném období.

I při správném provádění se počet otěhotnění na 100 žen za rok udává 20 – 40, proto lze metodu kombinovat s mechanickými bariérovými antikoncepčními opatřeními a s přerušovanou souloží, ne však s jinými způsoby antikoncepce, protože ty zkreslují ukazatele plodných a neplodných dnů. [2, 3, 4, 18, 24, 25, 26].

MĚŘENÍ BAZÁLNÍ TEPLoty

Měření bazální teploty vychází z předpokladu, že po uvolnění vajíčka vzniká ve vaječniku žluté tělísko produkující hormon, který má vliv na zvýšení této teploty (následkem vlivu progesteronu na teplotní centrum).

Důležitý je způsob měření této teploty. Tělesná teplota je totiž závislá také na příjmu potravy, především teplých nápojů. Z těchto důvodů se doporučuje měřit bazální teplotu bezprostředně po probuzení po dobu 3 – 4 následujících menstruačních cyklů v ústech, v pochvě nebo konečniku (vždy na stejném místě). I když běžný lékařský teploměr ukáže konečnou hodnotu už asi za půl minuty, doporučuje se pro jistotu doba měření nejméně tři minuty v konečniku nebo v pochvě a čtyři až pět minut při měření v ústech.

12 – 24 hodin před ovulací je někdy možné pozorovat pokles bazální teploty, pak následuje její zvýšení o 0,2 – 0,5 stupně způsobené termogenním efektem progesteronu a trvající prakticky po celou druhou polovinu menstruačního cyklu až do následujícího menstruačního krvácení. Zvýšení teploty svědčí také o tom, že ovulace proběhla. U více než 80 % případů teplota stoupne ze dne na den, u ostatních se zvyšuje stupňovitě v průběhu dvou až tří dnů. Tam, kde ovulace z jakéhokoliv důvodů nenastává, zůstává teplota na stejné úrovni po celou dobu cyklu.

Šest žen z třiceti bezpečně ovulujících však může tento typický bifázický průběh bazální teploty postrádat. Ženy, které teplotní závislost vykazují, mohou použít pro výpočet neplodných dnů pravidlo tři po šesti“, tzn. jestliže žena naměří ve třech po sobě následujících dnech teplotu o 0,2 – 0,5 stupně vyšší než v šesti po sobě následujících dnech předcházejících, znamená to pro ni neplodné období až do nástupu další menstruace.

Nechráněný pohlavní styk před ovulací není příliš bezpečný, a to i tehdy, když je uskutečněn bezprostředně po menstruaci [2, 3, 4, 25].

HLENOVÁ METODA

Metoda je také nazývána jako Billingsova. Využívání změn děložního hlenu jako antikoncepčního efektu vypracoval australský gynekolog John Billings se svou manželkou Evelyn. Metoda je založená na skutečnosti, že během menstruačního cyklu se mění množství a charakter hlenu v ženském pohlavním ústrojí.

Během menstruačního cyklu se mění uspořádání makromolekul mukopolysacharidů v děložním hrdle. Kromě toho se mění obsah vody a solí. Podle toho se mění i makroskopické charakteristiky hlenu. Pod vlivem estrogenů se hlen stává hojným, řídkým, tažným, pod vlivem progesteronu se stává naopak sporým, hustým a tažnost ztrácí.

Bezprostředně po menstruaci většinou v poševním introitu není detekovatelný žádný hlen nebo je v menším množství a je hustý, tomuto období se říká „suché dny“. S blížící se ovulací hlenu přibývá, stává se řídkším, vodnatým, vysoce kluzným, mezi prsty tažným až na vzdálenost několika centimetrů. Tyto změny jsou nejvíce patrné 3 dny před a 2 dny po ovulaci a představují tak nejplodnější období cyklu. Pak se vlivem progesteronu charakter hlenu opět mění a nastupují opět „suché dny“. Poslední den výskytu řídkého a tažného hlenu označujeme jako hlenový „vrchol“.

Během dnů bezprostředně po menstruaci má žena zřetelný pocit suchosti poševního vchodu a dotyk toaletního papíru například v souvislosti s močením nezanechává žádné stopy hlenu. Při prvním objevení nemá sice hlen ještě vysloveně tažný charakter, ale i nález hustšího a méně kluzkého hlenu svědčí o tom, že pomenstruační suché dny končí. Tato změna nastává průměrně šest dní před ovulací. Někdy se udává ovšem období většího rozptylu – od prvního objevení hlenu zbývá do ovulace 3 – 10 dní. Jen zcela výjimečně bylo někdy zaznamenáno období delší. Když se pak ovulace blíží, žena má stále vlhčí pocit spojený s určitou kluzkostí. Někdy je hlen uprostřed cyklu ještě mírně narůžovělý, což je dáno mikroskopickým krvácením, které někdy ovulaci provází.

Z kontracepčního hlediska se za bezpečné dny považují suché dny bezprostředně po menstruaci. Jakmile se objeví první známky hlenu, žena by se měla vyvarovat pohlavního styku. Po dni tzv. hlenového vrcholu se doporučuje sexuální abstinence ještě další tři dny. Během následujících suchých dnů je možný pohlavní styk až do příští menstruace. I v průběhu suchých dnů se doporučuje pohlavní styk pouze ob den, protože zbytek mužského semene může být následujícího dne zaměněno za začátek ovulačního hlenu.

Ještě však existuje jedna komplikace hlenové metody. Občas se totiž vyskytne chybění suchých dnů v první polovině menstruačního cyklu. To se může stát zejména u žen, které mají cyklus značně kratší (25 dní a méně). První fáze cyklu je tak zkrácená a ovulace se dostavuje dříve. V takovém případě se doporučuje nechráněný pohlavní styk až v druhé polovině cyklu, tedy až čtvrtý den po výskytu ovulačního vrcholu.

Metoda je těžko použitelná u žen trpících poševním výtokem. Nutné je zdůraznit i to, že hlen se objevuje při pohlavním vzrušení. Pozorování by se proto mělo konat ve vyhovujícím čase, ve stejnou denní dobu. Změny hlenu mohou mít u různých žen individuální charakter, kterému se nejlépe naučí rozumět sama žena [2, 3, 4, 18, 25].

CERVIKÁLNÍ METODA

Využívá sledování změn děložního čípku, který se dá nahmatat v pochvě. Hned po menstruaci je čípek uložen nízko, blízko poševního vchodu, je tuhý (uvádí se jako nosní chrupavka), jeho ústí je uzavřené. To je první neplodná fáze. Jakákoli změna, otevření, změknutí (asi jako rty), zvlhčení (díky zvýšené sekreci hlenotvorných buněk), posun vzhůru, znamená začátek plodné fáze. Za tři dny poté, co se čípek vrátil do původního stavu, začíná druhá neplodná fáze.

Metoda je vhodná jako doplňková, je poněkud náročnější a hodí se především pro ženy, které jsou schopné posoudit palpační změny čípku [2, 3].

SYMPTOTERMÁLNÍ METODA (INDEXOVÁ)

Symptotermální metoda (symptom = znak, projev, zde chápáno jako projev ovulace, termální = vztahující se k teplotě) [10].

Jedná se o kombinaci hlenové metody, cervikální metody a měření bazální teploty. Posuzujeme u ní několik ukazatelů zároveň, patří proto mezi nespolehlivější.

Pohlavní styk je možno uskutečnit čtvrtý den po posledním výskytu hlenu v pochvě a třetí den po vzestupu bazální teploty. Pokud se objeví pouze jeden z těchto znaků, není možno počítat s kontracepční bezpečností a je nutno ještě počkat na objevení druhého znaku [3, 4].

Indexovou metodu lze doplnit ještě sledováním dalších pomocných ukazatelů, které nemají samostatný význam (napětí prsů, nucení na moč, psychické změny, ovulační bolest, ovulační krvácení) [18].

Pearlův index se pohybuje kolem čísla 2 [10].

