

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Veronika Dostálová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Vliv hormonální antikoncepce na plodnost žen
Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Veronika Dostálová**
Osobní číslo: **C17152**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Vliv hormonální antikoncepce na plodnost žen**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se hormonální antikoncepce a jejího možného vlivu na plodnost u žen.
2. V první části stručně popsat menstruační cyklus a jeho jednotlivé fáze.
3. Druhou část věnovat popisu hormonální antikoncepce od historie, přes princip fungování, jednotlivé druhy a možné nežádoucí účinky.
4. V poslední části věnovat pozornost oblasti dlouhodobého užívání hormonální antikoncepce se zaměřením na možné komplikace vyplývající s dlouhodobého užívání.
5. V závěru popsat fertilizaci a možnosti řešení neplodnosti.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Katarína Svrčková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

Práci s názvem Vliv hormonální antikoncepce na plodnost žen 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., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 12. 6. 2021

Veronika Dostálová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala své vedoucí práce Mgr. Kataríně Svrčkové, Ph.D. za vedení, cenné rady, vstřícnost při konzultacích a vypracování bakalářské práce. Také bych chtěla poděkovat své rodině za trpělivost a podporu.

ANOTACE

Bakalářská práce se týká hormonální antikoncepce a jejího možného vlivu na plodnost žen. V první části je popsán menstruační cyklus a jeho jednotlivé fáze. Druhá část se věnuje popisu hormonální antikoncepce od historie, přes princip fungování, jednotlivé druhy až možné nežádoucí účinky. Ve třetí části je popsáno dlouhodobé užívání hormonální kontracepce se zaměřením na možné komplikace, které vyplývají z dlouhodobého užívání. Poslední část se věnuje popisu fertilizace a možného řešení neplodnosti.

KLÍČOVÁ SLOVA

hormonální antikoncepce, neplodnost, fertilizace

TITLE

Influence of hormonal contraception on fertility of women

ANNOTATION

The bachelor thesis is focused on description of hormonal contraception and its possible influence on woman's fertility. In first part is described menstrual cycle and its individual parts. Second part consists of describing hormonal anticonception from its history, over its basic principle of function, individual types up to the possible side effects. Third part describes long term usage of hormonal contraception with focus on possible complications which follows from long term usage. The last part described fertilization and possible solution of infertility.

KEYWORDS

hormonal contraception, sterility, fertility

OBSAH

ÚVOD.....	12
1. REPRODUKČNÍ SYSTÉM ŽENY.....	13
1.1 Ovariální cyklus.....	13
1.1.1 Folikulární fáze	14
1.1.2 Luteální fáze	14
1.2 Menstruační cyklus.....	14
1.2.1 Proliferační fáze.....	15
1.2.2 Sekreční fáze.....	15
1.2.3 Ischemická fáze.....	15
1.2.4 Menstruační fáze.....	15
2. HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE	17
2.1 Historie hormonální antikoncepce.....	18
2.2 Princip hormonální antikoncepce	19
2.3 Druhy hormonální antikoncepce	19
2.3.1 Kombinovaná hormonální antikoncepce	19
2.3.1.1 Perorální forma.....	19
2.3.1.2 Neorální forma	20
2.3.2 Jednosložková hormonální antikoncepce	21
2.3.2.1 Perorální podání	21
2.3.2.2 Injekční podání.....	21
2.3.2.3 Nitroděložní tělísko	21
2.3.2.4 Implantát	22
2.4 Možné nežádoucí účinky hormonální antikoncepce	22
2.4.1 Snížení libida	24
2.4.2 Tromboembolická nemoc	24
3. MOŽNÉ KOMPLIKACE SOUVISEJÍCÍ S DLOUHODOBÝM UŽÍVÁNÍM HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE	27
3.1 Karcinom prsu	27
3.2 Karcinom děložního čípku	29
3.3 Nádory jater	31
3.4 Další typy nádorů	32
3.5 Komplikace na úrovni trávicího systému	32
3.6 Neplodnost.....	34

4. FERTILIZACE	38
4.1 Řešení neplodnosti.....	38
ZÁVĚR	42
POUŽITÁ LITERATURA	43

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1: Hladiny folitropinu a lutropinu v průběhu menstruačního cyklu.....	13
Obrázek 2: Hladiny estradiolu a progesteronu v průběhu menstruačního cyklu.....	15
Obrázek 3: Zavedený vaginální kroužek	20
Obrázek 4: Nitroděložní tělísko Mirena	22
Obrázek 5: Sraženina v noze	25
Obrázek 6: Karcinom děložního čípku	29

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Pearl index pro vybrané typy antikoncepce.....	17
Tabulka 2: Přehled nejčastěji uváděných vedlejších účinků různých druhů kontracepce.....	24

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AMH	Antimülleriánský hormon
ART	Technologie asistované reprodukce
BMI	Index tělesné hmotnosti
BRCA	Tumor supresorové geny
DMPA	Medroxyprogesteron-acetát
ELISA	Imunologická metoda (z angl. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)
FSH	Folitropin
GDM	Gestační <i>diabetes mellitus</i>
GnRH	Gonadoliberin
HA	Hormonální antikoncepce
HDL	Lipoproteiny s vysokou hustotou (z angl. High Density Lipoproteins)
HIV	Vir lidské imunodeficiency (z angl. Human Immunodeficiency Virus)
HPV	Lidský papilomavirus
IS	Imunitní systém
IUI	Intrauterinní inseminace
IVF	<i>In vitro</i> fertilizace
LDL	Lipoproteiny s nízkou hustotou (z angl. Low Density Lipoproteins)
LH	Lutropin
MTHFR	Methylentetrahydrofolátreduktáza
OHSS	Ovariální hyperstimulační syndrom
PAI-1	Inhibitor aktivátoru plasminogenu
PCOS	Syndrom polycystických vaječníků
SHBG	Pohlavní hormony vázající globulin
TEN	Tromboembolická nemoc

ÚVOD

Hormonální antikoncepce (HA) je ženami hojně používána po celém světě. Její užívání se pojí se spoustou výhod, jako je možnost plánovaného rodičovství, snížení rizika jistých druhů karcinomů nebo regulování menstruačního cyklu při určitých zdravotních obtížích. S kontracepcí je však spojena i spousta možných závažných i méně vážných nežádoucích účinků, kam řadíme mimo jiné snížené libido, tromboembolickou nemoc nebo vyšší riziko některých druhů karcinomů. Za šedesát let vyvíjení tohoto farmaceutického produktu existují protichůdné názory s různými studii na téma zdraví žen, které je ovlivněno užíváním umělých hormonů.

Plodnost je v moderní společnosti velkým tématem. Problémy s početím se v posledních desetiletích zvyšují, a i když jsou potíže jak na straně ženy, tak na straně muže, spekulovalo se o možném negativním vlivu na plodnost způsobenou právě dlouhodobým užíváním kontracepce, která se v současnosti hojně využívá. Koneckonců nebylo by to poprvé, v sedmdesátých letech byl na trh uveden model nitroděložního tělíska Dalkon shield, který na dlouhou dobu negativně ovlivnil názory žen na HA, a zvláště na nitroděložní tělísko. Až 300 000 žen vzneslo obvinění právě na výrobce tohoto typu antikoncepce, která u některých žen způsobila zánětlivé onemocnění pánve, které v některých případech vedlo až k neplodnosti. V současnosti je ale užívání jakékoliv hormonální antikoncepce s ohledem na zdravotní stav ženy relativně bezpečné a žena je s možnými nežádoucími účinky obeznámena.

Otázka vlivu HA na plodnost ženy je stále zkoumána. Studie se ve výsledcích liší, pravděpodobně i kvůli časové náročnosti výzkumu.

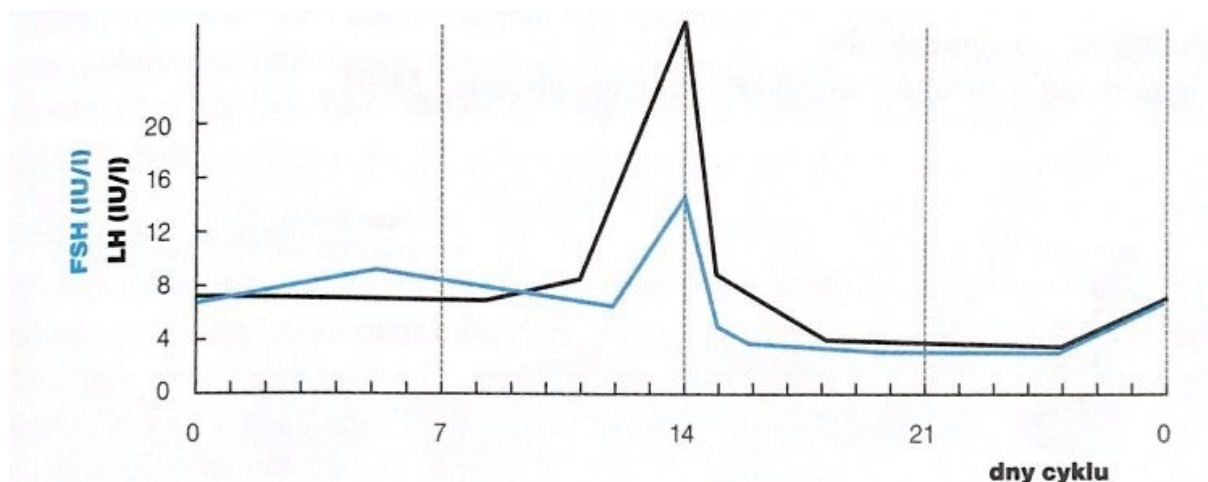
1. REPRODUKČNÍ SYSTÉM ŽENY

Reprodukční systém ženy má cyklický charakter s periodou kolem 28 dní. K cyklům dochází díky hypotalamo-hypofyzárnímu systému, který reaguje na negativní nebo pozitivní zpětnou vazbu hormonu estradiolu a progesteronu. Hormonální souhry se tedy účastní hypothalamus, adenohipofýza, vaječníky a děloha. Dochází k třem cyklickým dějům: hypotalamickému, ovariálnímu a menstruačnímu. Tyto cykly spolu velmi úzce souvisí. [1, 2, 3]

