

# Hormonální antikoncepce – novinky, přínosy, rizika, nové preparáty

**MUDr. Hana Hrušková**

Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Článek podává souhrnný přehled přípravků hormonální antikoncepce, které jsou v současné době dostupné na našem trhu, referuje o jejich kontraindikacích, neantikoncepčních přínosech a rizicích podání.

**Klíčová slova:** hormonální antikoncepce, ethinylestradiol, estradiol valerát, gestageny.

## Hormonal contraception – news, benefits, risks, new medication

The article overviews hormonal contraception remedies that are currently available on the Czech market and reviews their counter-indications, non-contraception benefits and risks.

**Key words:** hormonal contraception, ethinyl estradiol, estradiol valerat, progestins.

Interní Med. 2009; 11(12): 569–572

### Vznik hormonálních tablet

Historicky byly veškeré snahy o ovlivnění plodnosti založeny na bylinkářství. Není proto překvapující, že první moderní antikoncepce vznikla na podkladě výzkumu kalifornského profesora E. Markera, který z rostliny Cabeza de negro (mexický jám) extrahoval diosgenin, látku, která posloužila k syntéze  $C_{21}$  steroidů (1). Tento významný objev v roce 1941 umožnil rozsáhlou a hlavně reálnou výrobu antikoncepčních tablet, která nahradila doposud využívanou, časově a finančně náročnou metodu extrakce steroidů ze zvířat. První syntetické preparáty se objevily během dalších deseti let díky práci profesora Gregora Pincuse, který je považován za otce moderní antikoncepční pilulky (2).

### Stručný přehled hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce je neefektivnější metoda reverzibilní zábrany početí. Steroidní hormony antikoncepční tablety vstupují do hormonální osy hypotalamus – hypofýza – ovarium a jsou určeny k zábraně ovulace (kombinované estrogen – gestagení tablety) nebo ke znehodnocení následků ovulace (gestagení tablety). Princip metody spočívá ve využití negativní zpětné vazby – mozek ženy si myslí, že je žena těhotná, zastaví výdej LH a FSH a tím nedojde k ovulaci. Hormonální antikoncepci lze tedy podle složení rozdělit na kombinovanou estrogen-gestagení nebo čistě gestagení.

**COC (combined oral contraception):** Účinek této antikoncepce spočívá primárně v zablokování ovulace. Progestin obsažený v tabletě ovlivňuje motilitu vejcovodů, narušuje nidaci vejce

z důvodu snížené trofiky endometria a brání ascenzi spermií z důvodu zahuštění cervikálního hlenu. Volba dávky EE (ethinylestradiolu) a jedinečnost přidaného progestinu umožňuje individuální výběr COC. Snaha o zlepšení snášenlivosti a rozšíření neantikoncepčních přínosů COC vedla k vývoji nových progestinů, tzv. 4. generace (u nás t. č. dostupný dienogest a drospirenon) s nulovým androgenním potenciálem. Velkou výhodou COC je dobrá kontrola cyklu. Tablety lze užívat sekvenčně, tzn. s přestávkou na pravidelné měsíční krvácení, ale také kontinuálně, bez pauzy na krvácení. Takto navozená sekundární amenorea je historicky přirozenějším stavem než pravidelné krvácení (doby, kdy ženy rodily více dětí, dlouho kojily, a proto nemenstruovaly) a využívá se v gynekologické endokrinologii i léčebně při terapii endometriózy, PMS (premenstruačního syndromu), u pacientek s epilepsií, mentálním postižením, s hematologickým onemocněním (3).

Nově jsou na trhu preparáty neperorální. Patří sem transdermální antikoncepce Evra s týdenní aplikační dobou a vaginální flexibilní kroužek NuvaRing, který po zavedení do pochvy uvolňuje po 3 týdny nejnižší dávku hormonů podávaných v COC vůbec. Absolutní kontraindikací podání COC zůstává anamnéza hormonálně dependentních nádorů nebo podezření na ně, hepatopatie akutní nebo chronická s poruchou funkce jater, TEN (tromboembolická nemoc) v osobní anamnéze, vrozená trombofilie, neléčená HT (hypertenze) a primární plicní hypertenze (4).