KRYSTALIZACE SLIN

Změny ženských pohlavních hormonů v průběhu menstruačního cyklu mají za následek změny množství chloridu sodného v tělních tekutinách, např. ve slinách, cervikálním hlenu či v hlenu vylučovaného nosní sliznicí. Zvýšené množství chloridu sodného v těchto tekutinách má za následek zvláštní mikroskopický jev, tzv. krystalizaci.

Na trhu se objevily sady ke sledování krystalizace slin. Domácí sady však neposkytovaly přesné výsledky jako kvalitní mikroskop, kde se malé množství cervikálního hlenu nanese na podložní sklíčko a pozorovalo. V periovulačním období se v mikroskopickém obraze objevují stromečkovité struktury podobné listu kapradí, jinak je struktura amorfni.

Metoda je náročnější, sice velmi přesně určuje ovulaci, je však nutné přístrojové vybavení. Z těchto důvodů byl postup v úzkém zájmu několika výzkumných pracovišť. Devadesátá léta dvacátého století však přinesla mnohým ženám kapesní pohotové mikroskopy. Počáteční nadšení brzy ochladlo, protože se začaly objevovat i určité falešně negativní výsledky závislé na složení potravy a na mnoha jiných životních okolnostech.

Vhodným způsobem může doplnit ostatní metody detekující ovulaci a přispět tak k vyšší spolehlivosti [3, 4, 11, 24, 25].

STANOVENÍ LH

Stanovení LH pomocí testů. Hladiny LH jsou v krvi a moči během ovulace mnohonásobně zvýšeny.

Průběh křivky koncentrace LH dává typický ovulační vrchol (LH – peak). Tento tzv. ovulační vrchol je detekován z moči pomocí testů volně prodejných v lékárnách. Testování je nutno provádět ve zhruba dvanáctihodinových intervalech až do pozitivitu testu, což je finančně značně nákladné a pro běžnou antikoncepční praxi nevhodné. Testů je spíše užíváno ke stanovení dne ovulace při snaze o otěhotnění [4, 11].

BIZARNÍ METODY

Společně mají to, že nejsou ověřené. Často mají vztah k alternativní medicíně a nejspíše jsou zcela neúčinné, nebo alespoň nedostatečně účinné.

LUNÁRNÍ METODA

Autorem je lékař E. Jonáš. Objevil ji na svátek Nanebevzetí Panny Marie v roce 1956. Autor vypočítává z data, hodiny, minuty narození ženy a podle termínu poslední menstruace nevhodnější den pro početí, neplodné dny, určuje také pohlaví dítěte a den vhodný pro početí životaschopného dítěte u infertilních žen. Princip spočívá v předpokladu, že plodnost ženy je nejvyšší v den, který předchází dnu, kdy je úhel Slunce-Měsíc stejný, jako byl v okamžiku ženina narození ("lunární fertilní perioda"). Plodné období je tedy 3,5 dne před tímto okamžikem a 12 hodin po tomto okamžiku. Postup byl publikován a používán v letech 1968 – 1970. V roce 1970 byla autorovi práce zakázána. Oživení se metoda dočkala na konci roku 1989, mezitím však byla zavedena na některých místech v cizině. Metoda nemá žádný vědecký základ, nikdy nebyla ověřena nezávislou studií a nelze ji doporučit, navzdory tomu, že autor sám uvádí Pearlův index 2,4 [3, 4, 18].

LUNACEPČNÍ METODA

Její autorem je Američan E. Dewan a objevil ji v polovině 60. let. Metoda vychází z předpokladu, že ovulace je biologicky řízena měsíčním světlem. Vzhledem k tomu, že v organismu skutečně existují tzv. cirkadiální rytmy, tzn. zvyšující se a snižující se aktivita například některých biochemických pochodů či vyplavování hormonů v závislosti na dané fázi dne, má tato metoda alespoň vzdáleně „racionální“ podklad. Postup je ten, že žena spí v neplodné fázi menstruačního cyklu v přísně zatemněné místnosti, v plodné při světle. Jde o specifickou formu tzv. přirozených metod. Autor ještě dále vydává doporučení, které mají zvýšit spolehlivost metody: suplementace vitamíny B a E k odstranění náhodných zdravotních vlivů, spánek v naprosto tmavé místnosti celý cyklus, kromě 14. - 16. noc cyklu, kdy žena spí v místnosti osvětlené žárovkou 40 W umístěnou v nohách postele, současné používání klasických metod přirozené kontracepce, tj. měření bazální teploty a sledování cervikálního hlenu [3, 4].

BIOENERGETICKÁ KONTRACEPCE – TZV. METODA SENZIBILA

Kontracepci indukuje extrasenzibil působením své psychické energie na dobu až jednoho roku (jde-li o stálé partnery) nebo nejvýše šest měsíců, jde-li o promiskuitní ženu. Metoda není použitelná u alkoholiků, narkomanů, neurotiků, psychotiků, výrazných asteniků a šestinedělek. Účinnost je největší u atletických a pyknických typů, při posunu k astenickému typu klesá [3, 4].

HYPNOTICKÁ METODA

Pochází původně z Itálie. Při této metodě žena musela podstoupit několik hypnosugestivních cyklů, po nichž se stala na půl roku neplodnou. Sugescie se dává v hypnóze během 6 – 8 sezení. Po té je možné účinek prodloužit. Značné pozornosti se metodě dostalo i v tisku. Tlak žen na její provádění si vyžádal experimentální ověření, které však ukázalo, že kontracepční vliv, je tak nízký, že pro praxi je metoda naprosto nepoužitelná, což platí i pro velmi hypnabilní a silně motivované ženy. Na druhé straně by však jistá hypnotická sugescie u vnímavých žen, které metodě silně věří, zčásti mohla vysvětlit i úspěchy popsané u kouzel afrických šamanů. Na některých ostrovech v Pacifiku existují údajně ženy, které si neplodnost nebo plodnost mohou přivodit pouze vlastním přáním, což v podstatě není nic jiného než autosugescie [3, 4].

KOJENÍ JAKO KONTRACEPCE

Kojení je původní mechanismus, kterým příroda zajistila, že člověk, pokud neprovádí žádná opatření, se rozmnožuje zhruba jednou za čtyři roky. Kojení provázejí změny hladin hormonů, které brání uvolňování vajíček z vaječníků. Kojení tlumí centra v mezimozku, která řídí funkci vaječníků. V periferní krvi se to může dokumentovat vzestupem hladiny hormonu prolaktinu a poklesem hladiny luteinizačního hormonu. Důsledkem je tzv. laktační amenorea - vymizení menstruace během kojení a dočasná neplodnost, doprovázená sníženou hladinou pohlavních hormonů.

Má-li však kojení fungovat jako efektivní antikoncepce, musí žena kojit často. Rozhodující je počet epizod, během kterých se dítě přisaje k prsu, nikoli jejich délka. U kmene Kungů na poušti Kalahari se dítě během 24 hodin přisaje k prsu matky až šedesátkrát. Je to dáno tím, že ženy nosí své dítě ve vaku po celý den a v noci s ním spí. Ženy v našich podmínkách přikládají dítě k prsu pouze 4 – 6x denně.

Pro antikoncepční účinek je nutné, aby žena kojila minimálně 6x za 24 hodin, raději častěji, z toho však alespoň jednou v noci. Nejdelší přestávka mezi dvěma epizodami kojení nesmí v žádném případě přesáhnout 6 hodin v noci a 4 hodiny ve dne. Antikoncepční efekt závisí také na množství vytvořeného mléka. Žena nesmí menstruuovat a od porodu nesmí uplynout více než 6 měsíců. Dítě může být přikrmováno nápoji, nikoliv však pravidelně.

Příznivým vedlejším účinkem je výrazná ochrana před pozdějším vznikem rakoviny prsu. Dlouhodobé kojení však vede k dlouhodobému poklesu hladin ženských pohlavních hormonů, což se projeví úbytkem kostní hmoty (po skončení kojení by se měl upravit a pokud uvažujeme kojení po dobu 6 měsíců, pak nemá praktický význam) a případně problémy ze strany pohlavního ústrojí (např. zvýšená citlivost na poševní infekci). Kojení také výrazně zvyšuje riziko poporodního zánětu prsu (infekce se

získává z nosohltanu kojence a u nekojících žen se nevyskytuje), dále mají kojící ženy víc sexuálních problémů (pokles libida, bolesti při styku apod.) než nekojící ženy.