Hypothalamus vytváří gonadoliberin (GnRH), ten se krví transportuje do adenohipofýzy, kde se naváže na membránové receptory buněk, které prostřednictvím G-proteinů a druhých posílů produkují a uvolňují gonadotropní hormony, přesněji folitropin (FSH) a lutropin. (LH). FSH se krví dostává z adenohipofýzy k ovariím, kde zvyšuje mitotickou aktivitu, vývoj folikulů a zvyšuje počet receptorů pro LH, který se z adenohipofýzy uvolňuje o několik dní později. Ve vaječnicích se vlivem gonadotropinů tvoří androgeny, gestageny a estrogeny, což jsou pohlavní hormony ženy. Estrogeny tvoří folikulární buňky, buňky žlutého tělíska tvoří progesteron a obě tyto buňky produkují malé množství androgenů. [3]

1.1 Ovariální cyklus

Události, které zachycují „vývoj“ vajíčka, probíhající v ovariích během menstruačního cyklu před, během a po ovulaci nazýváme jako ovariální cyklus. Tento cyklus se skládá ze dvou fází: folikulární a luteální. Jak se mění hladiny FSH a LH v průběhu cyklu je znázorněno na obrázku č. 1. [4, 5]



Obrázek 1: Hladiny folitropinu a lutropinu v průběhu menstruačního cyklu [5]

1.1.1 Folikulární fáze

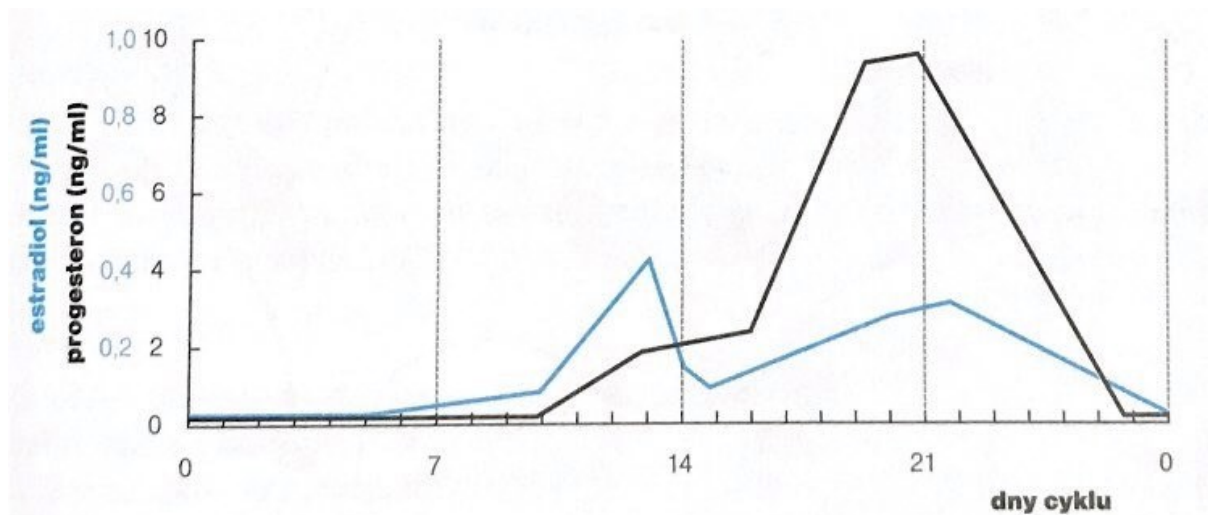
Hladina FSH se začíná zvyšovat dva dny před menstruací. Folitropin stimuluje růst a zrání ovariálního folikulu. Folikuly jsou složeny ze zrajícího vajíčka obklopeného granulózou a thekálními buňkami, které produkují zejména estradiol, ale i jiné estrogeny. Hladina lutropinu je v průběhu folikulární fáze poměrně konstantní. Takových folikulů se v ovariu vyskytuje asi 6-12. Jeden z nich se díky vysoké produkci estrogenu vyvíjí rychleji a stává se z něj Graafův folikul. Během konečné fáze zrání Graafova folikulu dochází k prudkému zvýšení hladiny estrogenů, na což reaguje hypofýza. Vzroste tak hladina folitropinu a způsobí uvolnění vajíčka z ovaria. Tento děj nazýváme ovulace. [3, 4]

1.1.2 Luteální fáze

Tím, že se vajíčko uvolní z folikulu, dochází k prozatímnímu pádu hladiny estrogenu. Také hladiny LH a FSH jsou sníženy. Thekální buňky s granulózou, které obklopovaly Graafův folikul, přijímají tuk, žloutnou a stává se z nich žluté tělísko. *Corpus luteum*, jak žluté tělísko jinak nazýváme, produkuje progesteron a estradiol. Hladiny těchto hormonů tak začnou znovu stoupat. V luteální fázi je hlavní progesteron, který v případě oplodnění připravuje endometrium na přijetí oplodněného vajíčka. Jestliže nedojde k oplodnění, vajíčko zanikne. Hladiny progesteronu a estrogenu klesají, luteální fáze končí a dochází k menstruaci. [4]

1.2 Menstruační cyklus

Během reprodukčního života ženy zajišťuje menstruační cyklus regeneraci endometria vlivem steroidních hormonů progesteronu a estrogenu. První menstruace proběhne zhruba ve dvanácti letech, poslední se dostaví kolem padesátého prvního roku. V těle ženy se tedy s určitými pauzami, jako je těhotenství, odehraje okolo 400 menstruačních cyklů. Menstruační cyklus dělíme na čtyři fáze. Hladiny estradiolu a progesteronu v průběhu cyklu jsou znázorněny na obrázku č. 2. [1, 5, 6]



Obrázek 2: Hladiny estradiolu a progesteronu v průběhu menstruačního cyklu [5]

1.2.1 Proliferační fáze

Proliferační fáze začíná snižující se hladinou estrogenu, která stimuluje hypothalamus k produkci FSH. Folitropin stimuluje vyvíjení Graafova folikulu k produkci estrogenu. Estrogeny zvyšují mitotickou aktivitu buněk děložní sliznice, která se po proběhlé menstruaci obnovuje. Dochází k prodloužení a ztluštění spirálních artérií. Endometrium je asi 3-4 mm tlusté. Proliferační fáze probíhá od 5. do 14. dne cyklu [3, 4]

1.2.2 Sekreční fáze

V sekreční fázi se sliznice připravuje na nidaci. *Corpus luteum* produkuje progesteron a estrogen. Tyto hormony způsobují zahušťování endometria, čímž se prostředí stává prokrvenější a ideální pro oplodněné vajíčko. Arterioly i žlásky endometria se stáčí a buňky sliznice, které obsahují glykoproteiny a lipidy ztrácí obsah vody. Dochází k vylučování sekretu apikálními konci buněk. Pokud nedojde k oplození, žluté tělísko zaniká, a klesá tak hladina estrogenů i progesteronů. Endometrium je 5-6 mm tlusté. Sekreční fáze probíhá od 15. do 28. dne cyklu. [3, 4]

1.2.3 Ischemická fáze

Nízká hladina estrogenů snižuje prokrvení endometria. Dochází ke kontrakci spirálních artérií a následuje menstruace. [3]

1.2.4 Menstruační fáze

Nedostatečné prokrvení buněk vede k jejich nekróze. Odumřelé buňky narušují arterioly, které způsobí krvácení. Nekrotické buňky deskvamují povrchové vrstvy endometria a spolu s přibližně 35 ml krve a 35 ml serózní tekutiny opouští tělo. K vypuzení tohoto obsahu

napomáhá kontrakce dělohy. Díky vysokému obsahu fibrinolyzinu menstruační krev nekoaguluje. Menstruační fáze probíhá 3 až 7 dní, po kterých následuje fáze proliferační. [3]

2. HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

Antikoncepce neboli kontracepce je jakákoliv metoda, která má za cíl zabránění těhotenství, tedy spojení vajíčka a spermie. Funguje na několika možných principech. Například na zabránění tvorby pohlavních buněk muže i ženy, změnění hustoty sekretu v děložním hrdle, zabránění vstupu spermií do děložního hrdla, nebo zajištění neprůchodnosti chámovodů nebo vejcovodů. Antikoncepci můžeme dělit na reverzibilní a ireverzibilní, ženskou a mužskou, nehormonální a hormonální. [7]

Odhaduje se, že nárůst užívání kontracepce za posledních 20 let snížilo celosvětově úmrtnost matek o 40 %. Tak vysokého čísla bylo dosaženo hlavně snížením neplánovaného těhotenství, zvýšeným odstupem mezi jednotlivými těhotenstvími a snižováním vysoce rizikových těhotenství. [8]

Napříč různými státy dochází k velikým rozdílům v užívání antikoncepce. Země, kde se kontracepce využívá nejméně, je Jižní Súdán. Číslo není vysoké, dosahuje pouze 1,7 %. Naopak země s největší procentuální hodnotou užívání je Finsko s 81,6 %. V průmyslových zemích je zastoupení žen ve fertilním věku, které užívají antikoncepci 60 až 75 %. Spolehlivost kontracepce je dána tzv. Pearl indexem, což je počet otěhotnění při používání určité metody 100 ženami po jeden rok. Pearl index určitých typů HA je uveden v tabulce č. 1 s porovnáním neužívání žádného typu kontracepce. [7, 9, 10]

