

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Možná zdravotní rizika spojená s dlouhodobým užíváním hormonální
antikoncepce

Iveta Rosecká

Bakalářská práce
2018

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Iveta Rosecká**
Osobní číslo: **C15265**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Možná zdravotní rizika spojená s dlouhodobým užíváním hormonální antikoncepce**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

- 1) Z dostupné literatury uspořádejte základní informace o možných zdravotních rizicích spojených s dlouhodobým užíváním hormonální antikoncepce.
- 2) Podrobněji se zaměřte na souvislost s vyšším výskytem cévních a onkologických onemocnění.
- 3) Aktuální poznatky zpracujte a přehledně uspořádejte.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Pavla Královcová, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **27. listopadu 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne: 4. 7. 2018

.....

Iveta Rosecká

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala Mgr. Pavle Královcové, Ph.D. za odborné vedení bakalářské práce, za cenné a užitečné rady, připomínky, trpělivost a vstřícnost při zpracování této bakalářské práce.

Ráda bych také poděkovala své rodina za veškerou podporu během celého studia.

ANOTACE

Název závěrečné práce je Možná zdravotní rizika spojená s dlouhodobým užíváním hormonální antikoncepce. Jedná se o teoretickou práci, která zahrnuje popis jednotlivých druhů hormonální antikoncepce a zdravotních komplikací spojených s užíváním tohoto typu antikoncepce. Na začátku práce je popsána historie používání různých druhů antikoncepce a jejich postupný vývoj. Cílem práce bylo popsat jednotlivá zdravotní rizika spojená s dlouhodobým užíváním hormonální antikoncepce zejména cévní a onkologická onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

hormonální antikoncepce, žilní trombóza, rakovina prsu

ANNOTATION

The title of my final thesis is Possible Health Risks Associated with Long-Term Usage of Hormonal Contraceptives. This is a theoretical work which includes description of different hormonal contraception types and health complications associated with using them. At the beginning of the thesis the history of different types of contraceptives and their gradual development are described. The aim of the work was to describe different health risks associated with long-term use of hormonal contraceptives, especially vascular and oncological diseases.

KEYWORDS

hormonal contraception, venous thrombosis, breast cancer

OBSAH

Seznam zkratk	8
Úvod	9
1 Historie antikoncepce	10
1.1 Historie hormonální antikoncepce	10
2 Antikoncepce	12
2.1.1 Nitroděložní tělísko	13
2.1.2 Hormonální metody	15
3 Zdravotní rizika spojená s dlouhodobým užíváním hormonální antikoncepce	22
3.1 Žilní trombóza	22
3.2 Plicní embolie	25
3.3 Infarkt myokardu	25
3.4 Syndrom polycystických vaječníků	26
3.5 Deprese	29
3.6 Karcinom prsu	30
3.7 Karcinom děložního čípku	34
3.8 Karcinom vaječníků	36
3.9 Karcinom endometria	38
Závěr	42
Seznam použitých zdrojů:	43

Seznam zkratek

AMH – anti-Müllerovský hormon

BC – rakovina prsu

BRCA1, BRCA2 – tumor supresorové geny

CA-125 – sérový tumor marker

CPA – cyproteronacetát

CT – počítačová tomografie

DSG – desogestrel

EE – ethinylestradiol

FSH – folitropin, folikulostimulační hormon

GSD – gestoden

HA – hormonální antikoncepce

HPV – lidský papilomavirus

HT – hormonální terapie

IM – infarkt myokardu

LH – luteinizační hormon, lutropin

LNG – levonorgestrel

MPA – medroxyprogesteronacetát

MRI – magnetická rezonance

PCOS – syndrom polycystických vaječníků

PE – plicní embolie

PET – pozitron emisní tomografie

ŽT – žilní trombóza

Úvod

Moje bakalářská práce se zabývá dlouhodobým užíváním hormonální antikoncepce a s tím spojenými zdravotními riziky. Toto téma jsem si zvolila proto, že v dnešní době většina žen užívá hormonální antikoncepci a mnoho se neví o možných zdravotních rizicích, které může způsobovat. Někteří lidé si myslí, že hormonální antikoncepce je škodlivá a ženám spíše ubližuje, ale jsou i tací, co věří, že tento typ antikoncepce je i zdraví prospěšný. V současné době se o této problematice častěji diskutuje.

Cílem této bakalářské práce je věnovat se možným zdravotním rizikům spojeným s dlouhodobým užíváním hormonální antikoncepce. Následně podrobněji popsat souvislost s vyšším výskytem cévních a onkologických onemocnění.

1 Historie antikoncepce

Antikoncepční přípravky se používají již od starověku, když lidé zjistili, že pohlavní styk vede k oplodnění. Chtěli tak zabránit otěhotnění. První pokusy o potlačení otěhotnění nebyly moc efektivní. V Indii se například používalo k potlačení plodnosti zařikávání a v Egyptě vykuřování pochvy. Nejúčinnější metodou byla přerušovaná soulož nebo vaginální pesary z krokodýlího trusu. K zabránění otěhotnění se využívaly i nejrůznější tampony a čípky napuštěné rostlinnými šťávami [1; 2].

Ve středověku se kladl velký důraz na sexuální čistotu. Byl objeven první návlek na penis, který sloužil jako ochrana před syfilisem [1].

V první polovině 17. století byly kondomy používány zejména k ochraně před pohlavně přenosnými nemocemi. Byly vyrobeny z rybích a zvířecích stěv. Začátkem 18. století byly kondomy využívány jako antikoncepční přípravek a byly vyrobeny z jehněčích stěv a od roku 1844 se datuje výroba gumových kondomů. Tyto kondomy byly recyklovány pro pozdější použití [2; 3].

Zlom v historii antikoncepce představují 20. léta minulého století. Začaly vznikat antikoncepční poradny. V Anglii v roce 1921 působila v takové poradně Marie Stopesová a ve Spojených státech roku 1913 Margaret Sangerová. První antikoncepční poradna v České republice vznikla ve 30. letech na II. gynekologicko – porodnické klinice v Praze. V roce 1920 vynalezl německý gynekolog Grofenberg nitroděložní tělísko, které bylo vyrobeno ze slitiny mědi, niklu a zinku. Tato metoda nebyla používána pro vysoké riziko zánětlivých komplikací. V 50. a 60. letech se začala rozvíjet moderní antikoncepce [1].

1.1 Historie hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce (HA) patří mezi nejrozšířenější druhy antikoncepce. Jejím cílem je potlačení ovulace. Jako první popsal metodu inhibice ovulace myší v důsledku perorálně podaného výtažku z ovarií profesor Ludwig Haberlandt. Tuto metodu pojmenoval hormonální sterilizace. Otfried Otto Fellner demonstroval tuto teorii na zvířatech. Profesor Haberlandt předvedl v roce 1931 první preparát, který pojmenoval Infecudin. Kvůli předčasné profesorově smrti nebyl tento preparát nikdy prakticky použit. Profesor Haberlandt dokázal, že ženský pohlavní hormon progesteron inhibuje ovulaci. Problémem byla drahá syntéza progesteronu a také jeho

rozkládání v zažívacím traktu. V roce 1951 vyrobil americký chemik Carl Djerassin syntetický hormon neróthisteron, který byl stabilnější než progesteron. Stal se tedy základem antikoncepční pilulky. Druhou složkou pilulky byly estrogeny – mestranol a ethinylestradiol (EE). Estrogeny se s progestiny podílejí na inhibici ovulace a zvyšují tak antikoncepční účinek [4; 5].

Na vývoji první HA ve 2. polovině 20. století se opět podílela Margaret Sangerová a její přípravek byl v roce 1959 schválen. První pilulky obsahovaly ve vysokých dávkách pouze progestin. V roce 1960 byl v USA schválen první kombinovaný hormonální antikoncepční přípravek NOVID od firmy Searle. Obsahoval jak progestinovou, tak i estrogení složku. V roce 1965 přišel na trh první československý přípravek Antigest [1; 2; 4].

V 80. letech začal klesat počet žen, které užívaly HA. Začaly se objevovat informace o možných zdravotních rizicích, jako je zvýšený výskyt infarktu myokardu, rozvoj nádorů (rakovina prsu, jater), mozková příhoda, či vznik krevních sraženin. Byly provedeny studie, podle kterých se zjistilo, že nežádoucí účinky jsou způsobeny vysokými hladinami hormonů v jedné pilulce. Hodnota progestinu v dnešních antikoncepčních pilulkách klesla na 1/10 původních hodnot [1; 2; 4].

2 Antikoncepce

Antikoncepce je obecný název pro metody, které zabraňují otěhotnění. Některé z nich zabraňují i přenosu pohlavních chorob. Antikoncepce umožňuje partnerům plánovat těhotenství a předchází se tak zbytečným potratům. Žádná antikoncepce však není stoprocentně spolehlivá, proto se její spolehlivost udává tzv. Pearl indexem (těhotenským číslem). Tento index určuje, kolik žen ze 100 otěhotní během jednoho roku při používání dané antikoncepční metody. Čím je hodnota Pearl indexu nižší, tím je daná antikoncepční metoda spolehlivější [6, 7].

Antikoncepční metody můžeme rozdělit na mužské, mezi které patří například coitus interruptus, kondom nebo vazektomie, a na ženské, kam můžeme zařadit bariérové antikoncepční metody, přirozené antikoncepční metody, chemické metody a zejména hormonální antikoncepční metody (tabulka 1) [7].

Tabulka 1: Druhy antikoncepčních metod. Upraveno dle [8].

Hormonální metody		Bariérové metody	Nitroděložní tělíska	Chirurgická sterilizace	Ostatní
Kombinované	Pouze progestinové				
Perorální antikoncepční pilulky	Perorální antikoncepční pilulky	Kondom (ženský i mužský)	Nitroděložní tělíska obsahující měď	Podkožní tyčinka	Informovanost o plodnosti
Měsíční injekce	Čtvrtletní injekce	Diafragma	Levonorgestrel nitroděložní systém	Vazektomie	Sexuální abstinence
Transdermální náplasti	Implantáty	Cervikální klobouček			
Intravaginální kroužek	Levonorgestrel nitroděložní systém	Menstruační houba			
		Spermicidy			

2.1.1 Nitroděložní tělíska

V polovině 90. let se začaly vyrábět hormonální tělíska. První tělíska s progesteronem bylo vyrobeno v USA a tělíska obsahující levonorgestrel (LNG) se začalo vyrábět v Evropě. V druhé polovině 60. let český gynekolog Jiří Šráček začal vyrábět nitroděložní tělíska značky DANA. Česká republika se tak stala jednou ze zemí s nejvyšším procentuálním zastoupením nitroděložní antikoncepce [9].

2.1.1.1 Hormonální nitroděložní tělísko

Hormonální nitroděložní tělísko patří k dlouhodobým a reverzibilním antikoncepčním metodám. Tento typ antikoncepce spojuje výhody nitroděložních tělísek a gestagenní HA [10].

Jedná se o malé, umělohmotné, pružné tělísko ve tvaru T. Zavádí se do dělohy minimálně na 3 roky a obsahuje hormon progestin, který se postupně uvolňuje přes membránu do dutiny břišní. Zavedení nitroděložního tělíska je bezbolestný ambulantní zákrok. Tělísko lze kdykoliv vyjmout a dochází k rychlé obnově plodnosti. Progestin zvyšuje vazkost hlenu děložního hrdla, který se tak stává nepropustný pro spermie, a brání nárůstu děložní sliznice, která není schopna zachytit vajíčko [10, 11, 12].

Tato antikoncepční metoda je vysoce spolehlivá a pohodlná. Přítomnost hormonu snižuje riziko vzniku zánětu dělohy a vejcovodů. Sníží se i intenzita a délka menstruačního krvácení, což je pro řadu žen také výhodou. Tělísko neobsahuje estrogen, který podporuje vznik žilní trombózy. K nevýhodám patří mírné špinění těsně po zavedení tělíska. Během zavádění nebo odstraňování tělíska může také dojít k poranění dělohy [10].

Nitroděložní systém uvolňující LNG je jednou z nejúčinnějších antikoncepčních metod. Poprvé byl zaveden ve Finsku v roce 1990. Tato metoda pomáhá při léčbě těžkého menstruačního krvácení a ochraňuje endometrium během výměny estrogenu. Antikoncepční účinnost tohoto systému je srovnatelná s účinkem sterilizace u žen a s věkem žen se nemění. Příčiny předčasného ukončení léčby jsou problémy s menstruačním cyklem [13].

2.1.1.2 Nehormonální nitroděložní tělísko

Jedná se o dlouhodobou reverzibilní metodu. Nehormonální tělísko je vyrobeno z plastických hmot s měděným drátkem. Do dělohy je zaváděno ambulantně až na 5 let. Drátek uvolňuje měď, která zvyšuje shlukování leukocytů v děloze a má toxický vliv na spermie. Tělísko způsobuje hromadění leukocytů a tím zabraňuje spermiím se dostat k vajíčku čímž se zamezí oplodnění [10, 14, 15].

Tento druh antikoncepce je jeden z nejlevnějších moderních metod a je poměrně spolehlivý. Velkou výhodou je i to, že neobsahuje žádné hormony. Mohou jej tedy používat i ženy, které z nějakého důvodu nemohou používat hormonální přípravky. K nevýhodám patří zvýšená délka a intenzita menstruačního krvácení. Nechrání ženu

před nádory ani cystami vaječníku. Během zavádění tělíška může dojít i k poranění dělohy [10, 14, 15].