Účinek kontracepce se dá kontrolovat hlenovou nebo cervikální metodou, umožní se tak rozpoznat případné ojedinělé uvolnění vajíčka. V našich zemích nemá tento způsob kontracepce velký význam. Význam laktace pro antikoncepci je populační, pro jednotlivou ženu není metoda spolehlivá. V rozvojovém světě však zůstává velmi důležitým prostředkem regulace porodnosti.

Bylo zjištěno, že u plně kojících žen, které neměly od porodu alespoň šest měsíců menstruaci, je nebezpečí otěhotnění jen asi 2 % [2, 6, 20, 25, 26].

VAGINÁLNÍ PESAR JAKO NOSIČ KONTRACEPČNÍCH STEROIDŮ

Jedná se o prstencovitý pesar o průměru 5,5 cm a tloušťky 8,5 mm. Jádru pesaru tvoří progestiny nebo estrogen-progestinová kombinace, uložené v silikonové pryži.

První typ obsahoval levonorgestrel, který se kontinuálně uvolňoval v množství 0,02 mg denně. Hormon vykazuje lokální působení na cervikální hlen a endometrium. Mechanismus působení a kontracepční účinnost je prakticky stejná jako u progestinové minipilulky. Stejně jsou i nepravidelné menstruace, zvláště v prvních měsících po svém nasazení.

Pesar se zavádí do vaginální klenby, takže objímá děložní hrdlo. Nevadí pohlavnímu styku ani zavádění menstruačních tamponů. Může být kdykoli vyňat. V pochvě může zůstat maximálně 3 měsíce, neznámá to ale, že musí být v pochvě nepřetržitě, lze ho na krátkou dobu vyjmout třeba za účelem omytí nebo i při pohlavním styku. Panuje názor, že není-li odstraněn déle než 3 hodiny, nesnižuje se jeho účinnost.

Vaginální pesar má tu výhodu, že umožňuje vstřebávání steroidu přímo přes vaginální sliznici, takže odpadá průchod játry a redukuje se vedlejší účinky. Vyloučen je také nepříznivý vliv zvracení, průjmů na kontracepční účinek a compliance je prakticky dokonalá.

Menstruační nepravidelnosti i zvýšený hmotnostní přírůstek jsou vzácnější než u ostatních čistě gestagenních metod. Bohužel, před zavedením do praxe se při běžných vaginálních vyšetření objevily u malé části žen zarudlé okrsky v pochvě a kolem děložního čípku. Biopsické nálezy vykazovaly ztenčení krycího epitelu s výraznými známkami zánětlivého poškození. Po vysazení pesaru začaly obtíže ustupovat.

Procento selhání je vyšší než u implantátů a injekčních preparátů (přibližně 3 % za rok).

Estrogen-gestagenní vaginální kroužek se zavádí do pochvy na dobu 21 dne, po té se extrahuje a ten stejný kroužek se zavádí po sedmi dnech opět. Během těchto sedmi dnů dochází k průnikovému krvácení. Mechanismem účinku je blokáda ovulace a spolehlivost je srovnatelná s perorálními preparáty. I zde je vyloučena primární pasáž játry.

Změny v cytologii čípku ani v bakteriologii pochvy u uživatelky kroužku uvolňujícího 0,020 mg etonogestrelu a 0,015 mg EE denně nebyly nalezeny. Uživatelky vaginálního kroužku uvolňujícího denně 1 mg norethisteron acetátu a 0,020 mg EE shledávalo tuto metodu velmi dobrou (69 % žen) a 92 % žen by ji doporučilo svým známým. Nejčastější stížností byla nevolnost první den zavedení, která pravděpodobně souvisí s počátečním zvýšeným uvolňováním ethinylestradiolu.

V ČR nejsou vaginální kroužky registrovány [3, 4, 18, 26].

MUŽSKÁ KONTRACEPCE

COITUS INTERRUPTUS

Přerušovaná soulož, výstižněji přerušená soulož, jejímž vynálezcem je biblický Ónan. Metoda spočívá v tom, že muž těsně před vyvrcholením a ejakulací vytáhne svůj pohlavní úd z ženské pochvy. Sperma se tedy do pochvy vůbec nedostane, ale je vystříknuto mimo ni.

Beze sporu patří tato metoda mezi nejstarší. Je vždy a všude k dispozici a nemá žádné kontraindikace, což je asi jedinou výhodou. Podstatnou nevýhodou je spolehlivost, ta je velmi malá, protože spermie se vyskytují i v tzv. předejakulační tekutině. Pokud dojde k opakování soulože, je nezbytně nutné, aby se muž mezi tím vymočil. Jinak v močové trubici zůstávají spermie a může dojít k oplodnění. Problémem může být nejen odhadnout pravou chvíli přerušeni koitu, ale i místo, kam je sperma z přerušené soulože vystříknuto. Většinou je to na podbříšek (na tzv. Venušin pahorek), tedy blízko zevních pohlavních orgánů, odkud se spermie mohou snadno dostat do vnitřních orgánů [1, 2].

Účinnost této metody je přímo závislá na lidském faktoru. Uvádí se, že reprodukční zodpovědnost mladých mužů s vysokou sexuální aktivitou je relativně nízká a dále se snižuje v závislosti na konzumaci alkoholu nebo psychofarmak. Starší muži se chovají zodpovědněji a účinnost je zákonitě vyšší. Roli také hraje geografický faktor. Muži z krajů s teplým klimatem jsou sexuálně aktivnější, a tím i méně spolehliví ve srovnání s muži z oblastí s chladným klimatem. Zcela nevhodná je tato metoda pro muže mající problémy s předčasnou ejakulací [3].

V antikoncepčně vyspělých zemích, třeba v USA, užívají tuto metodu sotva 2 % lidí. Naproti tomu třeba v Turecku nebo Polsku používá přerušovaný pohlavní styk nejméně třetina populace ve věku 15 – 44 let. Tato metoda zůstává nadále běžnou metodou kontracepce i v naší zemi. Z dotazníku vyplněný v roce 1993, vyplývá používání této metody v 37,1 %. Za pět let užívání kleslo na méně než 25 %. I když se Pearlův index uvádí kolem 20 [1]. Otázkou je, jak efektivní by mohla tato metoda být, při zcela perfektním užívání. Nejvíce optimistické odhady udávají asi 4 % možnost selhání [4]. Jde o metodu, která je zodpovědná za většinu nechtěných těhotenství, a tedy i interupcí [14]. Známý jsou partnerské dvojice, které tuto metodu praktikují řadu let. Antikoncepční úspěch je v takovém případě možno svést spíše na sníženou plodnost [25].

Určitou modifikací přerušované soulože je možnost manuálně zabránit ejakulaci. Těsně před výronem semene můžeme silným stiskem kořene penisu prsty dočasně oddálit ejakulaci. Metoda vyžaduje praxi a dovednost. Je také označována jako coitus saxonicus, nebo zpětná ejakulace (kdy semeno vystříkne do močového měchýře). Je spíše vhodná k prevenci předčasné ejakulaci [3, 4].

Některé prameny se zmiňují o coitus reservatus. Uvádí, že během styku, který má trvat dlouho a během kterého má žena dosáhnout orgasmu, ejakulace muže vůbec nenastane [4].

Coitus ante portas je pohlavní styk do poševní předsíně, před panenskou blánu. Metoda nemá prakticky žádný antikoncepční efekt a v žádném případě ji nelze doporučit ani jako nouzové opatření [6].

KONDOM

Kondom neboli prezervativ je nejrozšířenější metoda mužské antikoncepce a jedna z nejrozšířenějších metod antikoncepce vůbec.