Tabulka 1: Pearl index pro vybrané typy antikoncepce

Metoda	Pearl index	
	Typické použití	Dokonalé použití
Jednosložková perorální HA	2	1
Kombinovaná perorální HA	0,9	0,2
Náplast	0,9	0,3
Vaginální prsten	1,4	0,35
Podkožní implantát	0,05	0,05
Nitroděložní tělísko	0,01	0,01
Injekce	0,01	0,01
Bez antikoncepce	80	-

V mnoha zemích je využívání hormonální antikoncepce velmi rozšířená. Při správném užívání spolehlivě brání neplánovanému otěhotnění. Je třeba si dávat pozor nejen na správné používání, ale i na léky, které by mohly snižovat účinek antikoncepce. Jsou to například léky na snížení krevního tlaku nebo cholesterolu, antimykotika nebo antibiotika. Také rostlinné

produkty jako je třeba třezalka tečkovaná mohou způsobit zhoršení účinku kontracepce. Žena by se tak v období, kdy využívá tyto produkty, měla více chránit a použít i jinou formu antikoncepce než hormonální. [11]

Mezi výhody užívání tohoto druhu antikoncepce patří již zmíněná spolehlivost, zmírnění bolesti při menstruaci, zlepšení kvality pleti nebo také zkrácení a zeslabení menstruačního krvácení. Mezi nevýhody řadíme možné nežádoucí účinky, které budou popsány v kapitole 2. 4. [11]

2.1 Historie hormonální antikoncepce

První rady k zabránění těhotenství byly úsměvné. Žena měla například během pohlavního styku zadržovat dech, kýchat, nebo prudce vydechnout nosem při ejakulaci. Nejstarší metodou je pravděpodobně přerušovaná soulož, která není spolehlivá, ale přesto byla užívaná velmi dlouho. K dosažení potratu byly používány byliny jako Vratič obecný (*Tanacetum vulgare*), nebo Polej obecná (*Mentha pulegium*) ve vysokých koncentracích, které poškozovaly játra a ledviny. Později se využíval výplach dělohy kyselým roztokem po pohlavním styku. [12]

Pokusy o zabránění těhotenství závisely na náboženství, morálním přesvědčení i sociálních nebo ekonomických faktorech. Ve Velké Británii a Spojených státech amerických byly první kliniky zabývající se antikoncepcí založeny na začátku 20. století. V Anglii v roce 1910 používalo antikoncepci pouze 15 % manželských párů. V USA v roce 1982 už kontracepci užívalo téměř 70 % manželských párů. [12]

Ve dvacátých letech dvacátého století bylo zjištěno, že estrogenní extrakty narušují březost savců. Tento objev jako první aplikovali veterináři, kteří estrogen podávali koním a psům. Jediný zdroj hormonů v té době byla živočišná tkáň. Například prasečí vaječníky vážící 5 kg obsahují 30 mg estrogenu. Ve 40. letech objevil americký chemik Dr. Russell Marker rostliny, které obsahují látky podobné hormonům a začal je extrahovat. V 50. letech byly vyvinuty syntetické hormony, progestogeny. První kombinovaná kontracepce obsahující estrogen a progestogen se objevila v Portoriku, v roce 1956. V roce 1960 byla pilulka dostupná v USA, obsahovala až 150 µg estrogenu. Obsah hormonů se později snižoval, začala výroba tabletek obsahujících pouze progestogen a také pilulek obsahujících různé hladiny estrogenu a progestogenu, ty napodobovaly přirozenou menstruaci. Měsíční dávka hormonů některých aktuálně využívaných kontracepcí je menší, než v jedné pilulce vyrobené v 60. letech. [12, 13]

2.2 Princip hormonální antikoncepce

Existuje více forem HA, které se používají odlišným způsobem, ale všechny fungují na stejném principu. Jsou založeny na ovlivňování hladiny ženských pohlavních hormonů. Hormony, které obsahuje antikoncepce, mohou zabraňovat ovulaci, bránit nidaci oplodněného vajíčka nebo způsobí zhoustnutí hlenu v děloze, což ztěžuje pohyb spermií a znesnadní tak splynutí pohlavních buněk. Exogenní estrogenu mají zpětnou vazbu na FSH, dochází tak k zesílení děložní výstelky a také ke znemožnění ovulace. Progestiny potlačují LH i FSH, inhibují rozvoj děložní sliznice a způsobují zahuštění děložního hlenu. [11, 14]

2.3 Druhy hormonální antikoncepce

HA dělíme podle hormonů, které obsahuje na kombinovanou a jednosložkovou. Také ji můžeme dělit podle toho, v jaké formě ji podáváme. Injekcí, perorálně ve formě tablet, vaginálně v podobě kroužku, nebo transdermálně ve formě náplastí. [15]

2.3.1 Kombinovaná hormonální antikoncepce

Kombinovaná HA obsahuje různé kombinace koncentrací progestinu a estrogenu, konkrétněji ethinyl-estradiolu, nebo estradiolu. Aktuálně je ethinyl-estradiol hlavní molekula, která se v kombinované HA používá. Používá se také několik druhů progestinů, které mohou mít estrogenní, antiestrogenní, androgenní, antiandrogenní, nebo antimineralokortikoidní aktivitu. Díky estrogenním a progestogenovým složkám mají více mechanismů účinku. Inhibují ovulaci, zvyšují viskozitu hlenu děložního čípku, nebo potlačují LH. Existují tři typy kombinované HA, které se využívají: perorální kontraceptiva, vaginální kroužek a transdermální náplast. [9, 15, 16]

2.3.1.1 Perorální forma

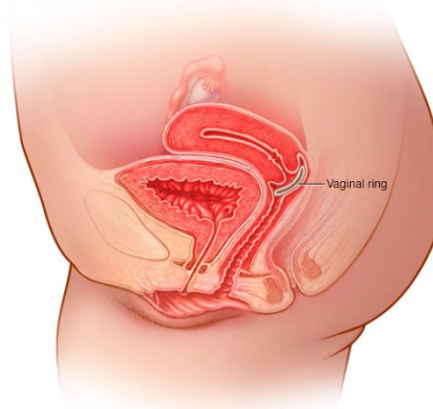
Kombinovaná perorální kontracepce je nejvíce využívanou formou reverzibilní HA v Evropě i Spojených státech amerických. Používá ji více než 100 milionů žen po celém světě a má nejširší geografické rozložení jakékoli antikoncepční metody. Pilulka může být jednofázová, bifázová, nebo trifázová. Jednofázová poskytuje konstantní nízké hladiny obou hormonů, vícefázové poskytují různé hladiny estrogenu a progestinu v průběhu cyklu. Tableta obsahující hormony se bere po dobu tří týdnů, čtvrtý týden obsahuje buď placebo tabletky, nebo pauzu v užívání. Tato pauza umožňuje menstruační krvácení. Koncentrace ethinyl-estradiolu se v tabletkách pohybuje od 10 µg do 50 µg. [14, 16, 17]

2.3.1.2 Neorální forma

Neorální typy podání obsahují menší koncentraci estrogenu. Vaginální kroužek uvolňuje 15 mg ethinyl-estradiolu denně, transdermální náplast poskytuje tělu 35 mg ethinyl-estradiolu za den. [9]

Hormony jsou z náplasti absorbovány pokožkou a vstupují do krevního řečiště. Náplast je přibližně 20 cm² velký čtverec, který se umísťuje na břicho, vnější stranu paže, nebo kdekoli na horní část těla krom prsou. Do těla denně dodává 200 mg norelgestrominu a 35 mg ethinyl-estradiolu. Po aplikaci se hladiny hormonů během prvních 48–72 hodin postupně zvyšují, až dosáhnou konstantní hladiny, kterou si tělo udržuje 21 dní. První tři týdny se náplast vyměňuje jednou za sedm dní, čtvrtý týden se na tělo neaplikuje a nastává menstruační krvácení. Pokud se náplast po týdenní pauze aplikuje třeba o 24 hodin později, prudce se zvyšuje riziko neplánovaného otěhotnění. [11, 16]

Vaginální kroužek je vyroben ze syntetického materiálu. Je ohebný a měkký. Zavádí se na tři týdny hluboko do vagíny. Zavedený vaginální prsten je na obrázku č. 3. Kroužek uvolňuje 15 mg ethinylestradiolu a 120 mg progestinu, konkrétněji etonogestrelu za den. Hladiny hormonů se zvýší okamžitě po vložení prstenu a v průběhu jednadvaceti dní postupně klesají. Následuje sedmidenní pauza, po které se zavede nový kroužek. Hormony, které obsahuje, se do krevního řečiště dostanou absorpcí stěnou pochvy. Vaginální podání umožňuje použití nižších dávek hormonů k dosažení účinnosti HA. Uživatelky vaginálního prstenu mají ve srovnání s užívatelkami perorálních tabletek méně nežádoucích účinků, jako je podrážděnost, nevolnost nebo deprese. Naopak ale trpí více vaginálními infekcemi. [11, 16, 18]



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Obrázek 3: Zavedený vaginální kroužek [18]

2.3.2 Jednosložková hormonální antikoncepce

Jednosložková HA obsahuje pouze jeden druh hormonu a to progesterin. Je méně účinná, a proto i méně využívaná nežli kombinovaná HA. Přesto se používá kvůli vyhnutí se nežádoucím účinkům estrogenu, jako je například trombóza. Je také ideální pro potlačení, nebo zmírnění silné menstruace nebo u pacientů s kontraindikací na estrogen. I tento druh HA má více možností podání, které můžeme rozdělit na implantáty, perorální, injekční a nitroděložní. [14, 15, 17]