**Novinka v kombinované hormonální antikoncepci – první přirozená antikoncep-**

**ce: Qlaira** je první kombinovaná hormonální antikoncepce, která namísto EE obsahuje estradiol valerát (EV) a dienogest v dynamickém dávkovacím režimu. Estradiol vytvořený z EV vykazuje shodné účinky na organizmus jako estradiol přirozeně vzniklý v těle ženy, tzn., že méně zatěžuje metabolismus jater v porovnání s EE – tvoří se méně koagulačních faktorů, je nízká hladina SHBG (sex hormon binding globulin), angiotenzinogenu, ale zůstává srovnatelný vliv na inhibici ovulace. Dynamický dávkovací režim (Qlaira je tetrafázický preparát) zajišťuje dobrou stabilitu endometria. Postupné klesání dávek estrogenu a naopak postupné vzrůstání dávek progestinu udržuje stabilní hladiny estradiolu, což vede k dobré kontrole cyklu a k odstranění příznaků z kolísání hladin estrogenu. Spojení EV a dienogestu má minimální vliv na plazmatické hladiny koagulačních faktorů a příznivý vliv na metabolismus lipidů.

**Gestagení antikoncepce:** Vzájemně se liší aplikační formou a užitým gestagenem. Je metodou volby u žen se zvýšeným rizikem TEN, u žen s HT, DM (diabetes mellitus), nemocemi jater, kuřáček a u kojících. Vyjma gravidity a karcinomu prsu nemá kontraindikace. Perorální forma podání může způsobit zpočátku nepravidelné krvácení, ale s pokračujícím užíváním stejně jako u depotních preparátů nastává u uživatelek této formy antikoncepce sekundární amenorea.

**Nitroděložní systém s levonorgestrellem (IUS):** Jediné medikované a tím bezpečné nitroděložní tělíčko na našem trhu – Mirena. Obsahuje dávku LNG (levonorgestrelu), který účinkuje na organizmus stejně jako jiné gestageny a tlumí ovulaci jen asi u 20% uživatelek. V současné

**Tabulka 1.** Přehled současných COC preparátů na našem trhu

Název preparátu	Množství EE v µg	Použitý gestagen	Fazicita
Minesse	15	gestoden	M
Mirelle	15	gestoden	M
Harmonet	20	gestoden	M
Lindynette	20	gestoden	M
Logest	20	gestoden	M
Lunafem	20	gestoden	M
Stodette	20	gestoden	M
Sunya	20	gestoden	M
Mercilon	20	desogestrel	M
Novynette	20	desogestrel	M
Loette	20	levonorgestrel	M
Yasminelle	20	drosipirenon	M
Yaz	20	drosipirenon	M
Femoden	30	gestoden	M
Katya	30	gestoden	M
Minulet	30	gestoden	M
Marvelon	30	desogestrel	M
Regulon	30	desogestrel	M
Microgynon	30	levonorgestrel	M
Minisiston	30	levonorgestrel	M
Belara	30	chlormadinon	M
Jeanine	30	dienogest	M
Yadine	30	drosipirenon	M
Cilest	35	norgestimát	M
Diane 35	35	cyproteronacetát	M
Chloe	35	cyproteronacetát	M
Minerva	35	cyproteronacetát	M
Vreya	35	cyproteronacetát	M
Gravistat	50	levonorgestrel	M
Tri-Novum	35	norethisteron	T
Pramino	35	norgestimát	T
Milligest	30-40-30	gestoden	T
Tri-Minulet	30-40-30	gestoden	T
Tri-Nordiol	30-40-30	levonorgestrel	T
Triquilar	30-40-30	levonorgestrel	T
Tri-Regol	30-40-30	levonorgestrel	T
Gracial	40-30	desogestrel	B