Je relativně účinnou a jednoduchou formou kontracepce, která kromě kontracepčního významu má neustále se zvyšující význam preventivní, jako ochrana před sexuálně přenosnými chorobami, z nichž nejobávanější je AIDS. Další nepříjemnou záležitostí je kapavka, chlamydie, papilomaviry a genitální herpes.

Kondomy se vyrábějí zanořováním skleněných forem do roztoku latexu. Pak jsou vysušeny v peci, opatřeny práškovým povlakem, případně ještě zvlhčujícím přípravkem na bázi silikonu, většinou elektronicky testovány (seběmenší defekt způsobuje probíjení elektrického proudu), srolovány a baleny. Určitý počet kondomů z každé výrobní série pak podstupuje ještě vodní zkoušku a zkoušku vzduchovou.

Kondom je vyroben z latexu, nikoliv z gumy, a nesmí přijít do styku s mastnými krémy užívanými k osobní i intimní hygieně. Při použití lubrikantů vyhovují pouze ty na vodní bázi. Lubrikanty na minerální bázi (např. dětský olejíček) narušují povrch kondomu. Při styku latexu s tuky dochází k porušení struktury, čímž se fragilita i propustnost membrány značně zvyšuje. Během 15 minut se sníží pevnost povrchu až o 95 %. Jako lubrikační prostředek je nejčastěji používán netučný silikonový olej.

Velmi důležitou stránkou metody je její správná technika používání. Kondom se nasazuje na penis těsně před koitem a ihned po ejakulaci se snímá, tím se riziko protržení materiálu snižuje. Pokud by se okamžitě nesejmul, došlo by ke sklouznutí a vylití obsahu do pochvy.

Tato ochrana je používána v České republice jako kontraceptivum ve 22 % [3]. V Japonsku jej používá zase plných 75 % manželských párů [21].

Pearlův index se udává v širokém rozmezí od 0,1 až do 5, protože velmi záleží na zkušenosti, šikovnosti a zodpovědnosti uživatele [1].

Prezervativy se dělí se na suché a lubrikované. Vyrábějí se v různých provedeních (např. užší nebo rozšířené na konci, s výstupky zesilující dráždění partnerky, případně bez špičky pro orální styk aj.) a velikostech, mohou se lišit i silou stěny, barvou a strukturou materiálu. Některé se také vyrábějí s antikoncepčním látkou nonoxinol 9. Jeho účinek je v tomto případě dosti sporný. U neporušeného kondomu je zbytečný a v případě prasknutí je dávka pro antikoncepční účinek nedostatečná. Větší význam by mohly mít kondomy s přísadou antibiotika. Při zánětlivém onemocnění pochvy by takováto soulož mohla znamenat i léčivou proceduru.

Za zmínku stojí také alergie na latex, která je však velmi vzácná. Jedná se spíše o přecitlivělost na určité chemické látky, silikonový olej, gelové lubrikanty nebo aromatické přísady. Můžeme se proto setkat s kondomy, které se vyrábějí z polyuretanu, jsou navíc tenčí a tudíž méně snižují citlivost. V USA je možno v tomto případě použít kondomy z přírodních materiálů – ze slepého střeva ovcí, je jich téměř 1 %. V jiném případě, kdy žena je přecitlivělá na mužské semeno, představuje prezervativ univerzální lék, protože zabraňuje styku s cizorodou bílkovinou v ejakulační tekutině.

Kondom je zvláště vhodný pro muže bez stálé partnerky a pro skupiny se zvýšenou pravděpodobností sexuální promiskuity (např. vojáky, z hlediska prevence AIDS i pro homosexuály). Pro ženu je vhodný nejen z důvodu nechtěného těhotenství, ale chrání ji i před těhotenstvím mimoděložním, záněty pochvy spojené s výtokem, záněty vaječníků a vejcovodů, před infekcemi, které ji mohou poškodit v těhotenství nebo mohou znamenat vážné nebezpečí pro dítě nebo komplikaci při porodu, je též chráněna před následující neplodností a v neposlední řadě před rakovinou děložního čípku [3, 5, 24, 25].

MUŽSKÁ CHIRURGICKÁ STERILIZACE

Chirurgické přerušení chámovodů, tzv. vazektomie, je jednoduchý výkon. Jednodušší a kratší než v případě ženské sterilizace. Jedná se o prakticky nevratný výkon, po němž dochází k irreverzibilní neplodnosti muže.

Zárok se provádí ambulantně, v lokálním znecitlivění malé oblasti šourku. Znecitlivující injekce začne působit během jedné minuty a pak se z jednoho nebo dvou drobných naříznutí kůže šourku provede podvázání nebo přerušení obou chámovodů (např. perkutánní elektrokoagulace či uzavření chámovodu chemickou cestou). Řez na kůži skrotálního vaku je drobný, nemusí se ani sešívát.

Zcela bezkonkurenční techniku mužské sterilizace vypracovali čínští lékaři. Nástrojem jsou speciální kleště, do nichž se uchopí chámovod pře kůži šourku a po znecitlivění se provede jeho přerušení přes kůži jedním manévrem. V Číně tomu říkají „sterilizace bez skalpelu“ a je velice populární. Při mužské sterilizaci jsou především v Číně využívány sklerotizující a okluzivní látky, které se injikují do chámovodu. Jedná se o polymery (polyuretan, metylcyanoakrylát a silikon), nebo sklerotizující látky (fenol, quinakrin).

Hlavním rizikem vasektomie je obvyklé riziko každého chirurgického zákroku. Operace nemá žádné systémové vedlejší účinky. Po absolvování podvazu chámovodů se doporučuje 48 hodin zdržet se větší tělesné námahy. V případě nějakých komplikací, které se nevyskytují více než v 1 % případů a většinou spočívají v otoku nebo krevní podlitině v místě zákroku, doporučují se obklady s ledem. Pokud se nějaké vedlejší účinky objeví, jedná se spíše o psychogenní problémy, z důvodů, že pro muže není vždy jednoduché vyrovnat se ztrátou plodnosti. Proto je nutné si pacientem vždy před zákrokem důkladně pohovořit.

Po vasektomii se spermie v ejakulátu vyskytují až po dobu deseti, někdy uváděno dvaceti konsektivních ejakulací. Vyšetření spermioqramu je nutné jak před zákrokem, tak po něm, v odstupu zmíněných deseti ejakulací (tedy zpravidla po měsíci). Ověřená azoospermie dokazuje sterilizaci muže. Spermioqram by neměl být podceňován, v několika desetínách procenta se totiž vyskytují případy vývojových anomálií (zdvojení chámovodu), které pak nutně vedou k chirurgické revizi.

Obnovení průchodnosti nebývá vždy úspěšné. U mužů je mikrochirurgická úprava přerušovaných chámovodů ještě o něco obtížnější než u žen, i když se některá renomovaná pracoviště i v těchto případech chlubí téměř padesátiprocentními úspěchy. Tady je potřeba si uvědomit, že něco jiného je objevení spermií v ejakulátu, ale daleko těžší je dosáhnout znovu takové jejich koncentrace, aby to stačilo k oplodnění ženy.

Obecně je sterilizace velmi výhodná a prakticky stoprocentně účinná kontracepční metoda pro muže středního a vyššího věku, která žádným způsobem netlumí jejich libido. Nepotvrdila se souvislost s výskytem karcinomu varlat a prostaty. Popisována je zvýšená hladina cirkulujících protilátek proti spermiím. Nejčastější komplikací je chronická skrotální bolest, která negativně ovlivňuje kvalitu života mužů a mohou s ní souviset i sexuální dysfunkce.

V České republice je sterilizace muže možná, bohužel zatím extrémně vzácná. Přičítá se to k existenci tzv. sterilizačních komisí, které schvalují žádosti o chirurgickou sterilizaci. V některých zemích, jako Německo, Holandsko či Švýcarsko, je sterilizace dost rozšířená a brána jako zcela soukromá záležitost [3, 4, 6, 18, 25].

Pearlův index je 0,02 – 0,1 [3, 18]. Hlavním důvodem selhání je, že se oba přerušované konce chámovodů mohou opět spojit [26].