2.3.2.1 Perorální podání

Perorální tabletky obsahují konkrétně norethisteron, desogestrel, nebo levonorgestrel. Měla by být užívána každý den přibližně ve stejnou dobu, bez týdenního placebo jako tomu je u kombinované HA. Velmi účinně potlačuje ovulaci. Nevýhodou je nepravidelné krvácení, které se vyskytuje hlavně v prvním roce užívání a s postupem času se snižuje. Mezi další, ne tak závažné nežádoucí účinky řadíme citlivost prsou, akné a určitý dopad na sexuální chování. [9]

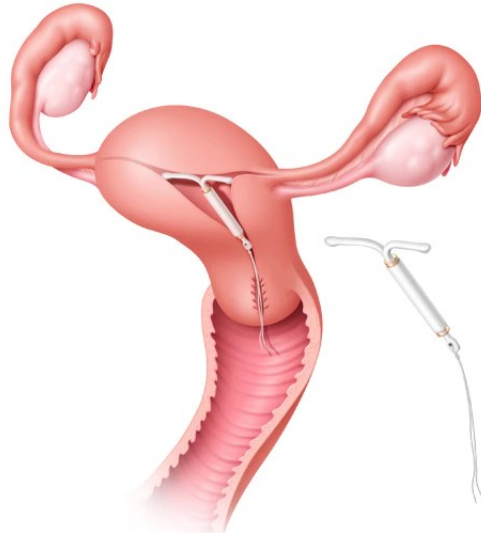
2.3.2.2 Injekční podání

Injekce obsahují medroxyprogesteron-acetát, nebo norethisteron-enantát. Je podávána intramuskulárně a každé tři měsíce je třeba aplikaci injekce opakovat. Proto je některými považována za dlouhodobě působící reverzibilní HA. Způsobuje hlavně inhibici sekrece hypofyzárních gonadotropinů a tím potlačuje ovulaci. Ženy tak vstupují do hypoestrogenního stavu a progesteron je kvůli anovulaci nízký. Injekce také zvyšuje viskozitu děložního hlenu a vyvolává atrofii endometria. Nevýhodou je amenorea a snížení hustoty minerálů v kostech. Z toho důvodu se adolescentům nedoporučuje využívat tuto metodu déle než dva roky. [16, 19]

2.3.2.3 Nitroděložní tělísko

Nitroděložní tělísko je vyrobeno z plastu do tvaru T. Zavádí se lékařem do dělohy, kde uvolňuje hormon levonorgestrel, který je absorbován děložní stěnou. Tím, že tělísko uvolňuje hormon přímo do endometria, snižuje se expozice na organismus. Koncentrace levonorgestrelu v děloze je 1000x vyšší než v plazmě. Tělíska jako například Mirena, Skyla, Kyleena, nebo Liletta kombinují lokálně působící levonorgestrel s antikoncepční vlastností implantovaného nitroděložního zařízení. Nitroděložní tělísko Mirena je znázorněno na obrázku č. 4. Zabraňuje oplodnění tím, že blokuje ovulaci, zahušťuje děložní hlen a ztenčuje endometrium. Jsou k dispozici ve třech různých dávkách: 13,5 mg, 19,5 mg a 52 mg, přičemž

52 mg se používá také na léčbu menstruačních poruch jako je menoragie a dysmenorea. Nitroděložní tělísko je velmi účinná, dlouhodobá forma antikoncepce, která působí 5 let. [9, 11, 14, 20, 21, 22]



Obrázek 4: Nitroděložní tělísko Mirena [21]

K nitroděložnímu tělísku se váže několik mýtů. Například, že žena nemůže užívat tento druh antikoncepce, pokud ještě neporodila dítě. Zavedení může být sice trochu náročnější, ale rozhodně ne nemožné. Mimo to existuje více typů tělísek, které se liší i svou velikostí a zavedení by tak nemělo být problematické. Mnohé ženy také věří, že po zavedení tělíska budou náchylnější na infekce, nebo mít poté problémy s početím. Pravděpodobně je to spojeno s obdobím na počátku sedmdesátých let, kdy užívání nitroděložního tělíska způsobilo významné komplikace právě ve formě infekcí a neplodnosti. Tento typ kontracepce byl stažen z trhu, ale obavy některých žen z těchto závažných nežádoucích účinků přetrvávají. [23]

2.3.2.4 Implantát

Kontracepční implantát se lékařem zavádí na vnitřní stranu paže. Tam účinně působí 3 roky. Jednodílný implantát obsahuje 68 mg etonogestrelu. Způsobuje inhibici ovulace, také zahušťuje děložní hlen a mění endometrium. Ovariální aktivita, která zahrnuje syntézu estradiolu, je zachována. [15, 16]

2.4 Možné nežádoucí účinky hormonální antikoncepce

Jedním z méně závažných, možných nežádoucích účinků hormonální pilulky je zadržování vody v těle a s tím související navýšení tělesné hmotnosti řádově o 1-3 kg.

Progestogenové přípravky mohou navíc zvyšovat chuť k jídlu. I používání nitroděložního tělíška může způsobit mírné nežádoucí účinky. Spadá do nich nepravidelné krvácení, hormonální poruchy a amenorea. Implantáty mohou také způsobit nepravidelné krvácení, což bývá častý důvod přerušování užívání tohoto druhu kontracepce. [24, 25]

Ze závažnějších nežádoucích účinků jsou to deprese a riziko spáchání sebevraždy, které byly do příbalových letáků některých kombinovaných HA zařazeny na začátku roku 2019. Největší riziko těchto problémů se vyskytuje především u adolescentů v prvním roce užívání. Deprese je spojena se značnou zátěží v rozvinutých a rozvojových zemích. Celoživotní prevalence deprese je přibližně dvakrát vyšší u žen než u mužů v různých populacích. Předpokládá se, že estrogen a progesteron hrají roli v příčině depresivních příznaků. Hormony pohlavních steroidů mají vliv na kortikální a subkortikální regiony zapojené do emočního a kognitivního zpracování. Použití kombinované perorální HA u žen, které dříve zažily emocionální nepříznivé účinky jako je například emoční oploštělost, vede ke zhoršení nálady a ke změnám emoční mozkové reaktivity. Ukázalo se, že přidání progesteronu k hormonální terapii vyvolává negativní působení na náladu ženy. Úroveň neuroaktivních metabolitů progesteronu vzrůstají během luteální fáze menstruačního cyklu u plodných žen a některým z nich se zhoršuje nálada. Vnější progestiny, pravděpodobně zvyšují hladiny monoaminoxidázy více než přírodní progesteron, který degraduje koncentrace serotoninu, a tím může potenciálně vytvářet depresi a podrážděnost. Změny v hladině estrogenu, mohou vyvolat depresivní epizody u žen s rizikem deprese. Užívání HA je pozitivně spojeno s následným použitím antidepresiv a diagnózou deprese. Toto zjištění je v souladu s teorií zapojení progesteronu do etiologie deprese, protože progestin dominuje kombinované antikoncepci. Výrobky obsahující pouze progestin, včetně nitroděložního systému levonorgestrelu, znamenaly zvýšené riziko používání antidepresiv a diagnózy deprese, což podporuje zjištění, že ačkoli intrauterinní systém levonorgestrelů funguje primárně lokálně, dodává také levonorgestrel do systémového oběhu. Adolescenti jsou vůči riziku deprese zranitelnější než ženy ve věku 20 až 34 let. [24, 26]

Může také dojít ke zvýšenému riziku karcinomu děložního čípku a mírně zvýšenému riziku karcinomu prsu, naopak riziko rakoviny tlustého střeva, vaječnicků a endometria se výrazně snižuje. [23]

Dále jsou často uváděny poruchy nálady, bolesti hlavy, prsou a nepravidelné krvácení. V Polsku byl v roce 2019 proveden výzkum, kde se mimo jiné u 3356 žen zjišťovaly

nežádoucí účinky více druhů kontracepce. Nejčastějším vedlejším účinkem bylo snížení libida, nejméně hlášené příznaky byly nevolnost a zvracení. Nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 2. [27]

Tabulka 2: Přehled nejčastěji uváděných vedlejších účinků různých druhů kontracepce

Počet žen užívající tuto kontracepci	Vedlejší nežádoucí účinky	Snížené libido		Zvýšení hmotnosti		Změny nálad	
	Projev vedlejších účinků	Ano	Ne	Ano	Ne	Ano	Ne
2856	Kombinovaná perorální	36 %	64 %	24 %	76 %	24 %	76 %
263	Vaginální kroužek	39 %	61 %	17 %	83 %	13 %	87 %
202	Transdermální náplast	36 %	64 %	25 %	75 %	14 %	86 %
163	Jednosložková perorální	34 %	66 %	21 %	79 %	17 %	83 %
142	Nitroděložní tělísko	16 %	84 %	7 %	93 %	8 %	92 %

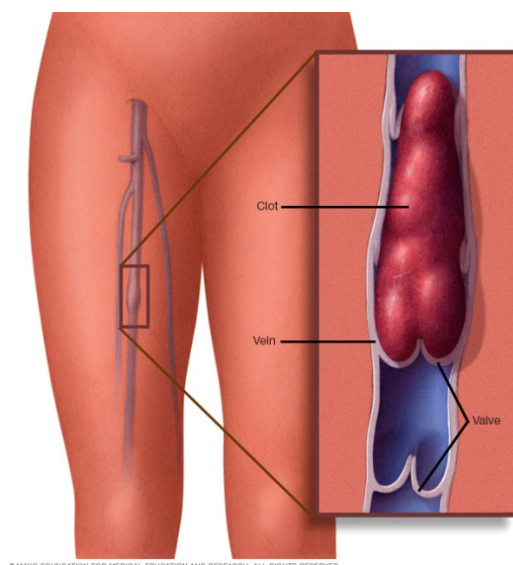
2.4.1 Snížení libida

Systémové progestiny mohou být spojeny se ztrátou sexuální touhy v důsledku potlačení funkce vaječnicků a endogenní produkce estrogenu. HA snižuje hladinu cirkulujícího androgenu, hladinu estradiolu v séru i progesteronu v těle. Právě snížená hladina androgenu je při užívání kombinované HA spojena s negativními účinky na sexuální život ženy. Ty nastávají dvěma různými mechanismy. První: perorální kombinovaná HA zvyšuje globulin vázající pohlavní hormony (SHBG) a snižuje volný testosteron. Druhý mechanismus spočívá v potlačení produkce androgenu. Všechny HA mají antiandrogenní účinky, náplast a vaginální prsten větší než pilulka. Snížení libida u žen úzce souvisí také s klesající hladinou estrogenu. [16]