2.1.2 Hormonální metody

Přes milion žen na celém světě používá HA jako metodu plánování těhotenství. Proto by metoda měla být bezpečná, účinná, levná a měla by nabízet rychlý návrat k plodnosti po přerušení antikoncepce [16].

Tyto antikoncepční metody se mohou užívat i dlouhodobě. Využívají se hormony, které jsou pro ženské tělo vlastní, jako jsou estrogeny a gestageny. Tyto hormony mohou být podávány současně, nebo jenom gestageny [15, 17].

Estrogeny v první polovině menstruačního cyklu snižují syntézu folitropinu (FSH), což zabraňuje dozrávání a ovulaci folikulů. Gestageny v druhé polovině cyklu zabraňují implantaci vajíčka v děloze vyvoláním sekreční fáze endometria a způsobují změny ve složení cervikálního hlenu a snižují jeho propustnost pro spermie [16].

Každé rozhodnutí o užívání HA musí být přizpůsobeno potřebám ženy a jejímu zdravotnímu stavu. Používání HA vyžaduje absolutní dodržování kontraindikací. Všechny metody HA mají podobné vedlejší účinky vyplývající z dávky hormonů. Jedná se o nevolnost, bolesti hlavy, změnu tělesné hmotnosti, pokles libida a změny nálady směřující k depresi. Nejčastěji se však tyto nežádoucí účinky vyskytují u kombinovaných perorálních kontraceptiv [16].

Výhody a nevýhody antikoncepčních hormonálních metod jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Výhody a nevýhody různých typů HA. Upraveno dle [16].

Typ antikoncepce	Výhody	Nevýhody
Kombinovaná perorální kontracepce (COC)	Snížení rizika mimoděložního těhotenství, rakoviny vaječníků, dělohy a prsu, cyst vaječníků a myomů dělohy.	Interakce s léky. Negativní účinek na metabolismus lipidů a uhlohydrátů. Zvýšené riziko tromboembolických a kardiovaskulárních onemocnění.
Antikoncepční náplast	Stejně jako u COC. Nižší dávka hormonů než u COC. Pohodlné používání.	Možné podráždění kůže. Interakce s léky. Kontraindikace u obézních pacientů
Minipilulky	Dobrá tolerance. Minimální vliv na laktaci. Malé metabolické změny.	Nepravidelné menstruace. Je nutná pravidelná aplikace. Vyšší riziko vaječnickových cyst.
Progestagenní injekce	Okamžitý efekt.	Nepravidelné menstruace. Ostopenie a dyslipidémie. Zvýšení tělesné hmotnosti, androgenní účinek.
Hormonální nitroděložní systém	Pohodlné používání. Slabší menstruace. Vhodná metoda pro epileptiky.	Časté krvácení na začátku. Perforace děložní stěny.

2.1.2.1 Gestagenní hormonální antikoncepce

Gestagenní antikoncepce je starší než antikoncepce kombinovaná. Vývoj perorálního antikoncepčního přípravku proběhl již v 50. letech 20. století. První preparáty byly však kontaminované estrogény. Po odstranění kontaminace se objevilo nepravidelné krvácení, kterému se dalo zamezit přidavkem ženských hormonů. V roce 1968 se na francouzském trhu objevil první čistě gestagenní perorální přípravek, který se jmenoval Nacenyl. V 60. letech proběhly také experimenty s gestagenní depotní antikoncepcí. Kvůli studii, která poukazovala na zvýšený výskyt karcinomů mammy u fen beaglů, byl přípravek v roce 1974 v USA zakázán. Od 70. let probíhá vývoj podkožních implantátů a vaginální pesarů [18].

Gestagenní hormonální antikoncepční metody dodávají tělu hormon progesterin, který je obdobou hormonu progesteronu. Tato antikoncepce se užívá kontinuálně. Žena buď nemenstruuje vůbec nebo se objevuje krvácení z průniku, což je nepravidelné krvácení během užívání gestagenní antikoncepce [18, 19, 20].

Důležitým mechanismem účinku je vliv gestagenu na mukopolysacharidy v hlenu děložního hrdla. Hlen se stává vazký, ztrácí tažnost a připomíná hlen na vrcholu luteální fáze cyklu. Takový hlen je pro spermie nepropustný. Takto fungující antikoncepce ochraňuje i před záněty vejcovodů a dělohy [18, 19, 20].

Gestagenní antikoncepce také blokuje ovulaci poklesem produkce gonadotropinů. Tuto antikoncepční metodu mohou oproti kombinované antikoncepci užívat i ženy, které prodělaly hlubokou žilní trombózu, ženy s vysokým tlakem, nemocemi jater i kojící ženy, protože neobsahuje estrogény. Nemá žádné nepříznivé vedlejší účinky [18, 19, 20].

K jejím nevýhodám patří zejména porucha menstruačního cyklu, kdy může dojít k nepravidelné menstruaci nebo jejímu úplnému vymizení. U žen se také může objevit zhoršení akné, mastná pleť nebo vzestup tělesné hmotnosti. Gestagenní antikoncepce bývá ve formě tablet, injekcí i jako podkožní implantáty [18, 19, 20].

2.1.2.1.1 Minipilulky

Minipilulky jsou antikoncepční pilulky, které obsahují pouze progesterin. Vzhledem k tomu, že neobsahují žádný estrogen, nezpůsobují ovulaci. Jsou proto vhodné pro ženy, které mají potíže s užíváním estrogenu (například ženy, které kouří). Pokud se nedodrží správné dávkování, tak se účinnost minipilulek výrazně sníží. Proto mnoho lékařů doporučuje používat kromě minipilulek i jinou metodu antikoncepce [21].

Gestagení tablety se užívají jednou denně bez ohledu na krvácení, ve stejnou denní dobu. K obnovení plodnosti dochází bezprostředně po vysazení minipilulek. Pearlův index je u této metody 0,2. V některých minipilulkách se používá progestin LNG. Na českém trhu se objevují například přípravky Cerazette, Azalie či Lamya [18, 19, 22].

2.1.2.1.2 Injekce

Injekční HA se aplikuje intramuskulárně jednou za tři měsíce. Jedná se o nejspolehlivější antikoncepční metodu s Pearlovým indexem 0,01. Na českém trhu existuje přípravek Depo-Provera, který používá medroxyprogesteronacetát (MPA) a podává se v dávce 150 mg. Většina žen po užívání této metody přestane úplně menstruovat. Po skončení antikoncepce nedochází k okamžitému nástupu plodnosti. Antikoncepční účinek přetrvává několik měsíců až rok a půl. Tato metoda je vhodná i pro kojící ženy. Užíváním Depo-Provery může docházet k úbytku kostní hmoty, což je nebezpečné u mladých dívek, kterým se kostní hmota právě tvoří [18, 19].

2.1.2.1.3 Podkožní implantáty

Podkožní implantát obsahuje tyčinky s hormonální látkou. Zavádí se pod kůži na vnitřní stranu paže ruky. Implantát se zavádí na 3 roky, potom se musí přípravek vyměnit. Hormony se uvolňují po celou dobu ve stejném množství. Na českém trhu je přípravek Implanon. Nevýhodou implantátu je nepravidelné krvácení a špinění. Metoda je vysoce spolehlivá. Pearlův index je nižší než 0,1 [18, 19].

2.1.2.2 Kombinovaná hormonální antikoncepce

Vývoj první antikoncepční pilulky zahájili v roce 1951 Pincus a Chang. V roce 1957 přišly na trh v USA první antikoncepční kombinace norethynodrel + mestranol a norethisteron + mestranol, které sloužily jako lék menstruačních poruch a od roku 1959 již jako antikoncepční pilulka. Od té doby se kombinovaná antikoncepce neustále vyvíjí a zlepšuje. Došlo k nahrazení mastranolu za EE a ke snížení dávky estrogenu. Původní přípravky obsahovaly 150 µg mestranolu, byly monofázické a užívaly se 21 dní, po kterých následovala sedmidenní pauza. V dnešních tabletkách se nachází obvykle 20–35 µg EE [23, 24].

Zkoušelo se různé fázování estrogenu a progestinu, ale nyní se opět vrací k monofázickým přípravkům, které se začínají užívat i v dlouhodobých cyklech. Postupem času se začalo zjišťovat, že se sníženou dávkou estrogenů klesají zdravotní

rizika, ale výhody zůstávají stále stejné. Dnes u zdravé ženy, která užívá kombinovanou antikoncepci, převažují zdravotní výhody nad riziky [23, 24].

Kombinovaná HA je nejvyužívanější antikoncepční metodou v České republice. Využívá kombinace estrogenu a gestagenu. Vyrábí se většinou ve formě tabletek, ale vyvíjí se i nové formy, jako jsou injekční přípravky, hormonální náplasti nebo vaginální kroužky. Antikoncepce brání ovulaci a způsobuje nepropustnost hlenu pro spermie. Negativní zpětnou vazbou ovlivňuje hypotalamo-hypofyzární systém. Gonadoliberiny jsou produkovány v hypotalamu a kvůli negativní zpětné vazbě inhibují uvolňování luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH). Snížením hladiny gonadotropinů, mezi které patří LH i FSH, nedochází ke zrání vajíčka, jeho uvolnění z vaječníku ani k růstu děložní sliznice. Metoda je vysoce spolehlivá. Pearlův index je uváděn mezi 0,3-0,9 [23, 24, 25, 26, 27].

2.1.2.2.1 Antikoncepční pilulka

Hormonální antikoncepční pilulka patří mezi nejčastější hormonální antikoncepční metody. Tabletky obsahují kombinaci progestinu a estrogenu a liší se jenom estrogenní denní dávkou. Podáváním obou hormonů se blokuje tvorba ženských pohlavních hormonů (estrogenu a progesteronu). Doposud nejnižší estrogenní denní dávka je 10 µg. Podle množství hormonů, které jsou obsaženy v pilulkách, rozdělujeme přípravky na monofázové, takové tabletky mají stejné složení, dvoufázové, ve kterých je dávka progestinu ve druhé části cyklu vyšší, a třífázové, u kterých dávka progestinu postupně stoupá a dávka estrogenu může být ve druhé třetině aplikace zvýšená [5, 28].

Po spolknutí pilulky se do těla uvolňují hormony, které zabraňují ovulaci. V těle vyvolávají stav, který se podobá těhotenství. Děložní sliznice normálně zraje a následně se odlučuje v podobě menstruačního krvácení. Většina tabletek se užívá jednou denně po dobu jednadvaceti dnů, po kterých následuje sedmidenní pauza, během které se dostaví menstruační krvácení. Jiné tabletky se mohou užívat dvacet dva dnů se šestidenní pauzou. V tomto případě žena začíná a končí užívat tabletky ve stejný den v týdnu. Některé pilulky se berou 28 dní a pokračuje se dalším balením bez přestávky [5, 28, 29].

Tato metoda je velmi spolehlivá. Při správném užívání dosahuje Pearlův index hodnot 0,1 - 0,2. Antikoncepční pilulka zabraňuje ženě otěhotnět, snižuje výskyt rakoviny vaječníků, děložního těla a snižuje i pozdější rozvoj rakoviny tlustého střeva a konečníku. Pravidelné užívání snižuje riziko zánětu vejcovodů a vaječníků, snižuje

intenzitu menstruačního krvácení a menstruační cyklus se stává po užívání pilulek pravidelným [18, 28, 29, 30].

Pro některé ženy je však tato forma antikoncepce nevhodná. HA nesmějí vůbec užívat ženy, které v minulosti prodělaly trombózu, cévní mozkovou příhodu nebo ischemickou chorobu srdeční a ženy s neléčeným krevním tlakem nebo cukrovkou. V jiných případech, jako je například vyšší věk v kombinaci s kouřením, některá jaterní onemocnění nebo sklon k žilní trombóze, by měl užívání HA zvážit lékař [18, 28, 29, 30].

2.1.2.2.2 Kombinovaná injekční antikoncepce

Injekční antikoncepce byla objevena v roce 2002. Aplikuje se intramuskulárně jednou za měsíc. Účinné látky jsou uvolňovány do krevního oběhu konstantě, což zajišťuje antikoncepční účinek. Injekční antikoncepce obsahuje 25 mg MPA a 5 mg estradiol cypionátu. MPA potlačuje ovulaci a estrogenní složka působí na podporu endometria. Obnovení plodnosti nastává okamžitě po ukončení aplikace. Mechanismus účinku a vedlejší účinky jsou stejné jako u antikoncepčních pilulek. Tato antikoncepční metoda není v České republice dostupná [5, 8].

Antikoncepční injekce jsou účinné a pohodlné. U většiny žen, které používají tuto metodu, docházelo k absenci menstruace nebo sníženému světlému krvácení po 12 měsících užívání [31].

Depo-Provera je nejčastěji používanou antikoncepční injekcí a podává se intramuskulárně. Výrobci uvádějí, že interval mezi injekcemi by měl být 12 týdnů. Nicméně Fakulta sexuální a reprodukční zdravotní péče uvádí, že injekční interval 13 týdnů lze doporučit jako standardní a že antikoncepce může být podána až 14 týdnů po poslední injekci bez ztráty účinnosti [31].

2.1.2.2.3 Kombinovaná antikoncepční náplast

Kombinovaná antikoncepční náplast obsahuje 20 µg EE a 150 µg norelgestrominu. Toto množství se dostává denně do krevního oběhu přes pokožku. Antikoncepční náplast se aplikuje na břicho po dobu tří týdnů s týdenní pauzou, při které dochází k menstruačnímu krvácení. Tato metoda je vysoce efektivní a působí obdobně jako antikoncepční pilulky [5, 8].