HORMONÁLNÍ KONTRACEPCE MUŽŮ

Navzdory značnému úsilí se klinicky použitelná metoda mužské hormonální antikoncepce jeví v nedohlednu [18].

Vývoj spermií v semenných kanálcích – spermatogeneze, je androgen-dependentní proces. K udržení aktivity spermiogenního epitelu v kanálcích nadvarlete je nutná hladina testosteronu. Tvorba spermií, a tím i plodnost, je stimulována FSH. Inhibice uvolňování FSH by měla vést k neplodnosti. Všechny pohlavní hormony, jak ženské tak mužské, působí zpětně na hypotalamus, tím tlumí vyplavování FSH prostřednictvím potlačení patřičného RH (releasing hormonu). Ženské pohlavní hormony kromě toho, že snižují vyplavování FSH, snižují i vyplavování LH, čímž se omezuje produkce mužského pohlavního hormonu testosteronu, což má za následek útlum libida, změny nálady, sklony k depresi a feminizační problémy jako např. bolestivé zduření prsu s příznaky počínající sekrece (gynekomastie) [3]. Největší pozornost je v současnosti věnována kombinacím androgenu s progestinem, což je jakási obdoba ženské kombinované hormonální antikoncepce - cestou negativní zpětné vazby je ovlivněna produkce FSH a LH a následně i tvorba spermií. Zkoušely se následující kombinace: depotní medroxyprogesteron acetát + testosteron enanthát (azoospermie dosažena v 50-60 %), 19-nortestosteron + testosteron enanthát (azoospermie v 98 % u Asiatů, ale u bílých jen ve 40-70 %), testosteron enanthát + levonorgestrel (bez efektu). Ostatně stačí i samotný testosteron, při injekční aplikaci 200 mg jednou týdně se dosáhne azoospermie u 40-70 % mužů, za cenu mastné pleti, akné, gynekomastie, obezity. Kromě injekčního podání se zkouší i transdermální aplikace testosteronu. Zkouší se i kombinace podkožního implantátu testosteronu spolu s perorálním desogestrem. Další eventualitou je využití antiandrogenů (cyproteron acetátu) v kombinaci s testosteronem.

Vedle malé spolehlivosti a vedlejších účinků je třeba mít na paměti i dlouhodobá rizika (nárůst denzity kostí, alterace lipidů, hypertrofie prostaty) při užívání testosteronu. Snaha o vývoj selektivnějšího androgenu zatím dospěla k 7a-metyl-19-nortestosteronu, který by se používal v podobě implantátu a zkouší se jako mužská antikoncepce.

Další teoreticky možnou cestou je kombinace antagonistů GnRH, případně v kombinaci s exogenním testosteronem, cena je však extrémní (desítky tisíc Kč měsíčně) a nutná je každodenní injekční aplikace. Superagonisté GnRH mají nedostatečný účinek [18].

DALŠÍ MOŽNOSTI MUŽSKÉ KONTRACEPCE

Další metody vycházejí z existence fyzikálních vlivů či některých látek, o nichž se ví, že jsou schopné více či méně reprodukčním schopnostem muže reverzibilně zabránit. Můžeme sem zařadit:

GOSSYPOL

Gossypol je pigment izolovaný z balvníkového oleje. Sloučenina vyskytující se v semenech a kořenech bavlníku, chemicky jde o polyfenol.

Kontracepční potenciál byl zaznamenán v jedné čínské vesnici, kde se v průběhu celého desetiletí nenarodilo ani jedno dítě. Bylo zjištěno, že vesničané používali místo běžných rostlinných olejů z ekonomických důvodů k vaření olej, který se lisoval ze semen bavlníku. Jeho antispermatozoální účinnost byla jasně prokázána na

několikatisícových souborech čínských mužů. Kontracepční účinek této látky je po dlouhodobém používání více než 99 %. Mechanismus účinku je prakticky neznámý.

Gossypol byl největším hitem a nejnadějnější látkou. Gossypol se podává v dávce 7,5-15 mg denně. Bohužel se ukázalo, že po ukončení antikoncepce je návrat k normální tvorbě spermií pomalý, vrací se v průběhu 3 měsíců až 4 let, v 10 % se efekt ukázal být dokonce trvalým. Navíc je užívání gossypolu provázeno četnými vedlejšími jevy např. únava, slabost, závratě, průjem, ztráta libida, chuti k jídlu a některé neurologické příznaky pramenící z nedostatku některých iontů, zejména draslíku. To pak může vést k celkovému svalovému ochrnutí. Závažnou hypokalemii není možno upravit zvýšeným přívodem draslíku ani diuretiky šetřícími draslík. Gossypol se ukládá v játrech, v srdci a v ledvinách, což vedlo k obavám z možných pozdních následků. Tyto problémy se ukázaly být tak závažnými, že v Číně, která této sloučenině věnovala velkou pozornost, bylo klinické zkoušení přerušeno. Další klinické zkoušky proběhly v Africe a v Brazílii [2, 3, 18, 22, 26].

SULFAPYRIDIN A ORNIDAZOL

Sulfapyridin patří do skupiny sulfonamidů. Dosud neznámým způsobem snižuje koncentraci spermií. Předpokládá se především přímý vliv na spermatogenezi a ovlivnění vyžrávání spermií v nadvarlatech. Praktické využití dosud navrženo nebylo [3, 4]. Bakteriálním působením v kolonu vzniká sulfapyridin rozštěpením azo-vazby sulfasalazinu [17].

Ornidazol je derivátem metronidazolu, na rozdíl od něj však ornidazol působí na fertilitu muže negativně. Přesný mechanismus účinků není znám, zdá se, že specificky atakuje motorický aparát spermií při vyžrávání v nadvarlatech. Kontracepční efekt této látky nebyl zatím využit [3, 4].

Ani zde se nepředpokládá brzký vývoj použitelného preparátu [18].

EXTRAKT Z VINNÉ RÉVY

Jedná se o extrakt ze zvláštního druhu vinné révy (Thunder-God vine), který je jedním z prastarých prostředků tradiční čínské medicíny, se zvláštním zaměřením na léčbu kožních afekcí a kloubních zánětů. Objev tohoto účinku byl rovněž náhodný, když se zjistilo, že muži, kteří dostávali z nějakých důvodů tento léčebný extrakt, se pak stávali neplodnými [26].

CHLOROVANÉ CUKRY

Chlorované cukry byly další nadějnou látkou. Původně byly připravovány jako umělá, nízkokalorická sladidla. Neočekávaným vedlejším účinkem se u nich objevila silná inhibice fertility samců potkanů, která byla zcela reverzibilní. Účinek byl patrný již po pěti dnech podávání této látky pokusným potkanům. Pozorován nebyl žádný vliv na libido ani na útlum spermatogeneze [3].

TEPLO

Teplo je klasickým faktorem, který dokáže významně snížit plodící schopnost muže. Pro vývoj spermií ve varlatech je důležitá nižší teplota, než normální teplota těla,

proto jsou varlata umístěna mimo tělo v šourku.

U mužů existují pozorování s expozicí vysokým teplem v sauně. Tato expozice, třeba i jen jednorázová, vede ke zhoršení spermiologických parametrů. Aplikace tepla na šourek (např. při saunování) má tedy určitý krátkodobý kontracepční efekt, který však je z praktického hlediska stěží využitelný [4].

ULTRAZVUKOVÉ VLNY

Ultrazvukové vlny snižují ve varlotech schopnost tvorby spermií. Většina výzkumných studií byla prováděna krysách, které jevíly po aplikaci ultrazvuku známky trvalé neplodnosti. Možné je, že by tento účinek mohl přetrvávat 2 až 3 roky i u mužů, je však nepravděpodobné, že by mohl být reverzibilní [26].

Z DALŠÍCH LÁTEK

Antiprogestin mifepriston působí jako imobilizátor spermií a má potenci jako prekoitální mužská pilulka.