2.4.2 Tromboembolická nemoc

Perorální kombinovaná HA je spojena se zvýšeným rizikem tromboembolické nemoci (TEN). Ta je způsobena zvýšenými hladinami koagulačních faktorů II, VII, VIII a X a sníženou hladinou antitrombinu a proteinu S. Právě zvýšení hladiny faktoru VIII a snížení hladiny proteinu S vede k rezistenci na protein C, který má antikoagulační účinky. Určité genetické polymorfismy také přispívají k riziku trombózy. Nejčastějším genetickým rizikovým trombotickým faktorem v Evropě je mutace faktoru V – tzv. Leidenská mutace. Tromboembolická nemoc zahrnující plicní embolii a hlubokou žilní trombózu je vzácná komplikace s ročním výskytem 7-12 událostí na 10 000 žen. Riziko TEN se liší v závislosti na dávce estrogenu a typech progesteronu. [28, 29]

Hluboká žilní trombóza se objeví, když se krevní sraženina vytvoří v jedné, nebo ve více hlubokých žilách v těle, nejčastěji v nohou. Může způsobit bolest nohou nebo otok, ale také se nemusí projevit žádnými příznaky. Ilustrace sraženiny v dolní končetině je na obrázku č. 5. [30]



Obrázek 5: Sraženina v noze [30]

Hluboká žilní trombóza může být velmi závažná, protože se trombus v žilách může uvolnit, cestovat krevním řečištěm a ukládat se do plic, což blokuje průtok krve a způsobí plicní embolii. K projevu trombózy může přispět, když se pacient dlouho nehýbe, například když je po operaci upoután na lůžko. Mezi další rizikové faktory patří těhotenství, kouření, srdeční selhání, zánětlivé onemocnění střev, věk ženy nad 60 let, poranění žil, výskyt trombózy v rodině a užívání HA. Do rizikové skupiny se řadí také obézní ženy s indexem tělesné hmotnosti (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$. Je u nich větší pravděpodobnost TEN, než u neobézních žen. Celkově se lékaři dříve obávali nežádoucích účinků u obézních žen při používání perorální HA, kvůli jejímu nepříznivému vlivu na kardiovaskulární a metabolický systém. Dopad obezity na lidské zdraví je mnohdy velký. Kardiovaskulární, endokrinní, muskuloskeletální a plicní choroby se častěji vyskytují u obézních. V současnosti jsou dostupná kontraceptiva relativně bezpečná bez ohledu na váhu ženy. [30, 31, 32]

Pokud se v rodinné anamnéze vyskytuje trombóza, měl by být u potenciální uživatelky kontracepce proveden screening trombofilii. Vyšetřují se mutace methylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR), inhibitoru tkáňového aktivátoru plasminogenu (PAI-1), protrombinu a Leidenské mutace. Pokud žena vykazuje rizikové faktory, měly by jí být doporučeny přípravky, které neobsahují estrogen, např. pilulka obsahující jen

progestogen. Gestageny se liší svým účinkem na trombózu, desogestrel, gestoden a drospirenon jsou oproti levonorgestrelu spojeny s vyšším rizikem trombózy. [24]

3. MOŽNÉ KOMPLIKACE SOUVISEJÍCÍ S DLOUHODOBÝM UŽÍVÁNÍM HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

3.1 Karcinom prsu

Karcinom se tvoří v buňkách prsu. Může se vyskytovat u žen i mužů, ale u žen je mnohem častější. Mezi příznaky řadíme hrudky nebo zahuštění prsní tkáně, která se liší od okolní, změny velikosti, tvaru nebo vzhled prsu, vpáčená bradavka, zčervenání nebo propadnutí kůže na prsou. K rakovině dochází, když některé prsní buňky začnou abnormálně růst. Buňky se dělí rychleji než zdravé buňky, hromadí se a vytvářejí hrudku nebo tuhou hmotu. Buňky mohou metastázovat do lymfatických uzlin nebo do jiných částí těla. Rakovina prsu nejčastěji začíná v buňkách v mléčných vývodech jako invazivní duktální karcinom. Může také začít v glandulární tkáni jako invazivní lobulární karcinom nebo v jiných buňkách nebo tkáních v prsu. [33]

Karcinom prsu je nejčastější druh rakoviny u žen na celém světě. HA je spojována se zvýšeným rizikem karcinomu prsu. Zvláště pokud je užívána dlouhodobě. Riziko rakoviny prsu při užívání jakékoli HA je 1,2. Po roce užívání se riziko zvyšuje na 1,38 a při užívání nad 10 let se riziko zvýšilo na 1,46. Zdá se, že jestliže byla HA užívána déle než pět let, riziko se vyskytuje i pět let po vysazení. Není jasné, jestli se dá tohle tvrzení brát jako pravdivé, protože se při analýzách mohly vyskytovat další faktory, které zvyšují riziko karcinomu prsu. Mezi hlavní rizikové faktory, které zvyšují riziko karcinomu prsu, jsou výskyt nádoru v rodinné anamnéze, zvýšená hustota prsní tkáně a dřívější diagnostika atypické hyperplazie. Působením endogenních a exogenních hormonů se dvakrát zvyšuje riziko karcinomu. Mezi další rizikové faktory jsou například: míra konzumace alkoholu, délka kojení, věk při první menstruaci nebo fyzická aktivita ženy. [20, 34, 35]

Zda je používání tělíska z onkologického hlediska bezpečné, nebo rizikové, se s jistotou říct nedá. V Brazílii se sbírala data o souvislosti rakoviny prsu a užívání nitroděložního tělíska uvolňujícího 52 mg levonorgestrelu od roku 1999 do 2019. Ze studie byly vyloučeny ženy vystavené vysokému riziku, jako jsou známé mutace, nebo s výskytem tohoto nádoru v rodinné anamnéze. Výsledky potvrdily zvýšené riziko, které se zvětšuje s rostoucím věkem uživatelů, zejména starších 50 let. Pouze ve dvou z pěti vybraných studií bylo zjištěno zvýšené riziko u žen pod 50 let. Riziko se zvýšilo také u uživatelů, které používaly nitroděložní tělísko déle, než 10 let. Při předepisování tohoto druhu HA pro dlouhodobé užívání by se mělo brát ohled zvláště na další rizikové faktory karcinomu prsu jako je obezita,

vyšší věk, nebo výskyt tohoto druhu rakoviny v rodinné anamnéze. Tato studie tedy prokázala určitou souvislost a onkologické riziko. [20]

Experimentální údaje naznačují, že estrogény hrají roli ve vývoji a růstu karcinomu prsu. U hlodavců estrogény podporují rozvoj karcinomu mléčné žlázy a mají nepřímý proliferativní účinek na buňky karcinomu prsu. U progesteronu je to složitější, účinky byly proliferativní i antiproliferativní, pravděpodobně v závislosti na fenotypu buňky, druhu a mikroprostředí. Údaje naznačují, že by mohly mít proliferativní aktivitu na bazálních prsních buňkách, myoepiteliálních a progenitorových buňkách. Progestiny jsou schopny vázat určité steroidní receptory a progesteron je převeden na metabolity s různými vlastnostmi. Těhotenství v brzkém věku podporuje diferenciaci prsní tkáně, která může chránit před potenciálně karcinogenními látkami. HA může působit odlišně v závislosti na věku ženy, která ji užívá a na stav prsní tkáně. [34]

Ve studii z roku 2002 bylo zjištěno, že více než 2500 žen, které začaly s užíváním perorální HA před dosažením dvaceti let, nebyl pozorován žádný nárůst rizika karcinomu. U žen ve věku 45-64 let, které někdy v minulosti užívaly HA, došlo k mírnému snížení rizika karcinomu prsu. Riziko se zvyšuje také u žen, které užívají HA kvůli léčbě například poruch menstruace, nebo endometrióze kvůli tomu, že právě svým zdravotním problémem nesou jiné rizikové faktory pro tento druh karcinomu. U žen užívajících perorální HA déle, než pět let se zjistilo zvýšené riziko karcinomu. Zvýšení rizika je spojováno spíše s dávkou estrogenu než progestinu. [34]