2.1.2.2.4 Kombinovaný vaginální systém

Kombinovaný vaginální systém je tvořen ohebným plastovým kroužkem, který obsahuje hormony. Využívá toho, že poševní sliznice tyto hormony efektivně

vstřebává. Vaginální kroužek se umísťuje do pochvy po dobu tří týdnů, odkud uvolňuje malé množství hormonů, které zajišťují antikoncepční účinek. Ve čtvrtém týdnu po odstranění vaginálního kroužku nastává menstruační krvácení. Vaginální systém obsahuje 15 µg EE a 120 µg etonogestrelu [5, 8].

3 Zdravotní rizika spojená s dlouhodobým užíváním hormonální antikoncepce

3.1 Žilní trombóza

Jedná se o třetí nejčastější kardiovaskulární onemocnění, které postihuje zejména lidi staršího věku a ženy v plodném věku. Toto onemocnění způsobuje významnou příčinu morbiditu a mortality pacientů [32, 33].

Žilní trombóza (ŽT) je způsobená tvorbou krevní sraženiny (obrázek 1), která se tvoří většinou v hlubokých žilách dolních končetin. Většinou se jedná o postižení žil na jedné z končetin. Nález na obou končetinách je vzácný [32, 33].



Obrázek 1: Tvorba krevní sraženiny v žíle [34].

U zdravých žen v reprodukčním věku je výskyt ŽT poměrně vzácný. Užíváním HA se riziko sice zvyšuje, ale stále zůstává mnohem nižší než například během těhotenství nebo po porodu [35]. Mezi další rizikové faktory patří také vyšší věk, obezita, kouření, hypertenze, diabetes, migréna a trombogenní mutace [36].

Riziko ŽT zvyšuje HA a zejména různé progestageny, které obsahuje. Užíváním HA se riziko ŽT zvýší až o 50 %. Perorální podávání estrogenu zvyšuje riziko ŽT zejména během prvního roku [37].

Orální antikoncepce obsahující estrogen zvyšují riziko ŽT nejvíce v prvních třech měsících užívání a následně riziko klesá. Obézní ženy užívající orální antikoncepci mají přibližně trojnásobné riziko ŽT ve srovnání s normální tělesnou hmotností. Je doporučeno předepisovat ženám, které mají body mass index 30 nebo vyšší, HA obsahující estrogen s opatrností [36].

Z počátku, když byla dávka estrogenu v antikoncepční pilulce velmi vysoká, bylo riziko ŽT nejvyšší. Velké množství žen, které užívaly HA, bylo kuřaček. Toto riziko nyní kleslo zejména z důvodu snížení dávky estrogenu. U mladých žen bez jiných rizikových faktorů nemusí existovat žádné zvýšené riziko trombotických onemocnění. Mezi další faktory zvyšující riziko patří například vyšší věk, vysoký krevní tlak a diabetes [38].

Donedávna byl ve všech kombinovaných hormonálních přípravcích použit EE, jako estrogenová složka. Hormonální substituční terapie používá estradiol, který má menší vliv na hemostatické proteiny a může být méně protrombotický, zvláště pokud je podáván neorálním způsobem [38].

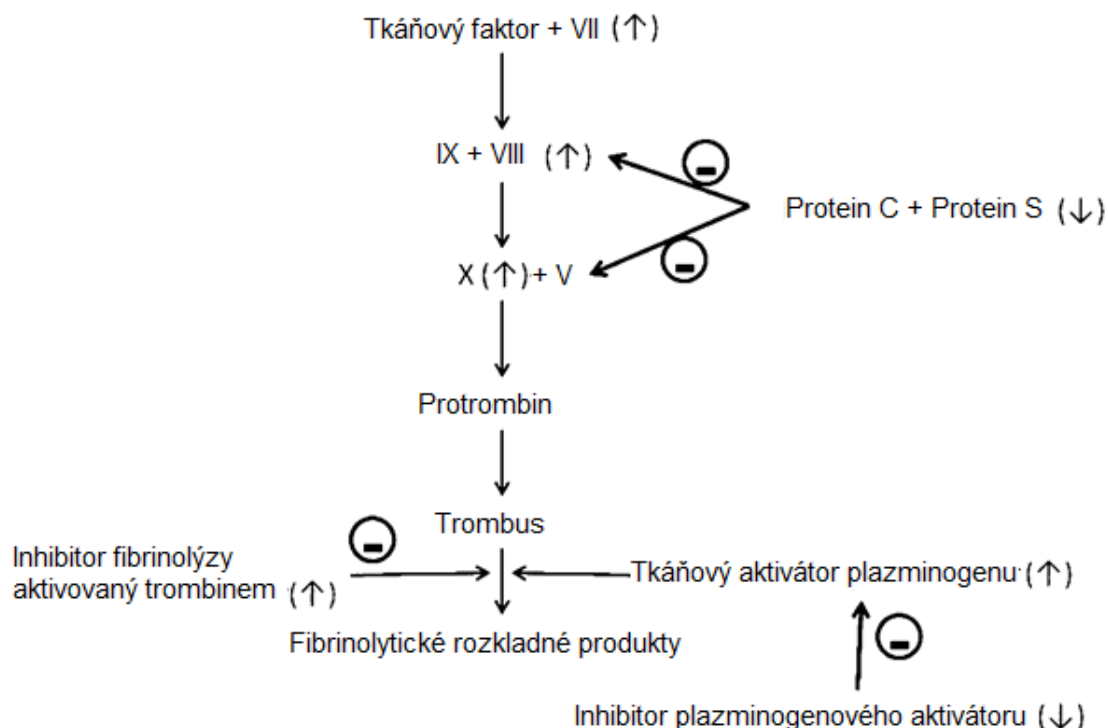
Dávka estrogenu byla snížena ze 150 µg na 50 µg a poté na nízkou dávku 30-35 µg. Existují i pilulky s velmi nízkou dávkou 20 µg. Epidemiologické studie prokázaly snížení rizika ŽT snížením dávky estrogenu [38].

Existují určité důkazy o nižším dopadu na metabolismus, ale změny jsou pouze malé. Nejsou studie, které by prokázaly, zda jsou tyto nové produkty bezpečnější než stávající dávka EE [38].

Progestiny v prvních dvou generacích kombinované HA byly deriváty 19-nortestosteronových sloučenin norgestrelu a norethisteronu. Pro třetí generaci byl progestin modifikován tak, aby redukoval nežádoucí androgenní vedlejší účinky. Mezi progestiny třetí generace patří desogestrel (DSG), gestoden (GSD) a norgestimát. V epidemiologických studiích se ukázalo, že užívání pilulek obsahujících hormony třetí generace zvyšuje riziko ŽT ve srovnání s druhou generací. Novějším progestinem je drospirenon, derivát spironolaktonu s mírným antimineralokortikoidním a antiandrogenním účinkem. Dvě studie nezaznamenaly u žen užívajících pilulky s drospirenonem žádné zvýšené riziko trombózy, ale existují i studie, které zvýšené riziko zaznamenaly [33, 38, 39].

Obrázek 2 popisuje vliv estrogenu na homeostázu. Estrogeny působí v hepatocytech na jaterní proteiny a mají vliv na koagulaci a fibrinolytický systém. Zvyšují hladinu faktorů koagulační kaskády (II, VII, VIII, X a von Willebrandův faktor). Vysoká hladina těchto faktorů je ukazatelem trombotických stavů. Hladiny antikoagulačního proteinu S a antitrombinu jsou sníženy. Změny fibrinolýzy vyvolané estrogeny jsou méně přímé. Hladina inhibitoru plazminogenového aktivátoru je snížena, zatímco aktivátor tkáňového plazminogenu se zvyšuje, což vede ke zvýšené fibrinolýze. U uživatelé antikoncepčních pilulek může být tento profibrinolytický

účinek sníženého inhibitoru plazminogenového aktivátoru vyvažován zvýšením inhibitoru fibrinolýzy aktivovaného trombinem. To je důsledkem estrogenových účinků na syntézu těchto proteinů v játrech. U EE je to spíše kvůli přímému chemickému působení na játra než kvůli prvnímu účinku pozorovaném u estradiolu [38, 39].



Obrázek 2: Vliv estrogenu na homeostázu. Upraveno dle [38].

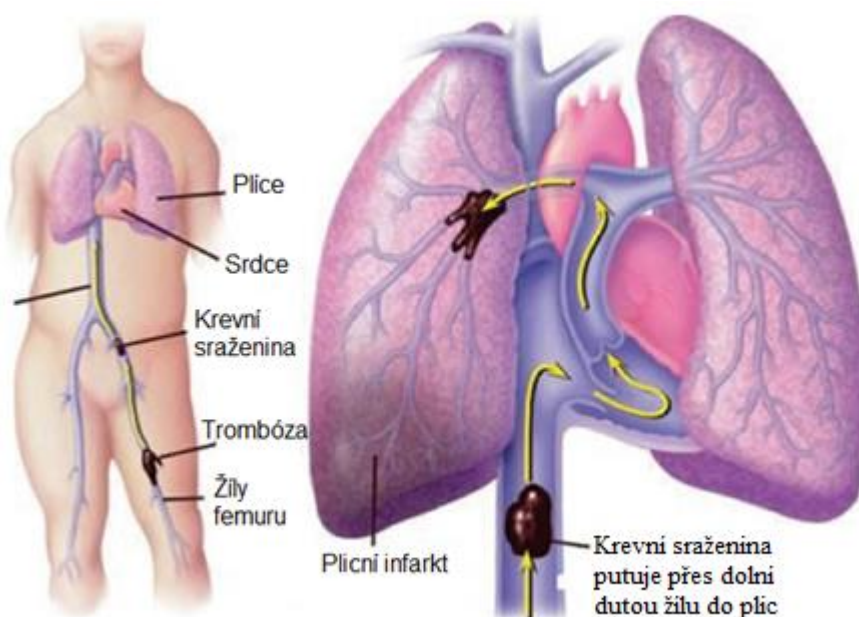
Použití nízkodávkové perorální HA obsahující cyproteron, DSG, drospirenon nebo GSD bylo spojeno se zvýšeným rizikem ŽT ve srovnání s užíváním perorálních kontraceptiv obsahujících LNG. Kontraceptiva obsahující norgestimát způsobují také zvýšené riziko ŽT [35].

Při analýzách omezených na monofázová kombinovaná perorální kontraceptiva se standardní dávkou 30 µg EE a s DSG, drospirenonem, nebo GSD došlo k mírnému zvýšení rizika ŽT. To naznačuje, že progestagenová složka může mít úlohu při tvorbě krevní sraženiny. Účinky progestagenu na systém srážení nejsou však dobře známy. Nebylo sice zjištěno, že progestageny přímo indukují prokoagulační účinky, ale mohou působit různé prokoagulační účinky estrogenu v různých stupních. Proto může dojít i k tomu, že některé progestageny sníží riziko ŽT. Některé studie prokázaly, že progestageny jsou spojeny se zvýšením počtu trombocytů a agregací krevních destiček [35].

3.2 Plicní embolie

Plicní embolie (PE) je jedna z nežádoucích účinků při užívání HA. Riziko vzniku PE se zvyšuje také kouřením, chirurgickými zákroky, maligními nádory, graviditou i různými genetickými faktory [40, 41]. Jedná se o potenciálně smrtelnou poruchu, při které se uplatňuje antikoagulační léčba. [42].

Dochází k ucpaní plicního cévního řečiště nejčastěji krevní sraženinou, která se tvoří zejména v hlubokých žilách dolních končetin (obrázek 3). PE se projevuje dušností, bolestí na hrudi, otoky dolních končetin i vykašláváním krve [43].



Obrázek 3: Přesun krevní sraženiny do plic. Upraveno dle [44].

3.3 Infarkt myokardu

K infarktu myokardu (IM) dochází při ŽT. Po uvolnění trombu z dolní končetiny se může krevní sraženina dostat až do srdce a způsobí tak IM. Výše rizika IM se odvíjí od dávky estrogenu obsaženého v HA. Další faktory způsobující IM jsou vyšší věk, kouření a hypertenze [45].

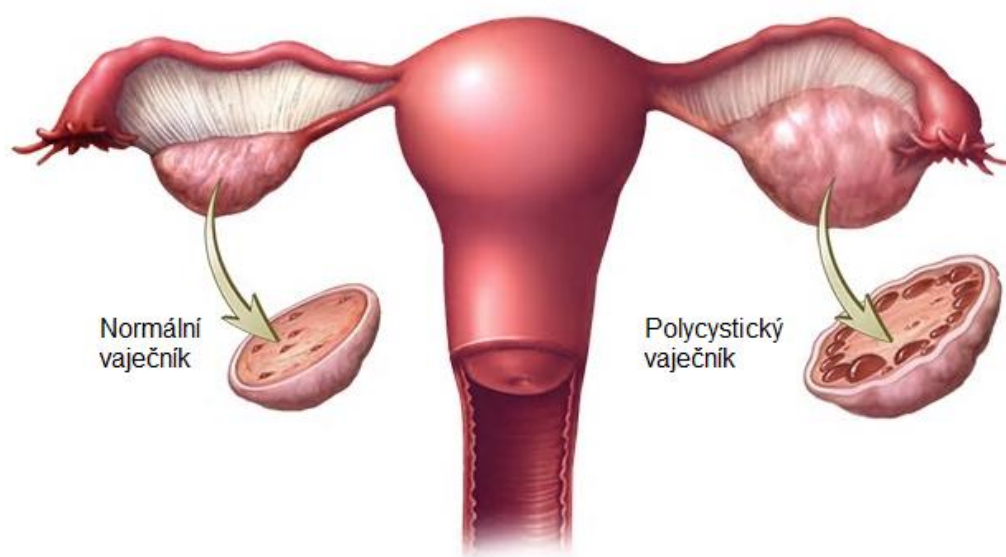
Kombinovaná perorální antikoncepce je bezpečná, účinná a nejpoužívanější antikoncepční metoda. Její estrogenová složka je spojena se zvýšeným rizikem arteriální a žilní tromboembolie. To omezuje užívání HA u některých žen s kardiovaskulární chorobou. Ženy se srdečními problémy by měly pečlivě zvážit užívání perorální antikoncepce [46].