V úrovni spekulací je zásah do kapacitace spermií, který by se teoreticky dal dosáhnout blokátory kalciového kanálu (někteří muži jsou při léčbě hypertenze těmito preparáty sterilní, což je reverzibilní po změně přípravku např. na inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu) [18].

TABLETY PRO OBĚ POHLAVÍ – „UNISEX TABLETY“

Inhibin (folikulostatin) je peptidový hormon secernovaný granulózovými buňkami folikulu, který suprimuje výdej FSH, což umožňuje dominantnímu folikulu snížit nabídku cirkulujícího FSH pro ostatní nedominantní folikuly. Tento hormon se tvoří u obou pohlaví a hraje tedy úlohu jak při tvorbě spermií, tak i vajíček. Vysoké dávky inhibinu zabraňují tvorbě těchto zárodečných buněk.

Využitím vlastností hormonu inhibinu vznikají zajímavé možnosti vyvinout tabletky, které by mohli užívat ženy i muži. Tím, že tento hormon nemá žádné jiné funkce, bude patrně vyvolávat i méně vedlejších účinků.

V této souvislosti je potřeba se zmínit i o působku OMI (oocyte maturation inhibitor), který je také secernován granulózovými buňkami folikulu a až do ovulace umožňují oocyty zůstat v „dřímající“ podobě z fetálního období, účinek OMI končí v okamžiku předovulačního peaku LH.

Oba tyto působky jsou studovány, zda by nemohly být jejich vlastnosti využity pro kontracepční účely [5, 26].

IMUNOLOGICKÁ KONTRACEPCE

Imunologické metody antikoncepce mnoho slibovaly v 80. a v 90. letech. Některé postupy se dostaly až do stadia klinických zkoušek a zdálo se, že použitelný postup na sebe nedá dlouho čekat. Bohužel, dnes to vypadá, že od úspěchu jsme dále než tehdy - současný přehled o perspektivních metodách antikoncepce už imunologické metody vůbec nezmiňuje [18].

Mužská imunologická antikoncepce

Existuje množství prací, které se pokoušejí i imunizaci proti některým antigenům spermií. Výsledky však nejsou příliš povzbudivé; i když se podaří tvorbu protilátek navodit, ne vždy to vede k snížení fertility. Jako příklad perspektivního antigenu spermie lze uvést enzym LDH-C4, i zde jsme však jen ve fázi experimentu [18].

Ženská imunologická antikoncepce

Tento přístup je o něco perspektivnější. Indická skupina vedená Talwarem věnovala desítky let úsilí vývoje klinicky použitelné vakciny, zatím bez efektu, maximem byly klinické zkoušky. Do klinického zkoušení se dostaly vakciny proti hCG, β -subjednotce hCG, GnRH a FSH - nejperspektivnější se jevila vakcinace proti hCG, ale i zde skončil výzkum ve slepé uličce.

Ostatní postupy (využití protilátek proti spermiím a anti-idiotypových protilátek) jsou ve stadiu experimentu [18].

POSTKOITÁLNÍ KONTRACEPCE

Její název vychází z latinského spojení slov „post coitum“ tedy „po souloži“. Postkoitální kontracepce (PCC), emergency contraception, nebo-li intercepce je metoda, která byla původně vyvinuta ilegálně mezi studenty medicíny, zdravotními sestrami a dalšími mladými lidmi, jako metoda „první pomoci“ po nechráněném pohlavním styku ve fertilní fázi ženina cyklu. Rozhodně by neměla nahrazovat žádnou z metod pravidelné kontracepce [3].

Používá se jako nouzové kontraceptivum u žen, které měly nechráněný pohlavní styk v případech, kdy při koitu nebylo použito žádné metody antikoncepce, antikoncepční účinek selhal nebo byl nesprávně použit (protržení, sklouznutí nebo nesprávné použití kondomu), při změně polohy poševního pesaru nebo diafragmy (prasknutí, zlomení či předčasné vynětí), při chybně ukončené přerušované souloži (výron semene do pochvy, na zevní pohlavní orgány), v případě chybného výpočtu neplodných dnů v menstruačním cyklu, při vynechání pravidelné perorální antikoncepce po tři nebo více dní v cyklu, po znásilnění [16].

Jestliže ke koitu došlo ve třech dnech před ovulací a v den ovulace, pohybuje se pravděpodobnost koncepce mezi 15 – 26 % [3] event. až 30 % [4].

Tableta užita po souloži nemá pochopitelně žádný vliv na uvolňování vajíčka z vaječníku, ani náhlá změna hustoty hlenu v děložním hrdle by situaci nezachránila. Jde tedy o metody zabraňující uhníždění blastocysty tj. dělicího se oplozeného vajíčka v sekrečně transformované děložní sliznici [3, 5, 25]. Toto vajíčko se pak ve vnitřních pohlavních orgánech ženy beze zbytku vstřebá. Musí se však použít před tím, než dojde k případnému uhníždění oplodněného vajíčka v děložní sliznici (to nastává zhruba 6. den po oplodnění) [6].

Způsoby intercepce jsou akceptovatelné pouze u žen, které měly neočekávaný a nechráněný pohlavní styk. I tak zůstává metodou velmi problematickou, protože ovlivňuje vlastně zygotu, tj. první stádium vyvíjejícího se embrya a proto mohou být tyto metody odmítány jak některými lékaři tak i laickou veřejností [3]. V reprodukční biologii je dokázáno, že takovýto spojení vajíčka a spermie, po kterém nenásleduje uhníždění v děloze, probíhá v životě ženy poměrně dost a všechno proběhne aniž o tom

žena ví. Překážky uhníždění mohou být rozmanité, může to být buď omyl v genetickém materiálu zárodečných buněk nebo nedostatečná příprava děložní sliznice pro uhníždění. V ženském lékařství se za počátek těhotenství považuje implantace oplodněného vajíčka, teprve poruchy vývoje takto uhnížděného plodového vejce je možno považovat za potrat [25].

Rozdělení:

■ Hormonální intercepce - Morning after pill

- vysoké dávky estrogenů
- kombinované přípravky
- vysoké dávky progestinů (Postinor)
- Mifepriston (RU 486), tzv. potratová pilulka

■ Mechanické, instrumentální metody

- zavedení IUD s mědí
- vynucená menstruace [3].

Mechanismus účinku spočívá v hormonálním nárazu s komplexním účinkem, který závisí na typu a množství použitého hormonu a na fázi menstruačního cyklu, ve které byl podán. Obecně lze říci, že na účinku se podílí ovlivnění zpětnovazebné regulace funkce vaječníku (blokádá produkce hormonů mezimozku a podvěšku mozkového – podle okolností pak dojde k zábraně ovulace nebo k zániku žlutého tělíska), ovlivnění pohyblivosti vejcovodů a především změna struktury děložní sliznice.

Nitroděložní tělísko, je-li zavedeno po styku, uplatňuje stejný mechanismus jak proti spermii, tak i vajíčku. I zde přídatné účinky zahrnují změnu pohyblivosti vejcovodů a struktury děložní sliznice.

Jiné metody, jako např. výplachy, nemají žádný antikoncepční efekt [6].

Podávání vysokých dávek estrogenů

Metoda byla vyvinuta jako první. Princip byl popsán v roce 1966 Morrisem a Van Wagenem. Tato intercepce musela začít nejpozději 72 hodin po nechráněném styku a tabletky se braly po dobu pěti dnů. Původně se podával diethylstilbestrol (25 - 50 mg). Účinnost byla sice téměř stoprocentní, ale při použití takto vysokých dávek docházelo k mnoha nepříjemným vedlejším účinkům, jako je nevolnost, zvracení (to zvyšuje riziko selhání), mastodynie, nepravidelné krvácení a nejzávažnějším bylo riziko karcinomu u případného ženského potomka při selhání.

Později bylo doporučováno používat o něco nižší dávky opět samotných estrogenů po dobu 14 dnů, které vytvořily abnormální endometrium, které se po vysazení tablet odloučilo. Tyto preparáty jsou legálně dovoleny pouze ve forentních případech (znásilnění, incest) např. v USA. V současnosti se používají buď vůbec nebo jen zřídka [3, 4, 5, 6].