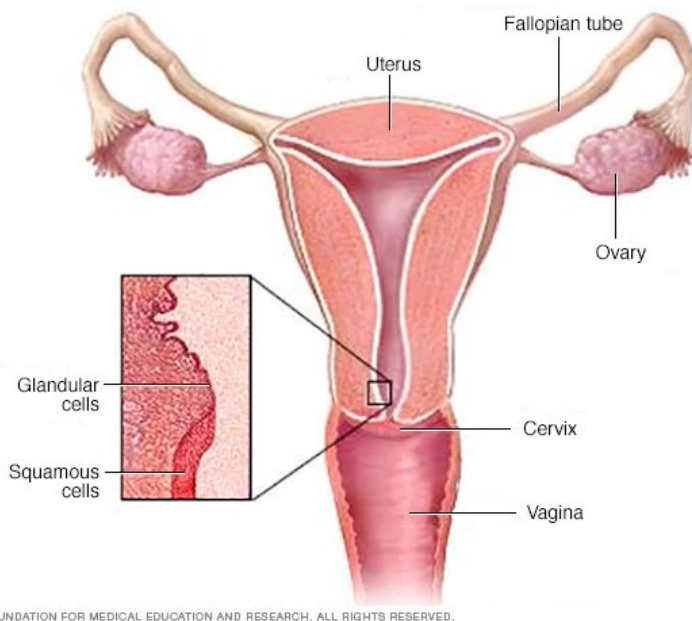
Co se týká dopadu užívání HA na histologické typy karcinomu, tak mezi lobulárním a duktálním podtypem nebyl v tomto směru žádný velký rozdíl. Neprokázano se ani zvýšení rizika u karcinomu, který svým růstem reaguje na estrogen. [34]

Výzkum ztěžují i takzvané matoucí faktory. Například fibroadenom který je nejčastější benigní nádor prsu riziko nezvyšuje, ale fibrocystická nemoc už je se zvýšeným rizikem spojována. Uvádí se, že užíváním perorální HA výrazně snižuje incidenci benigního nádoru prsu. Tento ochranný účinek se pravděpodobně netýká nezhoubného onemocnění prsu s atypickou hyperplazií, naopak se zde riziko zvyšuje. Pozorování je v souladu se skutečností, že progestin může působit jako mitogenní činidlo pro transformované buňky, ale zároveň i jako antiproliferativní činidlo pro normální, nebo netransformované buňky. Dalším matoucím faktorem je výskyt karcinomu prsu v rodinné anamnéze. Je prokázáno, že s výskytem tohoto karcinomu je riziko vyšší, otázkou zůstává, zdali se riziko užíváním

perorální HA ještě zvyšuje. Studie často vykazují protichůdné výsledky pravděpodobně kvůli nedostatku statistik, odlišných definic rodinné historie, nebo různých populací. Dalším faktorem jsou mutace tumor supresorových genů (BRCA), které představují významné riziko pro rakovinu prsu a vaječníků. BRCA 1 i 2 poskytují instrukce pro syntézu proteinu, který působí jako supresor nádoru. Proteiny potlačující nádor pomáhají zabránit buňkám v nekontrolovatelném růstu a dělení. Podílí se i na opravě poškozené DNA a mají tedy vliv na udržení stability genetické informace buňky. Je pravděpodobné, že protein BRCA 1 také reguluje aktivitu jiných genů a hraje velkou roli v embryonálním vývoji. Protein BRCA 2 pravděpodobně reguluje dělení buněk, konkrétně cytokinězu. Pro ženu ve věku 80 let, která je nositelkou mutace BRCA 1, existuje až 72% riziko pro rakovinu prsu a 44% riziko pro rakovinu vaječníků. Pro nositelku mutace BRCA 2 se riziko pro rakovinu prsu zvyšuje až na 69 % a pro rakovinu vaječníků na 17 %. [34, 36, 37, 38]

3.2 Karcinom děložního čípku

Karcinom se vyskytuje ve spodní části dělohy známé jako děložní čípek, který spojuje dělohu s vaginou. Ilustrace karcinomu děložního čípku je na obrázku 8. [39, 40]



Obrázek 6: Karcinom děložního čípku [40]

Nejběžnějšími typy jsou spinocelulární karcinom, vyskytující se ve spinocelulárních buňkách, které lemuji vnější část děložního čípku a adenokarcinom, vyvíjející se v glandulárních buňkách děložního hrdla. Většina žen s rakovinou děložního čípku v raných stádiích nezaznamená žádné příznaky. S postupem onemocnění se může projevit

vaginální krvácení po pohlavním styku, které může zapáchat, bolest pánevní nebo dolní části zad. [39]

Rakovina děložního čípku je třetí nejčastější příčina úmrtí žen po celém světě. Úmrtnost se odhaduje na 15 z 100000 žen. V rozvojových zemích jako je Indonésie, je úmrtnost na tento druh karcinomu vyšší, dosahuje až 80 %. Rakovina děložního čípku je nemoc s relativně dlouhým vývojem. Od prekancerózní fáze může trvat 10 až 20 let, než dojde k invazivní rakovině. Studie provedená v roce 2017 ukázala, že u 821 diagnostikovaných žen s rakovinou děložního čípku 497 (60,5 %) zemřelo během sledování. Šance pacientky s rakovinou děložního čípku přežít rok po stanovení diagnózy je 62 %, tři roky po stanovení diagnózy 29 % a pět let 30 %. [41]

Hlavní příčina je infekce lidským papilomavirem (HPV). Faktory, které zvyšují riziko HPV, jsou kouření, rizikové sexuální chování, které je spojeno s možnou nákazou pohlavně přenosných nemocí jako nakažení bakterií *Chlamydia trachomatis*, viru *herpes simplex*, vysoká parita, nebo právě užívání HA. Kouření zvyšuje riziko rakoviny děložního čípku až čtrnáctkrát. Užívání cigaret může blokovat aktivitu glutathion *S*-transferáz a detoxikovat aktivované formy karcinogenu v epitelialním nádoru buněk. Také byla prokázána korelace mezi kouřením a poklesem počtu Langerhansových buněk a pomocných T buněk ve spinocelulárním epitelialním transformačním pásmu děložního čípku. Žena, která porodí pět nebo více dětí, je k tomuto typu nádoru až třikrát náchylnější než žena, která neporodí žádné dítě. Ženy, které měly infekci HPV a které používají HA více než pět let, mají až trojnásobně zvýšené riziko rakoviny děložního čípku. Estrogeny a progestiny mohou zvýšit expresi určitých genů HPV a stimulovat buňky proliferace v lidském děložním čípku prostřednictvím hormonálně odpovědných prvků ve virovém genomu. Ženy užívající HA mají větší pravděpodobnost, že budou vystaveni HPV než ženy užívající bariérovou antikoncepci. Riziko klesá až 10 let po ukončení užívání HA. Dlouhodobé uživatelky by kvůli prevenci měly podstupovat screening. Od roku 2007 je také možnost nechat se očkovat proti infekci HPV. Strach z této nemoci by neměl být důvodem pro nepoužívání perorální HA. Rizikové faktory ovlivňují jak projevy nemoci, tak i její klinický průběh. [34, 42]

Dlouhodobé používání HA může narušit rovnováhu estrogenu v těle ženy a vést k abnormálním změnám buněk. Estrogen je pravděpodobně jedním z faktorů, který může ovlivnit replikaci HPV. HA může způsobit hypersekreci a množení endocervikálních žláz. Jejich užívání způsobuje metaplázií, epitelialní dysplázií a ovlivňuje tak sliznici endocervixu.

Tím, že HA zvyšuje viskozitu hlenu v děložním čípku, se zvyšuje riziko nádoru v tomto místě. Viskózní hlen má sklon podporovat přítomnost karcinogenních látek přenášených do děložního čípku při pohlavním styku, včetně viru HPV, což je primární příčina rakoviny děložního čípku. [41]

Uživatelkám kombinované perorální HA klesají hladiny imunoglobulinů IgG a IgA během týdenní pauzy v užívání, což poskytuje příznivé prostředí pro výskyt lézí HPV. U žen, které užívají vyšší dávky estrogenu je větší pravděpodobnost, že se vyvinou léze vyvolané HPV. [43]

Celosvětová prevalence HPV infekce u žen bez abnormalit děložního čípku je 11-12 %, nejvyšší čísla jsou v subsaharské Africe, a to 24 %. Vrchol prevalence je ve věkovém rozmezí 18-24 let a prevalence se zvyšuje od věku 65 let. Estrogeny a progestageny interagují s hormonálními receptory, hlavně progesteronovými, v cervikální tkáni. Také se předpokládá, že pohlavní steroidní hormony zvyšují expresi HPV-16 E6 a E7 onkogenů a zvyšující schopnost virové DNA transformovat buňky. [44]

3.3 Nádory jater

Benigní nádory jater, včetně fokální nodulární hyperplázie, jaterního hemangiomu a hepatocelulárního adenomu se častěji projevují u žen než u mužů. Jsou spojovány s ženskými hormony, a tedy i s těhotenstvím a užíváním HA. Benigní i maligní nádory jater jsou u mladých žen velmi vzácné. Rakovina jater se obvykle vyskytuje jako břišní nebo jaterní masa a je často objevena náhodně. Hepatocelulární karcinom se může projevit nechtěným úbytkem hmotnosti a malátností, jakýkoliv z nádorů jater může být provázen žloutenkou. Někdy je příčina rakoviny jater známá, například u chronických infekcí hepatitidou, často ale není jasné, co karcinom jater způsobuje. Mezi faktory, které zvyšují riziko karcinomu jater, řadíme již zmíněnou chronickou infekci virem hepatitidy B nebo C, dále cirhózu, dědičná onemocnění jater a nadměrnou konzumaci alkoholu. Léky řadíme mezi velmi vzácné příčiny benigních, nebo maligních nádorů. Nádory jater, které byly způsobené léky, obvykle vznikají po letech až desetiletích používání nebo expozice. Nicméně dlouhodobé užívání estrogenu, ať ve formě perorálních kontraceptiv nebo jako postmenopauzální náhrady, může být spojeno s vývojem jaterního adenomu a méně často s fokální nodulární hyperplázií a hepatocelulárním karcinomem. Podobně je užívání androgenních steroidů spojeno s vývojem hepatocelulárního karcinomu a se vzácnými případy jaterních adenomů a angiosarkomů. Použití perorální HA a estrogenních steroidů bylo

poprvé spojeno s vývojem nádorů jater počátkem 70. let. Během několika let bylo velké množství případů jaterního adenomu a případů fokální nodulární hyperplazie spojeno s dlouhodobým užíváním estrogenních steroidů, obvykle jako součást perorální HA. V malém počtu případů byla nalezena maligní transformace adenomů, přičemž části nádorové hmoty vykazovaly hepatocelulární karcinom. Tyto případy se vyskytly u žen užívajících perorální HA, které neměly žádné jiné onemocnění jater a jinak normální histologii jater. Užívání perorální HA se dříve pojilo s vyššími riziky benigních nádorů jater a mírně zvýšenými riziky karcinomu jater. Důkazy o zvýšeném riziku těchto typů nádorů jsou ovšem považovány za nedostatečné. [34, 45, 46]