Antikoncepční dávky progestagenů užívaných samostatně nejsou spojeny se zvýšeným rizikem arteriální nebo žilní trombózy ani se srdečním onemocněním. Nedoporučují se však těm, kteří mají závažné srdeční onemocnění. Progestageny však mohou někdy interagovat s warfarinem, proto je třeba před zahájením užívání a po přerušení léčby doporučit další sledování antikoagulace [46].

Následky IM mohou být závažnější než u žilní trombózy. Ženy ve věku 45-49 let měly 100x vyšší riziko IM než ženy ve věku 15-19 let. Současné užívání antikoncepčních prostředků s vyšší dávkou estrogenu je spojeno se zvýšeným rizikem IM [36].

3.4 Syndrom polycystických vaječníků

Syndrom polycystických vaječníků (PCOS) je častá endokrinní porucha, která postihuje až 15 % žen v reprodukčním věku (obrázek 4). Jedná se o stav, kdy jsou na vaječnicích cesty, která brání vaječnicům normálně fungovat. PCOS je jednou z hlavních příčin subfertility u žen. Je to spojeno s anovulací, přebytkem androgenu a obezitou [47].



Obrázek 4: Porovnání normálního a polycystického vaječníku. Upraveno dle [48].

PCOS vede ke zvýšení volného testosteronu, vylučování ovariálních androgenu, volného estradiolu a estronu. Podporuje sekreci LH a hladiny hormonů stimulujících folikuly v ustáleném stavu, které mají vliv na dozrávání folikulů. Toto hyperandrogenní a normoestrogenní prostředí vede k anovulačnímu stavu. Není k dispozici žádný progesteron k narušení konstantní estrogenní stimulace endometria [47].

Příznaky PCOS zahrnují amenoreu nebo nepravidelnou menstruaci, neobvyklou a žádnou ovulaci, mnoho nezralých folikulů, akné, mastnou pleť, obezitu, cukrovku nebo vysoký krevní tlak [47].

Problémy s plodností, které se vyskytly u žen s PCOS mohou souviset se zvýšenými hladinami hormonu inzulinu nebo glukózy, které mohou interferovat s implantací a vývojem embrya. Zvýšený LH snižuje pravděpodobnost koncepce a zvyšuje četnost potratů. Abnormální hladiny inzulinu mohou přispět ke špatné kvalitě vajíček, což snižuje možnost početí [47].

Riziko výskytu PCOS se zvyšuje obezitou a metabolickými rizikovými faktory. Nejčastější metabolickou abnormalitou bývá dyslipidemie, která je charakterizována sníženou hladinou lipoproteinu o vysoké hustotě, zvýšenou hladinou lipoproteinu o nízké hustotě a triglyceridů. Kvůli těmto abnormalitám dochází i k vyššímu riziku kardiovaskulárního onemocnění [47, 49].

Perorální antikoncepce potlačuje hypothalamo-hypofýzo-ovariální osu, která ovlivňuje markery vaječnicků. HA se nepoužívá pouze jako antikoncepce, ale je také používána jako symptomatická léčba různých endokrinních poruch, jako je například syndrom polycystických vaječnicků a endometrióza [50].

Sérová koncentrace anti-Müllerovského hormonu (AMH) je lepší parametr vyčerpání ovariálních folikulů souvisejících s věkem než FSH, inhibinu B nebo estradiolu. AMH je primárně exprimován v granulózních buňkách malých arteriálních folikulů, zatímco větší antralové folikuly vylučují nižší množství AMH. Koncentrace AMH v séru silně koreluje s celkovým počtem antralových folikulů [50].

Studie hodnotící sonografické změny zjistily snížení objemu vaječnicku během užívání HA. Orální antikoncepce nepatrně ovlivňuje koncentraci AMH. Koncentrace AMH v séru byla u uživatelů HA přibližně o 30 % nižší. Také bylo dokázáno, že když byla velikost folikulů rozvrstvena do rozměrových kategorií, tak použití HA bylo významně spojeno se sníženým počtem antralových folikulů. S dlouhodobým užíváním HA se také snižuje objem vaječnicků [50].

Některé studie ukázaly, že ve vybraných skupinách neplodných pacientů včetně PCOS se koncentrace AMH v séru významně nemění. Při podání kombinované injekční antikoncepce, injekční antikoncepce obsahující pouze progestagen, kombinované perorální antikoncepční pilulky nebo intrauterinního systému s LNG nedošlo k žádnému významnému rozdílu v séru AMH mezi měřeními před a po léčbě

ve všech léčených skupinách. Hladina AMH zůstává stále stejná u žen s PCOS i u žen s pravidelným cyklem [50].

Během léčby HA exogenní steroidy inhibují sekreci FSH. FSH tak dosáhne normálních hodnot během krátkého období v intervalu bez hormonů. Bazální tonické gonadotropiny stimulují časný růst folikulů během cyklu. To je v souladu se zjištěním, že indukce multifokálního růstu vyžaduje vyšší dávky exogenních gonadotropinů, když je ovariální stimulace prováděna po krvácení po vysazení orální antikoncepce. Předpokládá se, že plný dopad HA nastane až po 3 měsících užívání. Krátkodobé podávání perorálních kontraceptiv může mít omezený vliv na parametry ovariálních rezerv. Naopak dlouhodobé užívání HA může vést ke snížení počtu antralových folikulů [50].

V alopatické léčbě zůstávají standardní terapie perorálními kontraceptivy, progestiny, antiandrogeny a látkami indukující ovulaci [47].

K léčbě příznaků PCOS se používají perorální antikoncepční pilulky, které způsobují zvýšení hladiny lipoproteinu o vysoké hustotě i zvýšení hladiny triglyceridů. S dlouhodobým užíváním HA také souvisí zvýšené riziko infarktu myokardu nebo mrtvice. Ze studie, ve které byla využita metoda NMR spektroskopie vyplývá, že užívání perorální HA s obsahem 20 mg EE je spojeno se zvýšením hladiny cholesterolu, lipoproteinu o vysoké hustotě v plazmě i lipoproteinu o nízké hustotě v plazmě [49].

Výchozí screeningové laboratorní studie u žen s podezřením na PCOS zahrnují funkční test štítné žlázy (např. TSH, volný thyroxin), hladinu sérového prolaktinu, hladiny celkového a volného testosteronu, volný androgenní index, sérovou hladinu choriového gonadotropinu i hladiny kreatininu [51].

Klomifen citrát je perorálně aktivní syntetická sloučenina s estrogeními vlastnostmi, která se používá jako léčba u žen s PCOS. Předpokládá se, že ovulace nastane u 80 %. Přibližně 20-25 % žen nevykazuje žádnou odpověď na klomifen citrát. Velká souvislost mezi ovulací a rezistencí na inzulin vedla ke spekulacím, že snížení hladiny inzulinu by vedlo ke zlepšení klinického a metabolického profilu ženy s PCOS [51].

3.5 Deprese

Deprese jsou jedním z největších nežádoucích účinků perorální antikoncepce. Může mít vliv na psychosociální zdraví žen a patří mezi hlavní příčiny postižení po celém světě. Je známo, že hormonální změny žen v době plodnosti jsou v některých případech spojeny s premenstruačními syndromy a dalšími faktory, které zvyšují možnost porodní deprese. Některé studie, které zkoumaly vztah mezi perorálními kontraceptivy a depresemi, našly významnou souvislost, zatímco jiné studie prokázaly pozitivní změny v náladě. Tyto protichůdné nálezy byly založeny na metodologických rozdílech a je nutné vzít v úvahu faktory jako je původ deprese, menstruační cyklus, složení perorální antikoncepce při analýze vztahu mezi změnami nálady a perorální antikoncepcí [52].

K dalším rizikovým faktorům zvyšující riziko deprese patří věk, počet těhotenství a porodů, body mass index, nízký příjem, negramotnost, rozsáhlá rodina, premenstruační období a hlavně kouření. Samotná perorální antikoncepce nezvyšuje riziko deprese tolik, jako perorální antikoncepce v kombinaci s kouřením nebo jinými rizikovými faktory [52].

Byla provedena studie, která poměřuje rizika deprese nebo léčby antidepressivy u žen, kterým byla předepsána HA a u žen, které HA nepoužívaly vůbec. Míra deprese je u žen vyšší než u mužů a většina žen užívá určitou formu HA, která může zahrnovat i léčení změn nálad. Je známo, že během menopauzy dochází k nárůstu depresivních symptomů a že u mnoha žen předchází menstruaci emoční labilita. Objevuje se také typ deprese, který je znám jako premenstruální dystrofická porucha [53].

Předchozí studie došly k různým závěrům v souvislosti užívání HA a depresím. Některé studie shledaly HA prospěšnou a jiné ji považovaly za škodlivou na náladu. Toto zjištění bylo interpretováno tak, že naznačuje roli exogenních progestinů při vyvolání deprese [53].

V nové studii jsou zahrnuty kombinované estrogenové a progesteronové přípravky a přípravky, které obsahují pouze progesteron. Šest měsíců po zahájení všech forem HA riziko deprese trvale stoupá. Od 6 měsíců se riziko léčby pomalu snižuje až do 4 let i déle. Bylo zjištěno, že riziko užívání antidepressiva je nejvyšší u dospívajících žen ve srovnání s kontrolní skupinou žen, kterým nebyla předepsána HA. Skutečnost, že riziko diagnózy nebo léčby deprese je nejvyšší u dospívajících, může odrážet aktivní roli pohlavních steroidních hormonů v rozvoji mozku, což

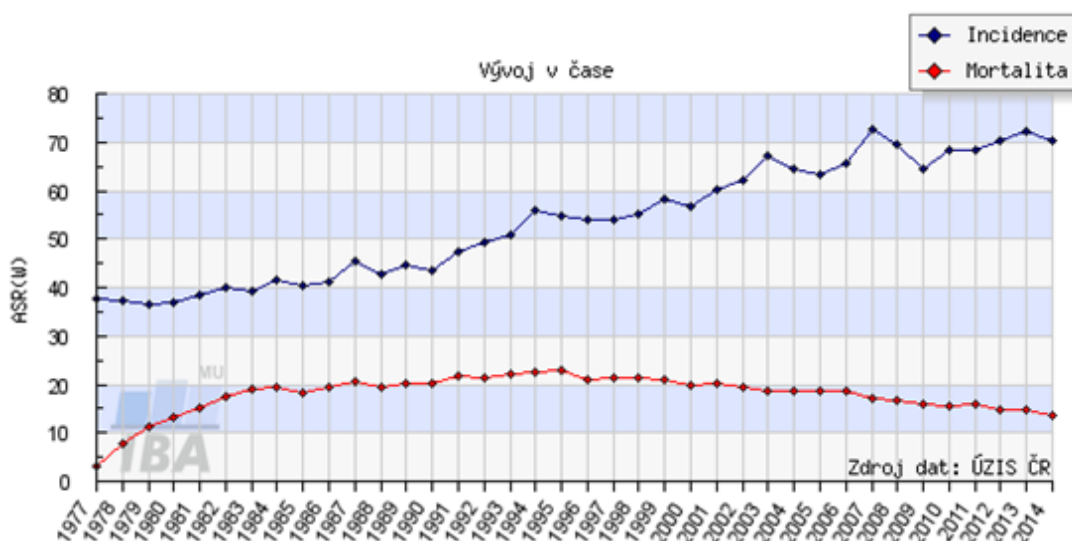
ovlivňuje výsledky pro emoční zpracování, a to vede k symptomům poruchy nálady. Výsledky této studie mají potenciál ovlivnit klinickou péči používáním HA u adolescentů. Na základě této studie bude muset být u dospívajících užívána pouze progesteronová nebo neorální metoda HA vzhledem k výrazně zvýšenému riziku potenciální deprese [53].

Do studie se ovšem nezahrnoval účinek jiných psychických diagnóz, jako jsou poruchy příjmu potravy nebo úzkostné poruchy, které mohou být léčeny také antidepresivy, ale nejsou diagnostikovány jako deprese. Tyto faktory mohou způsobovat nesrovnalosti ve výsledcích studie [53].

Psychiatři zjišťují, zda existuje podtyp deprese, který je obzvláště citlivý na hormonální změny nebo jestli má načasování nálady na HA genetické podložení. Tato studie by měla podporovat pečlivé poradenství při zahájení hormonálních forem kontroly plodnosti [53].