Kombinované přípravky

Na počátku 70. let byla do praxe zavedena tzv. Yuzpeho metoda, podání vyšších dávek estrogenu a progestinu, např. 100 µg EE a 500 µg levonorgestrelu, ve dvou dávkách co nejdříve po koitu, nejdéle však do 72 hodin a pak stejnou dávku za 12 hodin [5].

V podstatě můžeme použít klasickou kombinovanou antikoncepční tabletu, která obsahuje 30 µg estrogenu, po nechráněné souloži si žena vezme čtyři tablety a po dvanácti hodinách další čtyři. Platí sice heslo „čím dřív – tím líp“, ve skutečnosti při použití kombinovaných tablet má žena na užití první dávky čas nejméně 48 hodin.

Účinnost je 90 - 99 %, záleží na dodržení předepsaného režimu aplikace a fáze cyklu [2, 3, 4, 25].

U nás bylo možno použít preparát Neogest, který se už nevyrábí.

Užití vyšších dávek progestinů

U nás dostupným preparátem z této skupiny je Postinor-2. V jedné tabletě obsahuje 0,75 mg levonorgestrelu.

Levonorgestrel způsobí především prevenci ovulace a oplodnění, jestliže styk nastal v preovulační fázi. Může však také vyvolat změny endometria, znesnadňující implantaci. V případě, že proces implantace již začal, je neúčinný.

Dávka 0,75 mg levonorgestrelu se má užít bezprostředně nebo nejpozději do 72 hodin po pohlavním styku. Za 12 hodin po užití první tablety se užije ještě druhá. První tableta se má po nechráněném styku užít co nejdříve a užití se nemá zbytečně odkládat, protože účinnost se v průběhu času může snižovat. Také záleží na tom, v jaké fázi menstruačního cyklu se záchranná antikoncepce užije. Uprostřed cyklu bude méně účinná než těsně před nebo po menstruaci [25]. Jestliže pacientka v průběhu tří hodin po požití některé z tablet zvrací, je třeba neprodleně užít jinou tabletu.

Postinor-2 se může užít kdykoli, nezávisle na aktuální fázi menstruačního cyklu, pokud právě neprobíhá menstruační krvácení. Může mít vliv na pravidelnost menstruačního krvácení. Některé ženy mají příští menstruaci v očekávaném termínu. Někdy se však může objevit dříve nebo o několik málo dnů později. Pokud se příští menstruační cyklus opozdí o více než 5 dní, je třeba vyloučit těhotenství.

Postkoitální antikoncepce nemá žádné věkové omezení a žádné absolutní kontraindikace. O použití u žen mladších než 16 let je však k dispozici velmi omezené množství údajů. Nedoporučuje se podávat pacientkám s těžkou jaterní dysfunkcí. Těžké malabsorpční syndromy, např. Crohnova choroba, mohou účinnost přípravku snížit.

Z vedlejších účinků se nejčastěji může objevit nevolnost, nauzea, bolest v podbříšku. V některých případech špinění a nepravidelnost menstruace. Další nežádoucí účinky, které obvykle nepřetrvávají déle než 24 hodin, jsou pocit napětí v prsech, bolesti hlavy, závratě a únava, průjem.

Levonorgestrel je secernován do mateřského mléka. Možná expozice kojence hormonem se dá snížit, jestliže kojící žena užije tabletu bezprostředně po kojení a vystříhá se kojení po každém podání přípravku. [16, 17, 25].

Kontracetivní účinnost Postinoru-2 snižují některé léky na spaní nebo uklidnění (např. barbituráty, fenytoin), některé protinfekční přípravky (sulfonamidy, rifampicin, ampicilin aj.), rostlinné léky obsahující *Hypericum perforatum*.

Jestliže se po terapii tímto přípravkem objeví gravidita, je nutno zvážit možnost mimoděložního těhotenství. Epidemiologické studie nesvědčí pro nežádoucí účinky gestagenů na plod [6, 16, 17].

Postinor-2 by se neměl užívat častěji než 1x týdně a 4x do měsíce. Při pravidelném styku se doporučují jiné metody [3].

Účinnost preparátu se snižuje s prodlužujícím odstupem po styku. Pearlův index je 3 – 5 (pokud je užít během 24 hodin), 15 (od 24 – 48 hodin) a 42, pokud byl použit mezi 48 a 72 hodinou. Účinnost po 72. hodině není známá [17].

Ve světě se můžeme setkat s použitím danazolu jako postkoitální antikoncepce, jde o progestin s dávkováním 2x 400 – 600 mg po 12 hodinách. U nás se jeho používání neujalo, protože jiné metody (Postinor-2, nebo i tzv. Yuzpeho metoda) byly lepší a levnější [30].

Tzv. potratové pilulky

Metoda byla objevena ve Francii v 80. letech 20. století. Mifepriston nebo-li RU 486 (Roussel – Uclaf - název firmy) je látka ze skupiny antiprogestinů, která blokuje účinek hormonu žlutého tělíska. Způsobuje dezorganizaci sekrečního endometria, při současném poškození oplozeného vajíčka, čímž znemožní jeho nidaci. Je-li tedy podán uprostřed cyklu ruší ovulaci a bezprostředně po ovulaci v dávce 600 mg narušuje implantaci, aniž naruší cyklus. Navíc zvyšuje množství prostaglandinů ve svalovině děložní (myometriu), tím pak dojde k její kontrakci s následným krvácením.

Jelikož se jedná o metodu prakticky navozující potrat, není tato pilulka v mnoha zemích dosud legalizována. Ve Francii způsobila demonstrace odpůrců interrupcí, což značně omezilo její používání. V některých zemích je používána jako abortivum do 9. týdne gravidity.

Jednotlivá dávka tohoto preparátu je velmi účinnou urgentní antikoncepcí do 72 hodin po nechráněném styku. Vykazuje 2 % index selhání.

U nás není přípravek dostupný a není ani registrovaný, tzn. nelze ho legálně dovézt. Jeho používání údajně nemá žádné negativní vedlejší účinky [2, 3, 4, 5, 26, 34].

Tento antiprogestin se rovněž používá v kombinaci se syntetickým analogem prostaglandinu E1 misoprostolem do 49 dnů od poslední menstruace. 600 mg mifepristonu s následným podáním (po 36 až 48 hodinách) 400 µg misoprostolu vede k ukončení těhotenství u 98 % žen (tato kombinace je používána od roku 1992 např. ve Francii) [18].

Zavedení IUD

Metody již jednoznačně abortivní. IUD zabraňuje implantaci oplodněného vajíčka do dělohy, které nastává asi pět dní po fertilizaci.

Zavádí se nejpozději pátý den po nechráněném pohlavním styku. Zavádí se v málo vhodné fázi cyklu, zavedení je proto obtížnější a bolestivější a je také málo času k žádoucímu vyšetření mikrobního poševního prostředí, což by mohlo zvýšit riziko zánětu v souvislosti se zavedením. Má vysokou spolehlivost.

Používá se tělísko s měděnou spirálou. Brání vzniku nechtěného těhotenství jednak mechanicky a jednak obecně cytotoxickým účinkem mědi. Zavádění hormonálního tělíska Mirena v této indikaci výrobce nedoporučuje

Pro zavedení nitroděložního tělíska platí stejné kontraindikace, jako když se zavádí obvyklým způsobem. Metoda není vhodná pro ženy, které ještě nerodily. Stejně tak se nedoporučuje v případech znásilnění nebo náhodného pohlavního styku s nějakým neznámým mužem, kde by se mohlo jednat o nepoznanou infekci, která by pak byla nitroděložním tělískem zavlčena až do dělohy [3, 4, 6, 25, 26, 30].