3.4 Další typy nádorů

Používání HA bylo spojováno také s dalšími nádory včetně jícnu, žaludku, žlučníku, pankreatu, renálních buněk, neuroblastomu a Hodgkinova a non-Hodgkinova lymfomu. U žádného z těchto nádorů neexistuje dostatečný důkaz souvislosti se zvýšením rizika a užíváním HA. Zvýšené riziko rakoviny plic se vyskytuje hlavně u kuřáků. [34, 47]

Celosvětový výskyt rakoviny slinivky břišní je 10,9 na 100 000 žen. V nízkém věku je relativně vzácná. Míra úmrtnosti na rakovinu pankreatu je však téměř identická s její incidencí. Proto bylo stanovení vztahu mezi použitím HA a rakovinou slinivky břišní považováno za důležité vzhledem k vysoké prevalenci HA a vysoké míry úmrtnosti na rakovinu pankreatu. Receptory pohlavních steroidních hormonů byly detekovány jak v normální, tak neoplastické lidské tkáni pankreatu. Estrogen inhibuje růst pre-neoplastických pankreatických lézí, nebo transplantovaného karcinomu pankreatu u potkanů. Progesteron může mít antineoplastické vlastnosti. Různé klinické a experimentální nálezy prokazují účinky progesteronu na pankreatickou endokrinní funkci v důsledku receptorů progesteronu exprimovaných v ostrůvkových buňkách a reprodukční faktory mohou hrát roli v etiologii rakoviny slinivky břišní. Souvislost mezi dlouhodobým užíváním jakéhokoliv typu HA a rizikem karcinomu pankreatu se nepotvrdila. [48]

3.5 Komplikace na úrovni trávicího systému

Estrogen a progestin mění metabolismus lipidů i glukosu v závislosti na dávce a typu použitého hormonu. Zvyšují se sérové triglyceridy, změní se hladiny cholesterolu a sníží se tolerance na glukózu. Ethinylestradiol snižuje celkový cholesterol a zvyšuje hladinu lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL). Progestiny se svým účinkem na hladinu HDL liší, zatímco levonorgestrel může způsobit snížení, desogestrel naopak zvyšuje hladinu HDL.

Třetí generace progestinů má již zanedbatelný účinek na metabolismus lipoproteinů. Užívání medroxyprogesteron-acetátu (DMPA) u žen s normální BMI vykazuje snížení hladiny HDL, zvýšení lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) a celkového cholesterolu. Zdali jsou tyto změny na organismus nepříznivé při dlouhodobém působení, ale není jasné. [32]

Migréna s aurou je spojována se zvýšeným rizikem ischemické choroby srdeční a jiných cévních příhod. Prevalence migrény je vysoká u žen v reprodukčním věku, kdy je žena často uživatelkou HA. Riziko ischemické cévní mozkové příhody bylo u žen, které trpí migrénami a jsou zároveň uživatelkami HA až dvojnásobné, ve srovnání s ženami, které na migrény trpí, ale HA neužívají. Pokud taková žena kouří, riziko choroby je až sedmkrát vyšší. Kvalita současných důkazů o riziku ischemické cévní mozkové příhody u migrény spojené s používáním HA je nízká. Dostupné údaje naznačují, že kombinovaná HA může zvýšit riziko ischemické cévní mozkové příhody u žen, které migrénou trpí. [49]

Použití kombinované HA je spojeno také se zvýšením rizika roztroušené sklerózy, ulcerózní kolitidy, Crohnovy choroby, systémového lupusu erythematoses a intersticiální cystitidy. HA moduluje imunitní systém (IS) a může ovlivnit vnímavost na autoimunitní onemocnění s významným zvýšením rizika určitých autoimunitních onemocnění, kdy se IS otáčí proti tělu a způsobuje poškození organismu. Estrogeny zvyšují buněčnou proliferaci a sekreci protilátek, zatímco progestiny mají zjevně imunomodulační účinky na IS, zejména na T-lymfocyty a jejich podskupiny. HA potlačuje hypofyzární gonadotropiny, které mají řadu imunomodulačních účinků. Ženy jsou tak mnohem citlivější autoimunitní onemocnění jako je například Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, nebo autoimunitní onemocnění štítné žlázy. [50]

Věk nástupu u Crohnovy nemoci se pohybuje mezi 15 a 25 rokem života, což naznačuje hormonální vliv. Přibližně u poloviny pacientů s Crohnovou chorobou se během 10 až 20 let rozvine v zúžení střeva. Použití HA tedy představuje zvýšené riziko Crohnovy choroby, zejména současné použití. [50]

Věk nástupu ulcerózní kolitidy vrcholí mezi 15 a 30 lety a znovu od 50 do 70, což opět naznačuje hormonální vliv. Hlavně současné používání HA představuje zvýšené riziko ulcerózní kolitidy. [50]

3.6 Neplodnost

Na plodnost žen má vliv několik faktorů. Biologické faktory, jako jsou věk a BMI, jsou nepřímo spojeny s neplodností. Názory na užívání kombinované HA v souvislosti s návratem k plodnosti po vysazení jsou protichůdné. [51]

Antikoncepce svým způsobem umožnila rovnoprávnost žen a mužů na pracovním trhu, jelikož díky ní mají ženy „pod kontrolou svou fertilitu“. HA začala užívat více jak polovina žen ve fertilním věku, což způsobilo, že je normální, aby většina žen byla dočasně neplodná. Uživatelka perorální kontracepce provádí také afirmaci, kdy si každý den musí uvědomit, že nechce být těhotná a touto myšlenkou si vsugerovává často několik let. Psychickou stránku to může ovlivnit natolik, že po vysazení antikoncepce může být problém otěhotnět. HA tedy působí nejen jako chemická látka na tělo, ale výrazně může ovlivnit duševní procesy, myšlenky a v souhrnu způsobit neplodnost i po vysazení. Mimo to, ovlivňuje HA také reprodukční chování žen, což souvisí s menstruačním cyklem. Pokud žena nebere HA, hladiny hormonů estrogenu a progesteronu se v průběhu cyklu zvyšují a snižují. Kolísání hladin hormonů ovlivňuje reprodukční chování ženy i ve smyslu hledání partnera. Žena se více zamýšlí nad tím, jestli je přitažlivá a je hormonálně připravena navázat sexuální vztah s mužem. Pokud žena užívá HA, hormony jsou až na sedmidenní absenci užívání kontracepce v lineární rovině. Nedochozí tedy ke změnám hladin estrogenu ani progesteronu a žena se chová hormonálně stabilně. Také se mění pot ženy a feromonová odpověď, která pomáhá najít si vhodného sexuálního partnera. [52]

Ženám, které užívají HA, se mění jak hladiny hormonů, tak se dějí změny na úrovni nervů a na úrovni cytokinů. Je prokázáno, že uživatelka HA má anatomické změny v architektuře mozku. Dokonce může dojít k jinému poměru v neurovegetativním systému. Užíváním hormonální kontracepce žena zasahuje do komunikace mezi centrální nervovou soustavou a vaječníky s dělohou. Problém může vzniknout při zpětné regeneraci. U některých žen proběhne regenerace bez problému či patologie, ale u jiných už není možnost se ze syntetického hormonálního nastavení vrátit do fertilního stavu. Tuto diagnózu označujeme jako *amenorrhea post pill*, která je definována jako selhání obnovení menstruace do šesti měsíců po vysazení perorální kontracepce. Tato diagnóza se spojuje s ženami, které před užíváním HA trpěly nepravidelnou menstruací, nebo oligomenoreou. Oligomenorea je jeden z nejběžnějších typů poruchy menstruačního krvácení. Ženy trpící tímto onemocněním mají menstruační interval delší než 35 dní a kratší než 90 dní. Za rok mají celkem 5 až 7 cyklů. Prevalence se v posledních letech značně zvýšila a pohybuje se od 12 % do 15,3 %.