3.6 Karcinom prsu

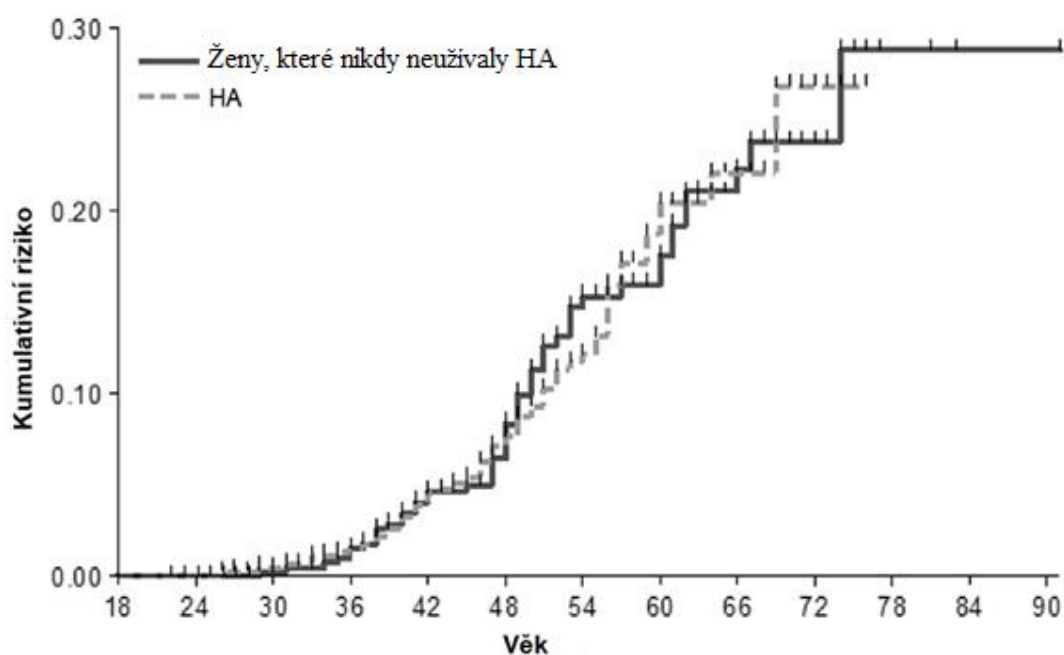
Rakovina prsu (BC) patří mezi nejčastější zhoubné nádorové onemocnění žen ve vyspělých zemích Evropy i Ameriky. Počet postižených nádorovým onemocněním neustále stoupá, ale díky pravidelným vyšetřením a neustále se vyvíjející léčbě se snižuje počet úmrtí (graf 1). Celková míra přežití u žen s rakovinou prsu se zvýšila o 5 let. Příznakem vzniku nádoru je vytvoření bulky nebo zduření na prsu. Mezi rizikové faktory zvyšující pravděpodobnost vzniku nádoru patří kouření, vyšší věk, pohlaví a genetické faktory [54, 55, 56].



Graf 1: Výskyt zhoubných nádorů prsu v ČR [57].

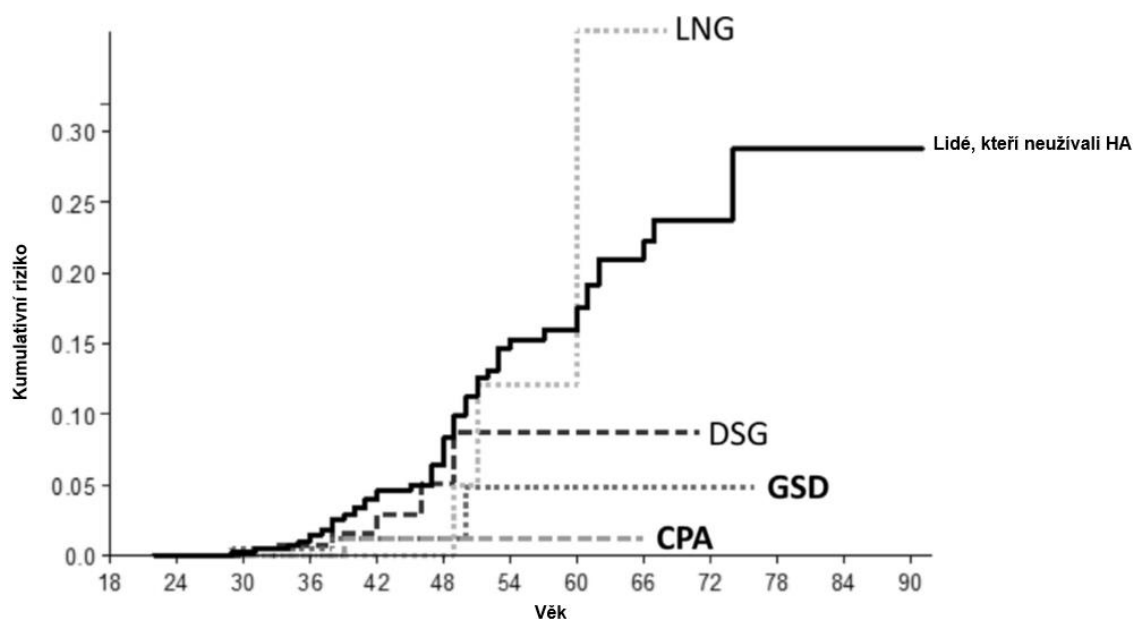
U žen s dokumentovanou genetickou mutací, jako jsou tumor supresorové geny (BRCA1 a BRCA2), dochází ke zvýšenému riziku BC nebo rakoviny vaječníků. Je možné, ale v současné době nepotvrzené, malé zvýšení rizika BC u nosičů mutace BRCA1 a BRCA2, kteří užívají HA. Výrazně kontroverzní je účinek užívání HA u žen s rodinnou anamnézou BC. Zůstává důležitou otázkou, zda ženy s rodinnou anamnézou BC mohou nebo nemohou užívat jednu z nejrozšířenějších a nejúčinnějších antikoncepčních metod. Ale podle Světové zdravotní organizace by použití HA nemělo být omezeno u žen s rodinnou anamnézou BC [54, 58].

Graf 2 znázorňuje pouze mírné zvýšení rizika BC při užívání HA. Kumulativní riziko u lidí, kteří nikdy neužívali HA, je 0,17 a u lidí, kteří HA užívali, je 0,20 [54].



Graf 2: Životní kumulativní riziko rakoviny prsu žen užívajících HA a žen neužívajících HA. Upraveno dle [54].

Jiné studie se zaměřily na vliv hormonů obsažených v HA na BC (graf 3). Nejčastěji užívanými progestiny byly GSD, DSG a cyproteronacetát (CPA). Dávka EE ani různé druhy progestinů neovlivnily riziko BC. Riziko BC mělo tendenci být vyšší, ačkoli rozdíl nebyl statisticky významný, u uživatelů HA obsahující LNG s tendencí ke snížení rizika pozorovanému u uživatelů HA obsahující DSG. Tento pokles vyhovuje uživatelům HA obsahující GSD nebo CPA [54].



Graf 3: Životní kumulativní riziko rakoviny prsu pacientů neužívajících HA a pacientů užívajících HA obsahující DSG, GSD, CPA a LNG. Upraveno dle [54].

U žen, které užívají antikoncepční pilulky, je riziko vzniku nádoru prsu mírně zvýšené. Po deseti letech od ukončení užívání pilulek se riziko vzniku nádoru sníží stejně, jako kdyby žádné pilulky nebyly užívány [55].

Ze studie z roku 2010 vyplývá, že u žen, které užívaly perorální antikoncepci, bylo riziko rakoviny prsu mírně zvýšené. Tyto ženy užívaly zejména třífázovou pilulku, ve které se v průběhu ženského měsíčního cyklu mění ve třech fázích dávka hormonů [59].

Velká studie ve Finsku porovnávající riziko u uživatelů LNG nitroděložního systému pro obecnou finskou populaci zjistila zvýšené riziko vzniku rakovin prsu. Tato studie se však nedala přizpůsobit na jiné rizikové faktory, než je věk. Podobná studie v Izraeli nezjistila zvýšené riziko u uživatelů LNG nitroděložního systému, ale tato studie se také nedala přizpůsobit na žádný jiný rizikový faktor [60].

Studie se značně liší ve schopnosti přizpůsobit se jiným rizikovým faktorům BC. Všechny tyto studie se zabývají HA s obsahem 20 µg EE a shodují se v tom, že užívání HA je spojeno s malým zvýšením rizika BC u současných i nedávných uživatelů. HA používají zejména mladě ženy, u kterých je absolutní riziko BC nízké, a proto je počet dalších případů také nízký [60].

Podle nejnovějších výsledků dochází k relativně malému a dočasnému zvýšení BC během užívání HA. Účinky BC, které jsou popsány v několika studiích, časem

klesají a během dlouhodobého užívání HA se nezjistilo žádné zvýšené riziko celkového nádorového onemocnění [60].

Ve studii z roku 2017, která hodnotila vztahy mezi užíváním HA a rizikem invazivního karcinomu prsu, byly rovněž publikovány různé nálezy. V porovnání s ženami, které nikdy neužívaly HA se relativní riziko BC u všech žen užívajících HA zvýšilo již po ročním užívání. Po přerušení užívání HA bylo riziko BC stále vyšší u žen užívajících HA pět a více let [61].

Bylo také zjištěno, že ženy, které užívaly intrauterinní preparát s progestagenem, měly vyšší riziko BC ve srovnání se ženami, které HA nikdy nepoužily. U žen ve věku do 35 let, které užívají HA, studie prokázala zvýšení počtu případů BC u 10 000 žen ročně [61].

Zvýšené riziko BC u uživatelék kombinované HA zmizelo po přerušení užívání antikoncepce. Toto zjištění může prokázat, že antikoncepce neovlivňuje genezi BC. Proto neexistují důkazy o vztahu mezi užíváním antikoncepce a BC [61].

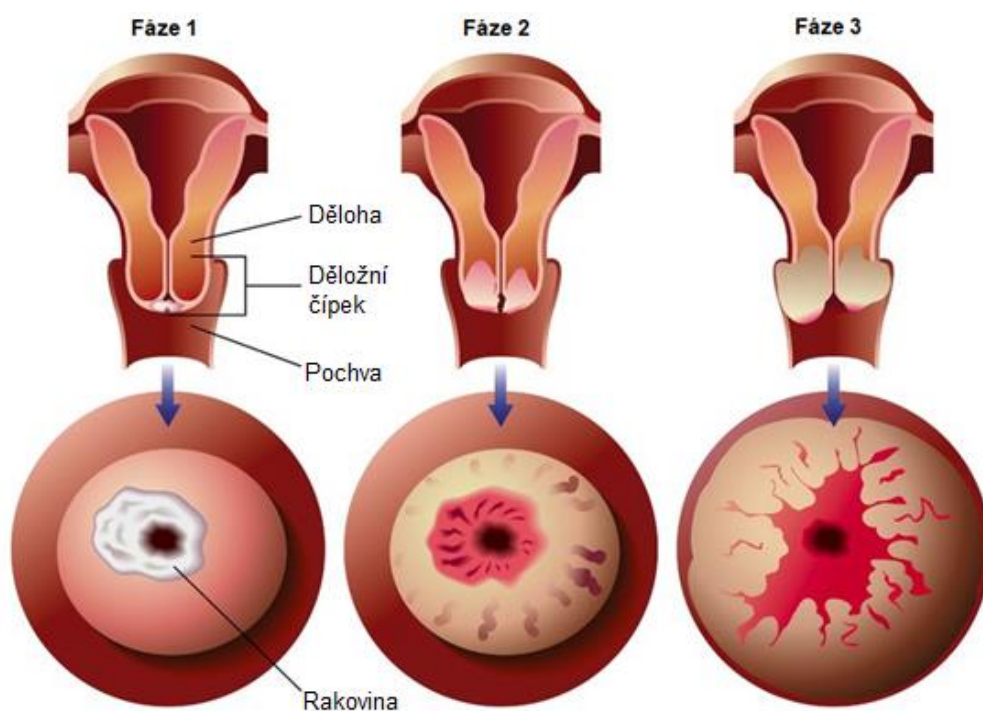
Ženy užívající HA jsou obvykle pod zvýšeným dohledem a stejně jako u uživatelů HT může být úmrtnost specifická vůči nemoci. BC je multifaktoriální onemocnění. Součet rizik je tedy důležitější než zvýšené riziko vyplývající z jakéhokoli jednotlivého faktoru [55].

Lobulární rakovina prsu je druhý nejčastější histopatologický podtyp rakoviny prsu. Zahrnuje až 15 % všech případů. Byly zjištěny předchozí asociace mezi lobulární anamnézou a rodinnou anamnézou rakoviny. Rodinná souvislost lobulárního karcinomu prsu může být způsobena pacienty s mutací BRCA2 nebo výskytem dědičného difúzního karcinomu žaludku. HT je nejběžnější u pacientů s tubulární i lobulární rakovinou prsu [55].

Adjuvantní HT (radiace, HT a chemoterapie) snižuje riziko BC a zvyšuje míru přežití. Jakákoliv odchylka od doporučené adjuvantní terapie (pozdní zahájení léčby, předčasné ukončení) může být spojena se snížením pravděpodobnosti přežití. Informovanost žen o přínosech HT může snížit negativní přesvědčení a zvyšuje iniciaci o HT. Antiestrogenní terapie je využívána jako adjuvantní léčba hormonálních receptorů-pozitivního karcinomu prsu. Tamoxifen snižuje riziko recidivy až o 41 % a úmrtí o 34 % [62].

3.7 Karcinom děložního čípku

Rakovina děložního čípku (obrázek 5) je druhou nejčastější příčinou úmrtí žen na rakovinu. Ročně na světě umře přes 288 000 žen. Je známo, že infekce HPV (lidský papilomavirus) je nezbytnou příčinou rakoviny děložního čípku. Existují i další faktory, které ve spojení s HPV ohrožují riziko progresy z cervikální infekce HPV na rakovinu děložního čípku. Vysoká parita a dlouhodobá HA jsou kofaktory, které mohou modulovat riziko progresy z HPV infekce na cervikální intraepiteliální neoplazii a rakovinu děložního čípku [63].