M – monofázický  
T – trifázický  
B – bifázický

**Tabulka 2.** Nové COC

Název preparátu	Složení	Fazicita	Forma podání
Evra	EE + norelgestromin	M	transdermální, týdenní náplast
NuvaRing	EE + etonogestrel	M	vaginální kroužek na 3 týdny
Qlaira	EV + dienogest	S	p. o. tablety

EV – estradiol valerát, S – sekvenční

**Tabulka 3.** Přehled současných čistě gestagenních preparátů na našem trhu

Název preparátu	Užitý gestagen	Forma podání
Azalia	desogestrel	p. o. tablety
Cerazette	desogestrel	p. o. tablety
Escapelle	levonorgestrel	p. o. tablety
Mirena	levonorgestrel	nitroděložní tělísko
Postinor 2	levonorgestrel	p. o. tablety
Implanon	etonogestrel	depotní s. c. implantát
Depo – Provera	medroxyprogesteronacetát	depotní i. m. injekce
Sayana	medroxyprogesteronacetát	depotní i. m. injekce

době má IUS u nás 3 schválené indikace – kontracepce, léčba metroragie a ochrana endometria při substituci estrogenu (3).

#### Postkoitální – emergentní antikoncepce:

Je čistě gestagenní antikoncepce s obsahem LNG, který je v postkoitální antikoncepci metodou volby. Dostupný je přípravek *Postinor2* s obsahem 0,75 mg LNG, který se používá ve 2 dávkách (první tableta do 72 hod. po styku a další za 12 hodin), nebo nově preparát *Escapelle* s jednorázovou dávkou 1,5 mg LNG a stejnou účinností. Při podání LNG do 72 hodin po styku bylo studii prokázáno riziko selhání jen 1,1%. Mechanismus účinku spočívá stejně jako u jiných gestagenních přípravků v narušení ovulace, porušení motility tub a poruše trofiky endometria (tabulka 3).

#### Přínosy hormonální antikoncepce

Indikací k podání hormonální antikoncepce jsou i tzv. neantikoncepční přínosy. Patří sem:

- redukce poruch menstruačního cyklu (ve smyslu poruch síly a délky krvácení, dysmenorey, PMS) a navození slabého, pravidelného menstruačního krvácení nebo amenorey s následným snížením rizika vzniku anémie
- redukce tvorby ovariálních cyst v důsledku ovlivnění ovulace (folikulogeneze)
- snížení výskytu mimoděložního těhotenství v důsledku ovlivnění ovulace
- redukce výskytu pánevního zánětu v důsledku zahuštění cervikálního hlenu
- léčba HAS (hyperandrogenní syndrom), léčba akné, hirsutizmu
- příznivý sociální dopad (plánované rodičovství, snížení počtu umělých potratů)

- snížení rizika karcinomu ovaria a endometria z důvodu výrazného snížení proliferativní aktivity v obou tkáních při užívání COC. Riziko se snižuje úměrně délce užívání COC (podle Schlesselmana je snížení rizika karcinomu endometria u užívání COC od 1 roku do 12 let o 23–70%) (5).
- ochranný vliv na riziko vzniku kolorektálního karcinomu nejspíše prostřednictvím ovlivnění estrogenních receptorů ve střevní sliznici. Bylo zjištěno, že ochrana střevní sliznice přetrvává i 20–30 let po vysazení COC (6).
- redukce výskytu děložních myomů u uživatelék hormonální antikoncepce, redukce jejich růstu a redukce klinických projevů myomatózy (dysmenorea, metroragie, pelipatie)
- léčba endometriózy – navození pseudo-gravidity, decidualizace a následně atrofie endometria a ložisek endometriózy

#### Rizika hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce stejně jako každá jiná farmakologická léčba má nežádoucí účinky, které vyplývají z užívání hormonů a souvisejí s dávkou estrogenů i typem progestinů (7). Proto je snahou farmaceutických firem v nových preparátech snižovat dávku EE a uvádět na trh nové typy progestinů. Některé nežádoucí účinky vyvolávají spíše jakýsi diskomfort než stav ohrožující zdraví. Jedná se o cefaleu, napětí prsou, pocit nafouknutého břicha, nepravidelnost menstruačního cyklu, změny nálady a váhový přírůstek. Existují ale i závažná rizika, která souvisí s užíváním hormonální antikoncepce. Jsou to:

**TEN:** RR (relativní riziko) TEN u uživatelék COC je 2–4 a je nejvyšší v prvním roce užívání. Riziko fatální plicní embolie je 1–2% (8). K uznávaným rizikovým faktorům vzniku TEN, jako jsou obezita, dehydratace, imobilizace, komprese, malignita a trombofilní mutace, musíme u uživatelék COC přiřadit ještě kouření a věk nad 40 let. I u zdravých nerizikových uživatelék COC

lze pozorovat již během prvních 3 měsíců po nasazení COC vzestup prokoagulačních faktorů, snížení aktivity antikoagulačních faktorů a aktivaci fibrinolýzy. Užívání COC potencuje riziko TEN u žen s vrozeným trombofilním stavem. Na ten musíme myslet u žen: s TEN před 45. rokem věku, u žen s opakovanou žilní trombózou, u žen s trombózou v atypické lokalizaci, tam, kde je pozitivní rodinná anamnéza TEN u přímých pokrevních příbuzných a u žen s habituálním potrácením. I když je četnost primárních trombofilních mutací v populaci vysoká a stejně tak rozsah preskripce hormonální antikoncepce (v ČR je to 39% žen ve fertilním věku), není rutinní vyšetřování trombofilních mutací u uživatelky COC indikováno (9). Absolutní kontraindikace nasazení hormonální antikoncepce platí pro deficit AT III, deficit proteinu C, deficit proteinu S, pro homozygotní formy Leidenské mutace a pro antifosfolipidový syndrom (10).

**Infarkt myokardu a cévní mozková příhoda:** RR infarktu myokardu pro uživatelky COC je 2–3,2. Je zvýšeno u kuřáček (RR 20!), žen nad 35 let, u obézních žen a žen s hypertenzí. Závislost je nejen na dávce EE, ale také na typu progestinu – upřednostňují se progestiny 3. generace (11). Asi u 2,5% žen s hormonální antikoncepcí dojde během užívání ke zvýšení TK (krevního tlaku) nad normu. Proto jsou kontroly TK v gynekologické praxi běžné a záchyt nově vzniklé hypertenze při užívání kontracepce není indikací k léčbě hypertenze, ale k vysazení antikoncepce. RR *ischemické CMP* u uživatelky COC je 0,89–2,99. Závislost byla nalezena na dávce EE, ne na typu progestinu. Redukce obsahu EE vedla také ke snížení počtu úmrtí na kardiovaskulární příhody o 60% (12).

**Kancerogeneze:** dlouhodobé studie jednoznačně prokázaly snížení rizika pro vznik karcinomu *ovaria* (RR 0,5) a *endometria* (RR 0,58). RR výskytu karcinomu *hrdla děložního* u uživatelky COC je 1,2–3,5. Je třeba brát v úvahu rizikové sexuální chování uživatelky COC (počet partnerů nad 10 představuje 3x vyšší riziko vzniku karcinomu cervixu), vyšší riziko u kuřáček a brzké koitarche (3, 13). Proto po očištění od těchto rizikových faktorů není výsledné riziko výrazné. RR uživatelky COC pro karcinom *prsu* je 1,24 (3). Nízkodávkovaná COC (EE 15–20 µg) nezvyšuje riziko karcinomu prsu ani u nositelky

mutace BRCA1 a BRCA2 (6). Rovněž tak studie Women's CARE neprokázala vliv nízkodávkované COC na riziko karcinomu prsu. COC neovlivňuje benigní léze prsu ani mastodynie. U nullipar sice zvyšuje proliferaci prsní tkáně, nicméně souvislost mezi stimulací proliferace a kancerogenezi nebyla prokázána.