Metoda „vynucené menstruace“

Při užití tohoto postupu zabráníme uhníždění oplodněného vajíčka v děloze stejně jako účinkem hormonální tablety. Postup je mechanický a jednoduchý. Provádí se pokud se menstruační krvácení opozdí o 2 týdny a to tzv. vakuumexhaucí velice tenkou kanylou (působením podtlaku se odsaje děložní sliznice). Tento způsob je levný, bezbolestný, ambulantně prováděn, bez dilatace cervikálního hleny a bez anestezie.

Tento zákrok je v zahraničí označován termínem regulace menstruace. Je to umělé mechanické vyvolání předčasného menstruačního odloučení děložní sliznice. V některých zemích si ženy dokonce takto pravidelně nechávají odsávat děložní sliznici každý měsíc, považují to za pohodlné, protože menstruační krvácení se tím zkrátí na pouze několik hodin trvající krvavý výtok. Ženy přicházejí přibližně v menstruačním termínu a většinou raději nežádají provedení těhotenského testu.

Tato metoda se používá např. v USA a Holandsku. V naší zemi se regulace menstruace neprovádí, protože existují určité obavy z toho, že by ve chvíli zákroku mohlo být v děloze už částečně nebo úplně uhnížděné oplodněné vajíčko, takže by šlo už opravdu o raný potrat. A k takovému výkonu je u nás zapotřebí určitý postup: vyplnění žádosti, několik razítek a zaplacení příslušné finanční částky [3, 25].

Vaginální výplachy nebo užití spermicidních látek je postkoitálně nespolehlivé. Spermie vycestovávají do endocervixu již během 90 sekund a po 5 minutách lze prokázat jejich přítomnost ve vejcovodu [28].

ZÁVĚR

Zavedení spolehlivé antikoncepce představuje poměrně razantní zásah do bio-psycho-sociální rovnováhy ženy nebo celého páru a to se může projevit různými psychickými nebo psychosomatickými příznaky.

Obecně mohou antikoncepční metody způsobit psychické nebo psychosomatické komplikace třemi mechanismy: svým přímým farmakologickým účinkem (vzácně, např. vliv progestinů na depresi), aktivací nevědomých intrapsychických konfliktů či problémů (nejčastější, ovšem v klinické praxi obvykle těžko prokazatelné), nepřímo ovlivněním chování partnera. Pro psychosomatické potíže spojené s antikoncepcí je často charakteristické, že se objeví brzy po zahájení antikoncepce, např. již po požití první tablety.

S postupujícím rozšířením moderních antikoncepčních metod psychosomatických komplikací antikoncepce ubývá, spolehlivá ochrana před nežádoucím otěhotněním se stává běžnou součástí životního stylu mnoha žen.

Nezastupitelnou roli v oblasti antikoncepce hraje lékař, který ženě danou kontracepci vybere resp. předepíše. Právě zde by se žena měla dozvědět o antikoncepci vše, co by měla. Často z nedostatku času lékaře, někdy i neochotě, podceňování situace dochází k zbytečným problémům - nežádoucím účinkům, interakcím, selhání metody a tím nespokojenosti pacientky s následným zavržením metody. Důležitá je i proto role lékárníka, některým ženám se k lékaři nechce a raději navštíví blízkou lékárnou. Osvěta a sexuální výchova celé populace je nezastupitelnou součástí.

Ze statistiky zastoupení jednotlivých antikoncepčních metod v populaci českých žen ve věku 15 - 45 let vyplývá jednoznačná převaha užívání perorální hormonální kontracepce (28,2 %), druhou velice rozšířenou metodou je prezervativ s 14,6 %, hned za ním se s 12,9 % nacházejí ženy, které nepoužívají žádnou z metod antikoncepce. Nitroděložní tělísko má zavedeno 8,8 % žen a 7,5 % párů využívá přerušovanou soulož. Ostatní metody jsou používány velmi málo.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Barták A.: Antikoncepce, první vydání, Praha, Grada 2006, [130 str.]
2. Čepický P.: Antikoncepce, první vydání, Praha, Národní centrum podpory zdraví 1993, [30 str.]
3. Fendrich Z.: Moderní metody plánovaného rodičovství, první vydání, Praha, Printop 1995, [51 str.]
4. Presl J.: Kontracepce, první vydání, Praha, Galén 1993, [147 str.]
5. Uhrová E.: Kontracepce především hormonální včera, dnes a zítra, Antikoncepce & HRT, duben 2002 příloha Zdravotnických novin č. 12 a časopisu Sestra č. 3, Praha, Mona 2002, [58 str.]
6. Čepický P.: <http://antikoncepce.cz>, prosinec 2006
7. Chudáčková D., Chudáček P., Sterilizace: www.gyn.cz/tree.php?up=187, prosinec 2006
8. Chudáčková D., Chudáček P., IUD: www.gyn.cz/tree.php?up=186, prosinec 2006
9. Chudáčková D., Chudáček P., Chemická antikoncepce: www.gyn.cz/tree.php?up=165, prosinec 2006
10. Chudáčková D., Chudáček P., Symptotermální metoda: www.gyn.cz/tree.php?up=212, prosinec 2006
11. Chudáčková D., Chudáček P., Krystalizace slin: www.gyn.cz/tree.php?up=213, prosinec 2006
12. Chudáčková D., Chudáček P., Vaginální diafragma: www.gyn.cz/tree.php?up=170, prosinec 2006
13. Chudáčková D., Chudáček P., Cervikální pesar: www.gyn.cz/tree.php?up=169, prosinec 2006
14. Chudáčková D., Chudáček P., Coitus interruptus: www.gyn.cz/tree.php?up=166, prosinec 2006
15. Čepický P.: www.kontracepce.cz/, prosinec 2006
16. <http://antikoncepce.zizkov.net/postinor-2-pribal.html>, prosinec 2006
17. AISLP - automatizovaný informační systém léčivých přípravků, verze aktuální k lednu 2007, leden 2007
18. Čepický P.: www.levret.cz, leden 2007

19. Uzel R.: www.planovanirodiny.cz/view.php?cisloclanku=2006011006, Hormony podávané jinak, leden 2007
20. Driák D.: <http://fnb.cz/gyn/informace/Antikoncepce/Antikoncepce.htm>, Efektivní antikoncepce, leden 2007
21. Uzel R.: Prezervativ – tisíciletá zkušenost, Antikoncepce & HRT, duben 2002 příloha Zdravotnických novin č. 12 a časopisu Sestra č. 3, Praha, Mona 2002, [58 str.]
22. Lincová D., Farghali H., a kol.: Základní a aplikovaná farmakologie, Praha, Galén 2002, vydání první [601 str.]
23. Čepický P.: Hormonální antikoncepce, Remedia 3/2004, Praha, [str. 265]
24. Křenková K.: Antikoncepce, Praha, Vasut 2000, [31 str.]
25. Uzel R.: Antikoncepční kuchařka aneb cesty k sexuálnímu zdraví, první vydání, Praha, Grada 1999, [137 str.]
26. Szarewská A., Guillebaud J.: Antikoncepce praktická příručka, první vydání, Praha, Victoria Publishing 1996 [218 str.]
27. Procházková J.: www.volny.cz/david.placek/5roc/dipl_pra/d3_4.htm, antikoncepce, praktická část, únor 2007
28. Cibula, Henzl, Živný a kol.: Základy gynekologické endokrinologie, Praha, Grada 2002, první vydání, [344 str.]
29. Hrachovec P.: www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2005/04/06.pdf, Hormonální kontracepce, únor 2007
30. Čepický P.: písemné sdělení e-mailem, únor 2007
31. Fendrich Z., Štaud F., Pávek P.: Transdermální náplasti, Remedia 5/2003, Praha, [str. 341]
32. Dvořáčková, Rabišková : <http://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek-200602-0011.php>, Vaginální aplikace léčiv, únor 2007
33. SÚKL: Léčiva - farmakovigilance: www.sukl.cz/cs14farmakovig/certroj/cs14diane35.htm, staženo únor 2007
34. D. S. Loose - Mitchell, G. M. Stancel: Estrogens and progestins In: J. G. Hardman, L. E. Limbird eds., Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, desáté vydání, McGraw-Mill, New York, 2001, [str. 1597 – 1635]