Obrázek 5: Fáze rakoviny děložního čípku. Upraveno dle [64].

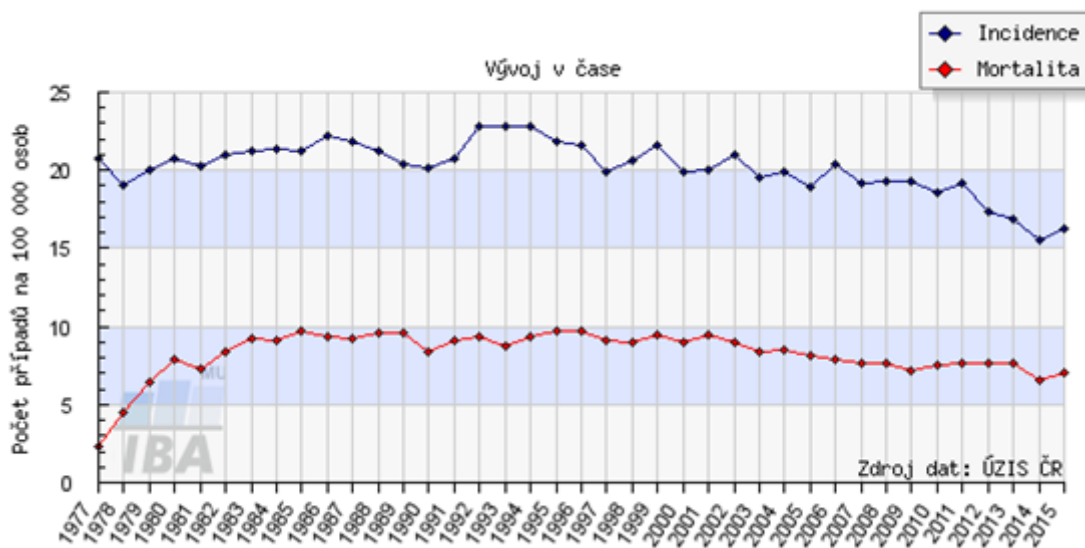
Hormonální změny indukované těhotenstvím (zvýšené hladiny estrogenu a progesteronu) a užívání HA mohou modulovat imunitní odpověď na HPV. Kvůli shodě účinků s užíváním HA můžeme považovat hormonální influenci za jeden z nejslibnějších markerů při hledání HPV kofaktorů [63].

Studie v Kostarice zjistila, že riziko prekancerózních lézí a rakoviny děložního čípku stoupá s rostoucím počtem narozených dětí. Tato studie také zjistila, že užívání orální antikoncepce je spojeno s prekancerózními lézemi a rakovinou děložního čípku převážně u žen s pozitivní HPV infekcí. Jiná studie došla k závěru, že riziko rakoviny děložního čípku je sice zvyšováno orální antikoncepcí a paritou, ale nezvyšuje se injekčním podáním progestagenu [63].

Riziko rakoviny děložního čípku se zvyšuje i v důsledku sexuálního chování žen. Zejména pokud žena má častěji nechráněný pohlavní styk s více partnery. Na zvýšení rizika vzniku karcinomů mají vliv i hormony preparátů na perzistence virů v cervixu ženy. Riziko výskytu karcinomu opět klesá po vysazení HA [65, 66].

Karcinom děložního čípku není závislý na hormonech, proto není kontraindikovaná HT. Asi 80 % rakoviny tvoří rakovina spinocelulárních buněk, které nejsou závislé na hormonech. Pouhých 15 % tvoří adenokarcinomy, které již mohou být spojeny s expozicí estrogenu. Neexistují však žádné důkazy, které by spojovaly HT u lidí s cervikálním adenokarcinomem se zvýšeným rizikem recidivy nebo sníženým přežíváním bez onemocnění [67].

Za vysokou mírou úmrtnosti v důsledku rakoviny děložního čípku je pozdní diagnostika až v pokročilém stádiu onemocnění (graf 4). Pro snížení úmrtnosti je důležitá dobrá informovanost žen o preventivních činnostech, zvyšování počtu zdravotních sester a porodních asistentek ve vzdělávacích činnostech žen, zvyšování účasti specialistů na propagaci a včasnou detekci předrakovinových změn. Důležité je očkování žen proti HPV a pravidelné cytologické vyšetření [68].



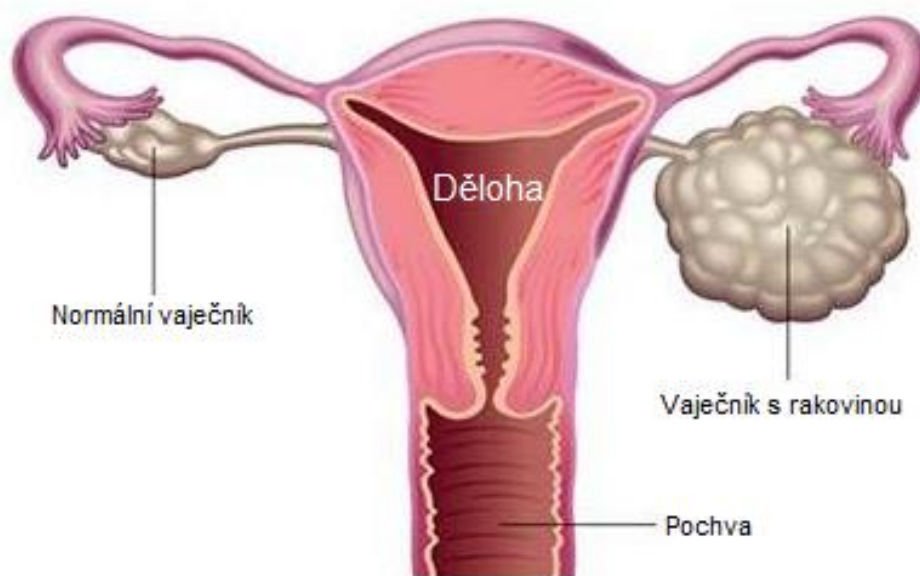
Graf 4: Výskyt zhoubných nádorů děložního čípku v ČR [69].

U žen s anamnézou rakoviny děložního čípku se doporučuje systémová revize a vaginální nebo cervikální cytologie, ale ne zobrazování. Frekvence sledování příznaků závisí na stadiu a adjuvantní terapii. U žen s nižším rizikem je doporučená návštěva každých 6 měsíců v prvních 2 letech a poté každoročně. U vysoce rizikových žen v pokročilém stadiu, během chemoterapie nebo ozařování se doporučují návštěvy 3 měsíce po dobu 2 let následované každých 6 měsíců po dobu dalších 3 let a pak

každoročně. U obou skupin se doporučuje ročně provádět vaginální cytologii. Počítačová tomografie (CT) a pozitron emisní tomografie (PET) jsou doporučeny pouze při podezření na recidivu [67].

3.8 Karcinom vaječníků

Rakovina vaječníků (obrázek 6) je nejmrtelnější rakovina ženských pohlavních orgánů. Při diagnóze má tendenci být metastatická. Riziko rakoviny vaječníků je snižováno perorální antikoncepcí, laktací i těhotenstvím [67].



Obrázek 6: Rakovina vaječniku. Upraveno dle [70].

Užívání perorálních kontraceptiv snižuje riziko vzniku rakoviny vaječníků. Může to být důsledkem potlačení ovulace spojené s tímto použitím. Za každých 5 let bylo riziko rakoviny sníženo asi o 20 % a ochranný účinek byl přítomen ještě po dobu 30 let po ukončení užívání. Některé studie potvrdily snížení rizika až o 40 % [36].

Riziko rakoviny se také snižuje u žen, které užívají perorální kontraceptiva a nesou škodlivou mutaci v genu BRCA1 nebo BRCA2. Vlivem HA dochází ke snížení počtu ovulací, které žena během svého života zažívá. Tím se snižuje expozice přirozeně se vyskytujících ženských hormonů [59].

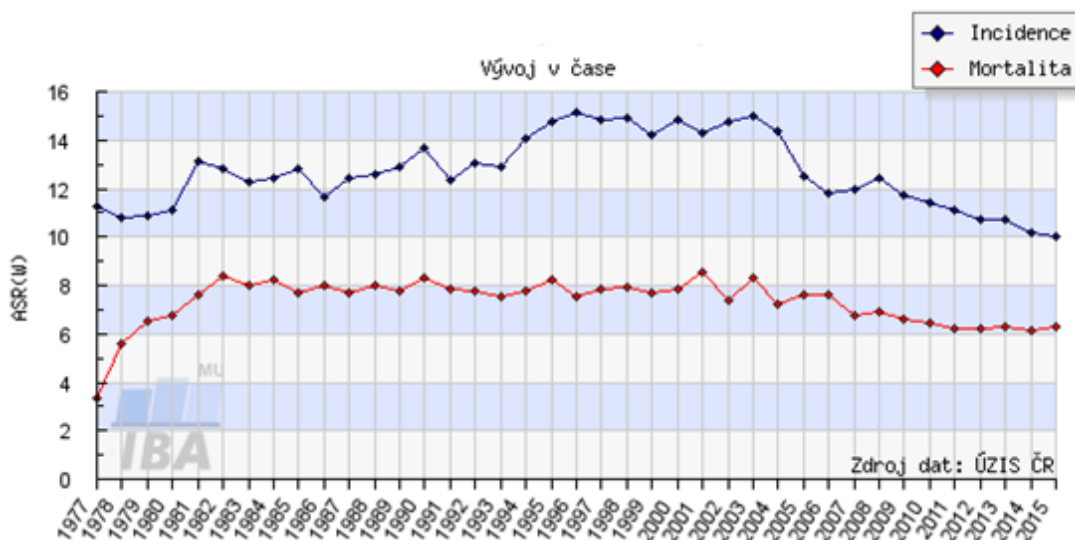
Metastatické nádory vaječníků mají tendenci vznikat z rovnoměrných cyst ve srovnání s primárními epiteliálními nádory vaječníků. Histopatologické nálezy ukazují, že metastatické nádory proliferují jednotněji než primární karcinomy vaječníků [71].

Pro nejvhodnější zvolení léčby, která ovlivňuje prognózu, se musí rozlišit metastatické nádory vaječnicků a primární nádorové onemocnění vaječnicků. Tyto skupiny nádorů je obtížné rozlišit, protože oba ukazují zobrazovací vlastnosti metastatických maligních nádorů. Metastatické nádory vaječnicků a primární nádorové onemocnění vaječnicků je obtížné rozlišitelné pomocí CT, protože oba vykazují smíšené cystické léze. Bilateralita byla hlášena jako specifický rys metastatických nádorů vaječnicků. Další studie ukázaly, že bilateralita je důležitým faktorem při diagnostice metastatických nádorů vaječnicků zobrazováním [71].

Optimální léčba a prognóza metastatických nádorů vaječnicků závisí na původu primárního nádoru. U primárního nádoru vaječnicku je léčba založena na cytoredukční chirurgii a systémové terapii. Makroskopické a mikroskopické znaky metastatických nádorů vaječnicků a primární epitelální buňky jsou velmi podobné, proto nemohou být definitivně klasifikovány bez dalších klinických hodnocení. V některých případech se neprovádí ani histologická předoperační diagnóza, protože existuje nebezpečí šíření primárního karcinomu vaječnicků v počáteční fázi. Léčebné metody a prognózy metastatických nádorů vaječnicků jsou odlišné od primárních epitelálních rakovin vaječnicků. Magnetické rezonanční zobrazování je užitečný nástroj pro vyšetření a popis charakteristických znaků předoperační diagnostiky léze vaječnicků [71].

Nádory zárodečných buněk představují asi 8 % rakoviny vaječnicků. Často se vyskytují u mladých žen v počáteční fázi. Jedná se obvykle o jednostrannou ooporektomii a chemoterapii. Pokud chemoterapie způsobí zbývající vaječník nefunkční, HT je považována za bezpečnou u pacientů, kteří měli nádory zárodečných buněk. Při stanovení nádorů granulózních buněk se však HT nedoporučuje vzhledem k obavám z hormonálně závislé nádorové stimulace a rizika recidivy [67].

Graf 5 ukazuje míru incidence a úmrtnosti v jednotlivých letech v České republice.



Graf 5: Výskyt zhoubných nádorů vaječnicků v ČR. [72].