### Hormonální antikoncepce pro určité skupiny žen

#### Hormonální antikoncepce při kojení:

Metodou volby je u kojících žen gestagenní antikoncepce, ať už ve formě depotní (IUS, podkožní implantát, i. m. injekce) nebo perorální. Neměřitelná nebo zanedbatelná hladina progestinu v mléce byla ověřena několika studiemi. COC je u ženy plně kojící považována za relativně kontraindikovanou, protože se předpokládá ovlivnění vývoje kojeného dítěte steroidy a rovněž ovlivnění množství a kvality mléka. Nicméně u žen, které plně kojí déle jak šest měsíců, je COC považována za preventivní z hlediska hrozící atrofie sliznic a možné ztráty kostní hmoty.

**Hormonální antikoncepce v období perimenopauzy:** Zejména nízkodávkovaná COC je pro ženy v perimenopauze vítaným prostředkem k ovlivnění počínajících příznaků klimakterického syndromu. Kromě toho zajišťuje ženám dobrou kontrolu cyklu s pravidelným a slabým menstruačním krvácením a prevenci osteopenie, popř. osteoporózy. U žen s rizikem TEN a u kuřáček nad 40 let je metodou volby podání progestinu. Vhodná je depotní forma – IUS, kde po vyhasnutí funkce ovarií je zavedené tělísko dobrou ochrannou endometria při substituci estrogenu.

**Hormonální antikoncepce u chronicky nemocných žen:** U žen s *epilepsií* není kontraindikace užívání COC. Je možné podávat i vysokodávkovanou antikoncepci pro možnou interakci steroidů s antikonvulzivní terapií. Rovněž se doporučuje antikoncepce čistě gestagenní, spíše depotní, tj. IUS, s. c. implantát nebo i. m. injekce (4). Antikoncepce u žen *diabetiček* má zásadní význam, protože tyto ženy mohou otěhotnět jen plánovaně. Převod z PAD (perorální anti-diabetika) u diabetiček II. typu nebo včasný převod na inzulínovou pumpu u diabetiček I. typu odstraní riziko vrozených vývojových vad v období embryogeneze.

### Závěr

Hormonální antikoncepce je spolehlivou metodou plánovaného rodičovství. Její dostupnost je ukazatelem vyspělosti společnosti a její užívání součástí životního stylu ženy. Široké spektrum moderních hormonálních antikoncepčních přípravků umožňuje individuální přístup při preskripci s využitím nekontracepčních vlastností daného preparátu.

### Literatura

1. Szarewská A, Guillebaud J. Antikoncepce. Praha: Victoria Publishing 1996; 218 s.
2. Uzel R. 4000 let antikoncepce. Nová tiskárna Pelhřimov, Praha 2003; 65 s.
3. Fait T. Antikoncepce. Jessenius Maxdorf, Praha 2008; 86 s.
4. Čepický P, Cibula D, Dvořák K, et al. Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. Česká gynekologie 2000; 65 (4): 279–282, aktualizace 2005.
5. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. Lancet 2008; 371 (9609): 303–314.
6. Hannaford PC. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. BMJ 2007; 335: 651.
7. Jick H. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. BMJ 2000; 321: 1190–1195.
8. Parkin I, Skegg DCG, Wilson M, et al. Oral Contraceptives and fatal pulmonary embolism. Lancet 2000; 355: 2133–2134.
9. Ústav zdravotnických informací a statistiky – www.uzis.cz
10. Dulíček P, Košťál M. Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc. Speciální vydání Gynekologie pro praxi, Praha 2002; 11 s.
11. Lewis MA, Heinemann LAJ, Spitzer WO, et al. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. Results from Transnational Study on Oral contraceptives and the Health of Young Women. Contraception 1997; 56: 129–140.
12. Meade TW, Greenberg G, Thompson SG. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene and 30 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene, with respect to efficacy, cycle control and tolerance. Contraception 1997; 55: 131–137.
13. Seidlová D. Kontracepce pro praxi. Praha Jessenius Maxdorf, 1997; 148 s.

#### MUDr. Hana Hrušková

Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK  
Apolinářská 18, 128 00 Praha 2  
hahruskova@seznam.cz