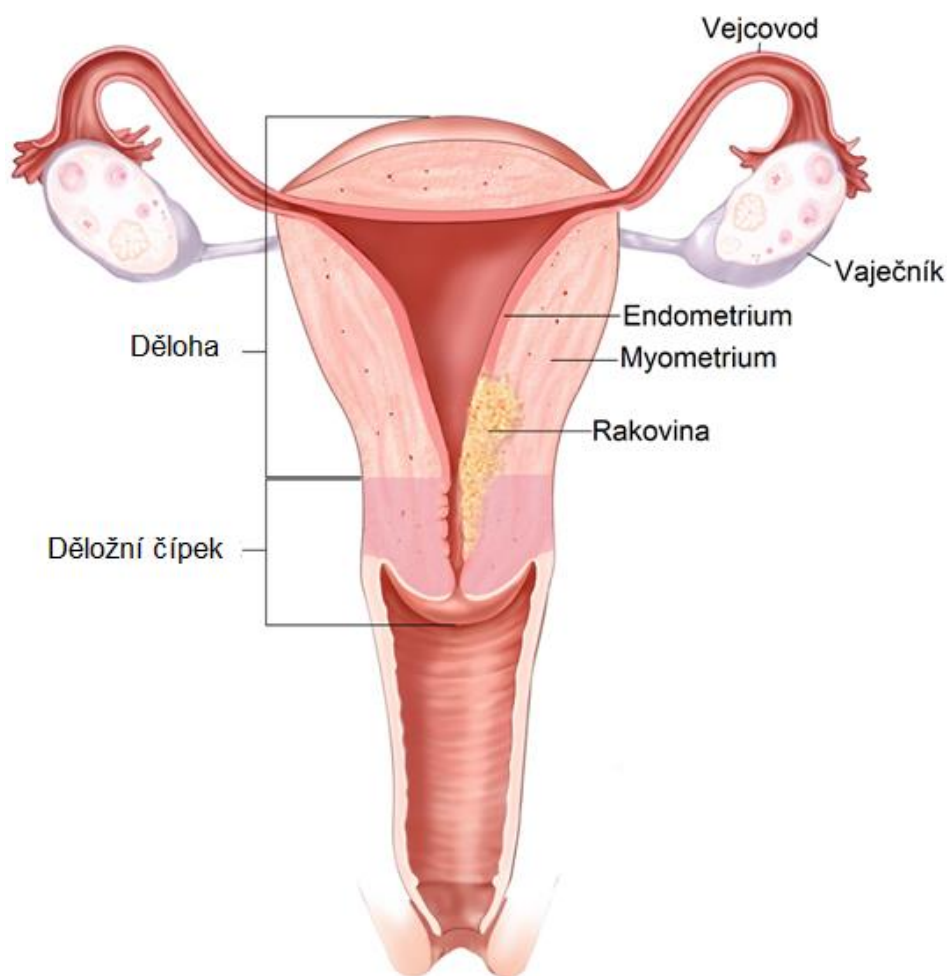
U pacientů se doporučuje systémová revize každé 3 měsíce po dobu prvních dvou let, každých 4 až 6 měsíců po třetí rok, každých 6 měsíců ve čtvrtém a pátém roce a každoročně od pěti let. Přítomnost zvýšeného nádorového markeru v době diagnózy určuje, které markery (alfa fetoprotein, lidský choriový gonadotropin, laktát dehydrogenasa a jiné) budou užitečné pro detekci recidivy. Příslušné sérové markery nádoru jsou indikovány každé 2 až 4 měsíce po dobu prvních dvou let po diagnostice obou typů rakoviny vaječnicků. Po šestiměsíčních intervalech se pokračuje pouze u pacientů se stromálními nádory sex-cord [67].

U karcinomu vaječnicků neexistuje žádná indikace pro vaginální cytologii, pokud byla provedena hysterektomie. Rutinní testování sérového tumor markeru (CA-125) je volitelné. Při podezření na klinickou recidivu se provádí CT a PET. Lidský epididymální protein 4 je sérový biomarker, který byl schválen k monitorování šíření a recidivy onemocnění [67].

3.9 Karcinom endometria

Karcinom endometria je nejčastější invazivní gynekologická malignita ženské pohlavní soustavy (obrázek 7). Toto onemocnění se nejčastěji objevuje u žen během šesté a sedmé dekády života, ale může se vyskytovat i u žen mladších 40 let. Pacienti s endometriálním karcinomem vykazují abnormální krvácení (intermenstruační nebo postmenstruační), které představuje hlavní příznak u 75 až 90 % pacientů. Nález na endocervikální resekcii a sací endometrální biopsii potvrzují diagnózu karcinomu endometria a poskytují histologický typ. Díky brzkým klinickým příznakům je asi

75 % pacientů s rakovinou endometria diagnostikováno v počátečním stadiu onemocnění [73].



Obrázek 7: Druhé stádium rakoviny endometria. Upraveno dle [74].

Mezi rizikové faktory patří obezita, nenahlášená estrogenová substituční léčba, diabetes mellitus a hypertenze. Zvýšenému riziku karcinomu endometria jsou vystaveny i ženy, které se léčí na rakovinu prsu syntetickým antiestrogenem používaným jako chemoterapeutické činidlo. Má estrogenní účinky na endometrium. Pět až patnáct procent pacientů s buněčnými nádory vaječníku, které produkují estrogen, mají synchronní karcinom endometria. Estrogenová stimulace endometria exogenními estrogény podávanými pro léčbu postmenopauzálních symptomů nebo zvýšená hladina endogenních estrogenů představují nejdůležitější etiologický faktor pro vývoj karcinomu endometria [73].

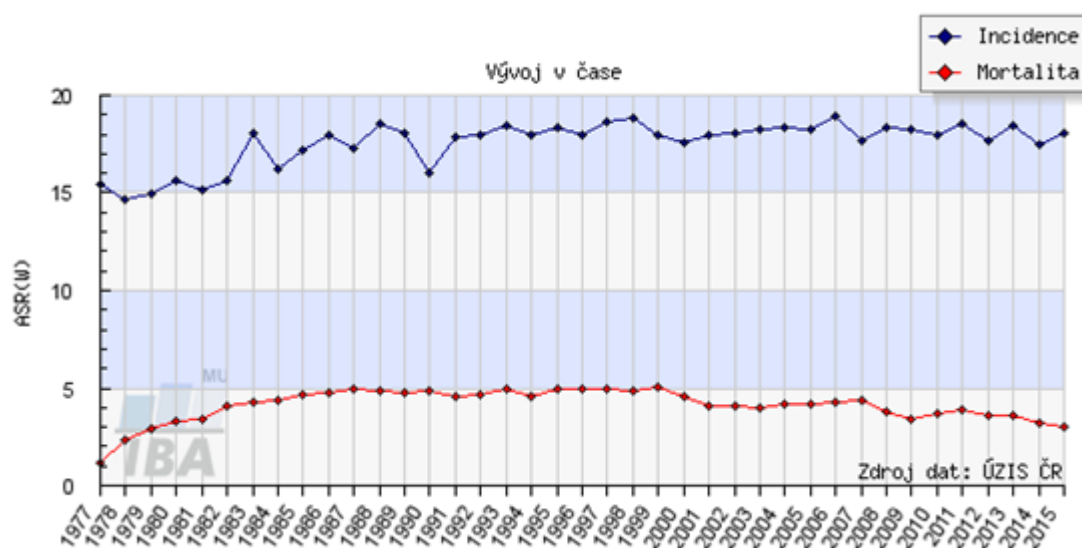
Adenokarcinom je hlavní histologický typ, který tvoří až 90 % nádorů endometria, které se pohybují od dobře diferencovaného karcinomu (stupeň 1) až po anaplastický karcinom (stupeň 3) v závislosti na struktuře nádoru. Mezi méně běžné

histologické typy patří adenoskvamózní karcinom, zřetelný buněčný karcinom a papilární serózní karcinom [73].

Užívání HA snižuje u žen riziko rakoviny endometria. Toto riziko je sníženo asi o 30 % a přetrvává i mnoho let po ukončení užívání HA. Při užívání HA dochází k potlačení proliferace endometriálních buněk [59]. Čím déle žena užívá orální antikoncepci s obsahem estrogenu, tím nižší je riziko rakoviny endometria. Podle studií se po 4 letech užívání HA riziko snížilo o 56 %, po 8 letech o 67 % a po 12 letech až o 72 %. Ochranný účinek trvá až 20 let po ukončení užívání pilulky [36].

Použití měděného nitroděložního tělíska je spojeno také se snížením rizika rakoviny endometria. LNG uvolněný z nitroděložního tělíska byl použit k léčbě endometriální hyperplazie a raného endometriálního karcinomu [36].

Rakovina endometria je obvykle stanovována již v počáteční fázi, proto se úmrtnost snižuje (graf 6) a rizikovým faktorem je životní styl [67].



Graf 6: Výskyt zhoubných nádorů endometria v ČR [75].

Zvýšená expozice estrogenu je rizikovým faktorem endometriálního karcinomu. Studie kombinace HT s použitím estrogenu a progesteronu cyklickým nebo kontinuálním způsobem buď neprokázaly zvýšené riziko nebo byly spojeny se sníženým rizikem rakoviny endometria [67].

U pacientů s nižším rizikem výskytu rakoviny, se doporučuje návštěva lékaře každých 6 měsíců v prvním roce a poté každoročně. Pacienti s pokročilým rizikem karcinomu jsou pozorováni každé 3 měsíce v prvním roce, každých 6 měsíců až do pěti let po diagnóze a poté každoročně. Pacienti s nejvyšším rizikem karcinomu jsou

pozorování každé 3 měsíce po dobu dvou let, každých 6 měsíců po dobu tří let a poté každoročně [67].

Existují údaje o tom, že HT u pacientů, kteří přežili rakovinu endometria v počátečním stadiu, není škodlivá. Některé poukazují na skutečnost, že HT při stanovení pokročilého onemocnění nemusí být bezpečná. Existují obavy týkající se potenciální estrogenové stimulace reziduálních nádorových buněk. Ve studiích chybí i údaje o HT u žen s anamnézou děložních sarkomů [67].

Bylo dokázáno, že magnetická rezonance (MRI) je nejdůležitějším zobrazovacím modelem ve srovnání s endovaginálním ultrazvukem a počítačovou tomografií kvůli jeho vnitřnímu kontrastnímu rozlišení a multiplanární schopnosti. Vzhled neinvazivního karcinomu endometria na MRI je charakterizován normálním nebo zesíleným endometriem s neporušenou spojovací zónou. MRI u endometriálního karcinomu vykazuje lepší výsledky než jiné zobrazovací metody při určení stadia nemoci a plánování léčby [73].

U karcinomu endometria není doporučena vaginální cytologie ani rutinní testování hladiny CA-125. Pokud je podezření na klinickou recidivu, provádí se CT a PET [67].

Závěr

Hormonální antikoncepce je spolehlivá a nejvíce používaná metoda, která umožňuje plánování těhotenství.

Ve své bakalářské práci popisuji možné účinky hormonální antikoncepce na vznik cévních a onkologických chorob. u cévních onemocnění byly studii prokázány negativní účinky hormonů obsažených v antikoncepci. Dochází ke zvýšení rizika výskytu žilní trombózy, plicní embolie a infarktu myokardu.

U onkologických chorob hormonální antikoncepce zvyšuje riziko vzniku rakoviny prsu. Naopak při vzniku nádorů ženských pohlavních orgánů nebyly potvrzeny negativní vlivy hormonální antikoncepce. K léčbě těchto nádorů se používá hormonální terapie.

Každá žena by měla výběr hormonální antikoncepce konzultovat se svým lékařem. Při výběru vhodného druhu antikoncepce by se měly zvážit genetické faktory, rodinná anamnéza, životní styl, aktuální zdravotní stav a požadavky ženy.

Seznam použitých zdrojů:

- [1] ČEPICKÝ, P.: Historie antikoncepce. *Moderní babičtví* [online]. Praha: Levret, 2004, s. 1-3. Dostupné z: <https://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2004-3/?pdf=149>
- [2] QUARINI, C.: History of contraception. *Women's Health Medicine*. 2005. DOI: 10.1383/wohm.2005.2.5.28
- [3] Historie antikoncepce. *Antikoncepce* [online]. Praha: Bayer, 2016. Dostupné z: <https://www.antikoncepce.cz/antikoncepce/historie-antikoncepce>
- [4] Jak se antikoncepce vyvíjela. *Kolonizace* [online]. Brno, 2012. Dostupné z: <http://www.konizace.info/historie-antikoncepce>
- [5] KŘEPELKA, P.: *Hormonální antikoncepce: Zásady bezpečné praxe*. Praha: Mladá fronta, 2013. ISBN 978-80-204-2991-9
- [6] Přehled metod. *Antikoncepce* [online]. Praha: Bayer, 2016. Dostupné z: <https://www.antikoncepce.cz/antikoncepce/prehled-metod/>
- [7] KOVÁŘ, P.: Antikoncepce. *Gynprenatal* [online]. 2015. Dostupné z: <http://www.gynprenatal.cz/antikoncepce/#spolehlivost-antikoncepce>
- [8] KACMAR, J.: New contraception options. *Medicine and Health Rhode Island*. 2003. ISSN 10865462.
- [9] ČEPICKÝ, P.: Nitroděložní antikoncepce. *Úvod do antikoncepce pro lékaře negynekology: IUD – Intrauterine device, IUS – Intrauterine System* [online]. Praha: Levret, 2002, s. 42-55. ISBN 80-903183-0-4.
- [10] Informace o nitroděložní antikoncepci: Hormonální a nehormonální nitroděložní tělíska. *Sdružení soukromých gynekologů ČR* [online]. Brno: NOWONET media, 2012. Dostupné z: https://www.ssg.cz/files/files/informace_pro_pacientky/5-IUD_a_IUS_update.pdf
- [11] Nízkohormonální nitroděložní tělíska s minimální dávkou hormonu pro ženy a dívky od 17 let. *Gynekologická ambulance Náchod* [online]. Náchod: GS Galen, 2018. Dostupné z: <http://www.gynekologienachod.cz/trilete-nitrodelozni-telisko-s-minimalni-davkou-hormonu>
- [12] Hormonální nitroděložní tělíska. *Antikoncepce* [online]. Praha: Bayer, 2016. Dostupné z: <https://www.antikoncepce.cz/nitrodelozni-telisko/hormonalni-nitrodelozni-telisko/>

- [13] GEMZELL-DANIELSSON, K., INKI, P. a HEIKINHEIMO, O.: Safety and efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: recent insights. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2013, s. 235-247. DOI: 10.1586/eog.13.18. ISSN 1747-4108.
- [14] Nitroděložní tělíčko bez hormonu. *Antikoncepce* [online]. Praha: Bayer, 2016. Dostupné z: <https://www.antikoncepce.cz/antikoncepce/dlouhodobaa-antikoncepce/nitrodelozni-telisko-bez-hormonu/>
- [15] PAŘÍZEK, A.: Ženské antikoncepční metody. *Kniha o těhotenství a dítěti: [český průvodce těhotenstvím, porodem, šestinedělím - až do dvou let dítěte]*. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-653-3.
- [16] LACKA, K., ZABRA, R. a ZACHWIEJA, A.: Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition. *Postepy Dermatologii i Alergologii*. 2011, s. 302-307. ISSN 1642395X.
- [17] Hormonální antikoncepce: Jak začít a jakou vybrat?. *Antikoncepce* [online]. Praha: Bayer, 2016. Dostupné z: <https://www.antikoncepce.cz/antikoncepce/hormonalni-antikoncepce/>
- [18] ČEPICKÝ, P., Gestagenní antikoncepce. *Úvod do antikoncepce pro lékaře negynekology*. Praha: Levret, 2002, s. 56-67. ISBN 80-903183-0-4.
- [19] ČEPICKÝ, P. a LÍBALOVÁ, Z.: Gestagenní antikoncepce. Moderní babičtví [online]. Praha: Levret, 2008. ISBN 80-903183-0-4. Dostupné z: <http://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2008-15/?pdf=14>
- [20] Gestagenní hormonální antikoncepce. *Antikoncepce* [online]. Praha. Dostupné z: <https://www.antikoncepce.cz/antikoncepce/gestagenni-hormonalni-antikoncepce/>
- [21] DEMONACO, H. J.: Birth-Control Pills 101. Harvard Health Publications. Boston, 2017.
- [22] TRUSSELL, J., KOENIG, J., ELLERTSON, C., et al.: Preventing Unintended Pregnancy: The Cost-Effectiveness of Three Methods of Emergency Contraception. *American Journal of Public Health*, 1997, s. 932-937. ISSN 0090-0036, 0090-0036.
- [23] ČEPICKÝ, P.: Kombinovaná hormonální antikoncepce (COC). *Úvod do antikoncepce pro lékaře negynekology*. Praha: Levret, 2002, s. 69-98. ISBN 80-903183-0-4.

- [24] KOLIBA, P.: Rizika a přínos hormonální antikoncepce. *Interní medicína pro praxi* [online]. Gynartis, 2007, s. 520-524. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/11/09.pdf>
- [25] APTER, D.: Contraception options: Aspects unique to adolescent and young adult. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2017, s. 115-127. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.010. ISSN 15216934.
- [26] GLASIER, A.: Combined hormonal contraception. *Women's Health Medicine*. 2005, s. 1-6. DOI: 10.1383/wohm.2005.2.5.1. ISSN 17441870.
- [27] FAIT, T.: Combined hormone contraceptive choice experience in Czech Republic. *Open Medicine*. 2011, s. 582-587. DOI: 10.2478/s11536-011-0062-9. ISSN 2391-5463.
- [28] KOVÁŘ, P.: Antikoncepce. Gynprenatal [online]. 2015. Dostupné z: <http://www.gynprenatal.cz/antikoncepce/>
- [29] KAŠŠAI, Z.: Antikoncepční pilulka. MUDr. Kaššai Zbyšek: *Femminile s.r.o.* [online]. Znojmo. Dostupné z: <http://www.kassai-zbysek.cz/antikoncepce-3/antikoncepcni-pilulka/>
- [30] Pilulka. *Antikoncepce* [online]. Praha: Bayer, 2016. Dostupné z: <https://www.antikoncepce.cz/antikoncepce/kratkodoba-antikoncepce/pilulka/>
- [31] KELSEY, S.: Methods of contraception: The nurse's role in providing care and advice. *Nursing Standard*. 2017, s. 52-63. DOI: 10.7748/ns.2017.e11038. ISSN 0029-6570.
- [32] HIRMEROVÁ, J., KARETOVÁ, D., MALÝ, R., a kol.: Akutní žilní trombózy 2014: Současný stav prevence, diagnostiky a léčby. *Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP*. 2014, s. 1-60.
- [33] ADAMOPOULOU, V., VGENOPOULOU, I. a HTZIVEIS, K.: Hormonal Contraception: New Insights on the Risk of Venous Thromboembolism. *International Journal of Caring Sciences*. 2015, s. 843-852. ISSN 17915201.
- [34] Hluboká žilní trombóza. *Spektrum zdraví* [online]. Dostupné z: <http://www.spektrumzdravi.cz/academy/hluboka-zilni-tromboza>
- [35] DRAGOMAN, M. V., TEPPER, N. K., FU, R., et al.: A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. 2018, s. 287-294. DOI: 10.1002/ijgo.12455. ISSN 00207292.

- [36] ALLEN, R. H. a KAUNITZ, A.M.: Contraception in Women Over 40 Years of Age. *Canadian Medical Association. Journal.* 2013, s. 565-573. ISSN 08203946.
- [37] WOŹNIAKOWSKA, E., MILART, P. a WOŹNIAK, S., et al.: New clinical data and guidelines on menopausal hormone therapy since the Women's Health Initiative study: Route of administration and safety profile. *Menopausal Review.* 2013, s. 83-86. DOI: 10.5114/pm.2013.33427. ISSN 1643-8876.
- [38] DELOUGHERY, T. G.: Estrogen and thrombosis: Controversies and common sense. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2011, s. 77-84. DOI: 10.1007/s11154-011-9178-0. ISSN 1389-9155.
- [39] SITRUK-WARE, R.: Hormonal contraception and thrombosis. *Fertility and Sterility.* 2016, s. 1289-1294. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.039. ISSN 00150282.
- [40] Lung Diseases and Conditions – Pulmonary Embolism; Findings in the Area of Pulmonary Embolism Reported from Inje University College of Medicine: Pulmonary embolism in a healthy woman using the oral contraceptives containing desogestrel. *Women's Health Weekly.* Atlanta, 2017. ISSN 10787240.
- [41] LINHART, A., DYTRYCH, V., BĚLOHLÁVEK, J., a kol.: Plicní embolie: Stále akutní problém. *Sanquis* [online]. 2006. Dostupné z: <http://www.sanquis.cz/index2.php?linkID=art266>
- [42] CARSON, J. L., KELLEY, M. A., DUFF, A., et al.: The Clinical Course of Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine.* 1992, s. 1240-1245. ISSN 0028-4793.
- [43] KŘÍŽOVÁ, J.: Plicní embolie. *Ordinace* [online]. 2007. Dostupné z: <http://www.ordinace.cz/clanek/plicni-embolie/>
- [44] Votunews tira dúvidas sobre embolia pulmonar. *Votunews* [online]. 2014. Dostupné z: <http://www.votunews.com.br/?p=53784>
- [45] Little Absolute Risk of Stroke, Heart Attack in Hormonal Contraceptives. *Contraceptive Technology Update.* Atlanta: AHC Media, 2012. ISSN 0274726X.
- [46] THORNE, S., NELSON-PIERCY, C., MACGREGOR, A., et al.: Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care.* 2006, s. 75-81. DOI: 10.1783/147118906776276486. ISSN 14711893.

- [47] DAYANI SIRIWARDENE, S., KARUNATHILAKA, L.P.A., KODITUWAKKU, N., et al.: Clinical efficacy of Ayurveda treatment regimen on Subfertility with poly cystic ovarian syndrome (PCOS). *AYU (An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda)*. 2010. DOI: 10.4103/0974-8520.68203. ISSN 0974-8520.
- [48] Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Mayo Clinic* [online]. 2017. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pcos/symptoms-causes/syc-20353439>
- [49] DOKRAS, A., PLAYFORD, M., KRIS-ETHERTON, P. M., et al.: Impact of hormonal contraception and weight loss on high-density lipoprotein cholesterol efflux and lipoprotein particles in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2017, s. 739-746. DOI: 10.1111/cen.13310. ISBN 0300-0664. ISSN 0300-0664.
- [50] BENTZEN, J.G., FORMAN, J.L., PINBORG, A., et al.: Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reproductive BioMedicine Online*. 2012, s. 612-619. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.09.001. ISSN 14726483.
- [51] ARAIN, F., ARIF, N. and HALEPOTA, H.: Frequency and Outcome of Treatment in Polycystic Ovaries Related Infertility. *Pakistan Journal of Medical Sciences Quarterly*, May, 2015, s. 694-699.
- [52] AKIN, B., EGE, E., AKSÜLLÜ, N., et al.: Combined Oral Contraceptives Use and Relationship with Depressive Symptoms in Turkey. *Sexuality and Disability*. 2010, s. 265-273. DOI: 10.1007/s11195-010-9176-2. ISSN 0146-1044.
- [53] ROSS, R. A. a KAISER, U. B.: The emotional cost of contraception. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017, s. 7-9. DOI: 10.1038/nrendo.2016.194. ISSN 1759-5029.
- [54] GRANDI, G., TOSS, A., CAGNACCI, A., et al.: Combined Hormonal Contraceptive Use and Risk of Breast Cancer in a Population of Women With a Family History. *Clinical Breast Cancer*. 2018, s. 15-24. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.10.016. ISSN 15268209.
- [55] ČOS ČLS JEP. O nádorech prsu. *Pacient a rodina* [online]. Linkos. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-prsu-c50/o-nadorech-prsu/>

- [56] Rizikové faktory. *Rakovina prsu* [online]. Praha. Dostupné z: <http://www.rakovinaprsu.cz/o-rakovine-prsu/rizikove-factory/>
- [57] Zhoubný nádor prsu. *Svod* [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>
- [58] ELLBERG, C. a OLSSON, H.: Breast cancer patients with lobular cancer more commonly have a father than a mother diagnosed with cancer. *BMC Cancer*. 2011, s. 497. DOI: 10.1186/1471-2407-11-497. ISSN 1471-2407.
- [59] Oral Contraceptives and Cancer Risk. *National Cancer Institute* [online]. 2018. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones/oral-contraceptives-fact-sheet>
- [60] WESTHOFF, C. L. a PIKE, M. C.: Hormonal contraception and breast cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.03.032. ISSN 00029378.
- [61] BORGES, J. B. R. a TORRESAN, R. Z.: Breast cancer and hormonal contraception: Should we rethink our concepts? *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2018, s. 201-203. DOI: 10.1590/1806-9282.64.03.201. ISSN 1806-9282.
- [62] NEUGUT, A. I., HILLYER, G. C., KUSHI, A. H., et al.: Non-initiation of adjuvant hormonal therapy in women with hormone receptor-positive breast cancer: The Breast Cancer Quality of Care Study (BQUAL). *Breast Cancer Research and Treatment* [online]. 2012, s. 419-428. DOI: 10.1007/s10549-012-2066-9. ISSN 0167-6806.
- [63] PARAMITA, S., SOEWARTO, S., WIDODO, M. A. A., et al.: High parity and hormonal contraception use as risk factors for cervical cancer in East Kalimantan. *Medical Journal of Indonesia*. 2010, s. 268-272 [cit. 2018-07-01]. DOI: 10.13181/mji.v19i4.414. ISSN 08531773.
- [64] ALLEN, K. Cervical cancer. *Health & Fitness Talk* [online]. Dostupné z: <https://www.healthandfitnesstalk.com/cervical-cancer-2/>
- [65] HALAŠKA, M. J.: Hormonální antikoncepce a nádorová onemocnění. *Postgraduální medicína* [online]. Praha: Mladá fronta, 2009. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/hormonalni-antikoncepce-a-nadorova-onemocneni-422530>

- [66] The contraceptive Pill. *Cancer Research UK* [online]. 2017. Dostupné z: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/hormones-and-cancer/the-contraceptive-pill>
- [67] FAUBION, S. S., MACLAUGHLIN, K. L., LONG, M. E., et al.: Surveillance and Care of the Gynecologic Cancer Survivor. *Journal of Women's Health*. 2015, s. 899-906. DOI: 10.1089/jwh.2014.5127. ISSN 1540-9996.
- [68] SMOLEN, E., DOBROWOLSKA, B. a PILEWSKA-KOZAK, A.: Women's Knowledge about Cervical Carcinoma Risk Factors and their Health Behaviours: Study among Nurses. *Progress in Health Sciences*, 2015. s. 87-92. ISSN 20831617.
- [69] Zhoubný nádor hrdla děložního. *Svod* [online] Dostupné z: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>
- [70] BRAL, P. Ovarian Cancer. Manhattan Women's Health & Wellness [online]. Dostupné z: <https://www.obgynecologistnyc.com/conditions/ovarian-cancer/>
- [71] XU, Y., YANG, J., ZHANG, Z., et al.: MRI for Discriminating Metastatic Ovarian Tumors from Primary Epithelial Ovarian Cancers. *Journal of Ovarian Research*. 2015. ISSN 17572215.
- [72] Zhoubný nádor vaječníku. *Svod* [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>
- [73] MANFREDI, R., GUI, B., MARESCA, G., et al.: Endometrial cancer: magnetic resonance imaging. *Abdominal Imaging*. 2005, s. 626-636. DOI: 10.1007/s00261-004-0298-9. ISSN 0942-8925.
- [74] Great What Is Uterus 60 About Remodel view of spine with What Is Uterus. *Cunninghamforcouncil* [online]. 2012. Dostupné z: <https://www.cunninghamforcouncil.com/what-is-uterus/great-what-is-uterus-60-about-remodel-view-of-spine-with-what-is-uterus/>
- [75] Zhoubný nádor těla děložního. *Svod* [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>