Oligomenorea může vést k řadě gynekologických onemocnění jako je neplodnost, hirsutismus a *acne vulgaris*. V tomto ohledu je rizikovější, pokud HA začne užívat žena v pubertální fázi, která ještě nemá dozrálý hormonální systém, než když ji nasadí zralá žena. [52, 53, 54]

Antimülleriánský hormon (AMH) je peptidový hormon, který je u žen vylučován buňkami časných antrálních folikulů. Ženy se rodí s omezeným počtem primordiálních folikulů, po třiceti letech věku začíná klesat plodnost žen, protože pokles počtu primordiálních folikul způsobí pokles takzvané ovariální rezervy. Doba úplného vyčerpání primordiálních folikul je obecně označována jako menopauza, které předchází období několikaleté neplodnosti. Měření AMH silně koreluje s počtem antrálních folikulů a představuje spolehlivý marker ovariální rezervy, ale nehodnotí kvalitu oocytů ani embryí. Stanovení AMH se však u některých typů žen, jako jsou například ženy, které jsou vystaveny riziku předčasného selhání vaječnicků nebo ženy trpící syndromem polycystických vaječnicků (PCOS), může stát nepřímým markerem pro odhad zbývajících plodných let ženy. AMH je nyní užitečný nástroj při léčbě a léčbě ženské neplodnosti. Neexistuje sice mezní hodnota pro normální a abnormální hladinu AMH, ale obecně se uznává, že pokud je hladina větší než 0,8-1,0 ng/ml jedná se o normální ovariální rezervu. Role AMH není plně pochopena, ale je prokázáno, že inhibuje působení FSH. U mladých žen ani nízká hladina AMH nemá vliv na kvalitu oocytu, vyjadřuje pouze riziko předčasné menopauzy. Prakticky lze tedy měřením hladiny AMH předvídat dřívější ztrátu schopnosti otěhotnět, což se využívá při plánování odkládání těhotenství, léčbě neplodnosti, kdy se předpovídá reakce vaječnicků na jejich hyperstimulaci nebo po léčbě chemoterapií. Při studování plodnosti byla provedena studie u žen kolem třiceti let věku, ve které bylo zjištěno, že ženy s nízkou hladinou AMH měly významně sníženou plodnost, což ukazuje na jistou souvislost mezi plodností ženy a hladinou AMH. [54, 55, 56, 57]

Zůstává kontroverzní, zda je koncentrace AMH ovlivněna kontracepcí. Studie pozorovala účinek HA na endokrinní a sonografické markery ovariálních rezerv u 863 zdravých žen ve věku 21-41 let, z nichž 228 byly uživatelky HA a 504 žen, které neužívaly HA. Účastnice provedly internetový dotazník obsahující údaje o historii reprodukce, fyzických parametrech, kam spadá tělesná hmotnost a výška a faktory životního stylu včetně kouření. Mezi uživatelkami HA 217 z nich užívalo kombinovanou perorální kontracepci a 11 používalo vaginální kroužek. Druhý až pátý den menstruačního cyklu byl proveden odběr krve a transvaginální sonografie. Koncentrace AMH v séru byla měřena enzymovou imunologickou metodou (ELISA). Počítaly se antrální folikuly, které se dělily do tří kategorií

dle velikosti na malé (2-4 mm), střední (5-7 mm) a velké (8-10 mm). Byl také měřen objem vaječníků. Po úpravě parametrů podle věku byly ovariální rezervy u uživatelék HA nižší než u žen, které kontracepci neužívaly. Koncentrace AMH v séru byla nižší o 29,8 %, počet antrálních folikul o 30,4 % a také menší objem vaječníků. S délkou užívání HA se snižovala hladina sérového AMH o 2,3 %, počet antrálních folikul o 2,5 % a objem vaječnicku o 2,7 %. Studie naznačuje, že markery ovariálních rezerv jsou nižší u žen, které užívaly pohlavní steroidní hormony jako antikoncepci. Naopak tři studie s malým počtem pacientů a jedna studie s relativně větším vzorkem pacientů ukázaly, že u vybraných skupin neplodných žen se syndromem PCOS se koncentrace AMH v séru před užíváním a po třech až čtyřech měsících užívání HA významně nezměnila. [58]

Výše uvedený text popisuje možnou souvislost mezi užíváním perorální HA a neplodností. Názory odborníků se však v této oblasti liší a existují i opačné názory na toto téma, které jsou zmíněné v níže uvedeném textu.

Jestliže žena otěhotní při užívání perorální HA, neexistuje žádný důkaz, že právě kontracepce může způsobit anomálii plodu, spontánní potrat, předčasný porod, vrozené vady, sníženou plodnost potomstva nebo jakékoli jiné abnormality. Ženy s chronickým zdravotním stavem jsou často schopny mít úspěšná a bezpečná těhotenství. Těhotenství by v těchto případech měla být ideálně naplánována a podmínky by měly být optimalizovány pro početí. Mezi největší riziková onemocnění, která často způsobují zdravotní komplikace v těhotenství, patří nemoci srdce, autoimunitní poruchy, selhání ledvin, diabetes mellitus, hypertenze, anamnéza trombózy nebo vir lidské imunodeficiency (HIV). Ženy, které měly komplikované těhotenství, mají vysokou pravděpodobnost komplikací i při dalším těhotenství. U těchto pacientů je obzvláště důležité pečlivé zvážení antikoncepce a její výběr. [59]

Většina antikoncepčních prostředků umožňuje po ukončení léčby rychlý návrat k plodnosti. Zejména perorální HA je vhodná pro pacientky, které mají zájem o otěhotnění v příštím roce (počet se pohybuje od 72 % do 94 % otěhotnění během 12 měsíců od ukončení). Nitroděložní tělíčko a podkožní implantát jsou také spojeny s rychlým návratem k plodnosti. Medroxyprogesteronacetát je jedinou metodou, která zpomaluje návrat k plodnosti (v průměru 10 měsíců), a proto se obecně nedoporučuje ženám, které doufají, že počnou krátce po injekci. [59]

Studie provedená v Německu sledovala 2064 žen, které přestaly užívat perorální antikoncepci potom, co se rozhodly počít a vstoupily do tohoto výzkumu. Hodnotil se vliv

věku, parity, typu progestinu, dávky ethinylestradiolu, kouření a trvání užívání HA na rychlost otěhotnění po vysazení kontracepce. 21,1 % žen otěhotněly během jednoho cyklu po ukončení užívání perorální antikoncepce. Za rok, tedy 13 cyklů se míra otěhotnění zvýšila na 79,4 %. Typ progestinu, dávka ethinylestradiolu, trvání užívání a parita neměla žádný významný vliv na rychlost otěhotnění po ukončení užívání HA. Až do věku 35 let měl věk pouze malý vliv na rychlost otěhotnění. Po 35 věku ženy a u kuřáček se prokázalo snížení rychlosti otěhotnění. [60]

Studie provedená ve Švédsku sledovala 818 těhotných žen ve věku 18–43 let s údaji o tom, jak dlouho se snažily otěhotnět a jaká byla jejich poslední užívaná antikoncepce před otěhotněním. Zaznamenávala také BMI ženy, její vzdělání, pravidelnost menstruace a užívání cigaret. Reprodukce je regulována hormony a při narušení endokrinního systému může dojít k neplodnosti. V této studii se měřila doba potřebná k otěhotnění, tedy počet menstruačních cyklů bez užívání kontracepce, dokud nebylo dosaženo klinicky zjištělého těhotenství. Tento čas byl použitý jako značení pro plodnost obou rodičů. Zvýšení času může znamenat problém v gametogenezi, oplodnění nebo nidaci. Uživatelky kombinované perorální kontracepce otěhotněly po delší době ve srovnání s ženami, které neužívaly HA. Studie ukázala, že záleží na době užívání HA. Krátkodobé užívání HA může způsobit delší návrat k plodnosti, naopak dlouhodobé užívání nemá žádné škodlivé účinky na plodnost. Jiné studie ukazují, že vnější faktory jako je právě užívání kontracepce, nebo životní styl, nejsou ve smyslu rychlosti otěhotnění tak důležité, jako biologické faktory, do kterých řadíme například věk ženy a délku menstruačního cyklu. Potíže s početím po ukončení užívání perorální HA, které byly pozorovány, mohou být způsobeny anovulací nebo vadnou ovulací. [51]

Další studie pozorovala 743 žen, zda je užívání kombinované HA spojeno s reverzibilním potlačením antrálního počtu folikul. Byly pozorovány tři typy žen: ženy, které užívaly HA, ženy, které přerušily užívání HA a ženy, které nikdy neužívaly HA. Hodnotila se ovariální rezerva antrálního počtu folikul, která se u třech typů lišila. 21 % účastnic studie užívalo kontracepci dlouhodobě, tedy déle než šest měsíců a byl u nich pozorován nižší počet antrálních folikul než u žen, které neužívaly HA. U skupiny žen, které přerušily užívání, se zlepšení projevilo už po měsíci po vysazení a přibližně po šesti až sedmi měsících dosáhlo stavu plató. Ženy, které přerušily užívání HA, měly dvakrát tolik antrálních folikul než ženy, které kontracepci užívaly. Užívání kombinované HA je spojeno se snížením antrálních folikul, jejichž počet se po vysazení kontracepce na delší dobu zase může zvýšit. Užívání kombinované HA může maskovat skutečný biologický potenciál vaječníků a případně vést k

suboptimálnímu výnosu oocytů. Užívání perorální kontracepce a pokles plodnosti po jejím vysazen zůstává kontroverzní. [51, 61]

4. FERTILIZACE

Oplození, tedy spojení spermie a vajíčka, nastává typicky v ampulární oblasti trubice vejcovodu. Stěna vejcovodu je složena z více vrstev, jeho epitel se skládá z řasinkových a sekrečních buněk, které pomáhají při oplození vajíčka. Oocyt se nemůže pohybovat autonomně, ale estrogen vyvolá kontrakce buněk hladkého svalstva a řídí tak transport vajíčka. Sekreční buňky produkují v ampulární oblasti vejcovodu tekutinu, která je bohatá na živiny a zvyšuje interakci spermie a vajíčka. Oplozené vajíčko putuje do dělohy, která se skládá ze tří vrstev: *perimetria*, *myometria* a *endometria*. Endometrium podporuje nidaci oplozeného vajíčka a hraje důležitou roli v jeho výživě a rozvoji. Vrstva endometria zprostředkovává odpověď na steroidní hormony, kdy způsobuje přechodné změny proliferace epiteliálních buněk a tvorbu žláz. [62]

4.1 Řešení neplodnosti

Neplodnost je definována jako neschopnost otěhotnět po 12 měsících nechráněného styku u žen mladších 35 let a po 6 měsících u žen ve věku 35 let a starších. Neplodnost je celosvětovým zdravotním problémem a postihuje až 20 % párů v reprodukčním věku, což odpovídá 35 % ženské neplodnosti, 30 % mužské neplodnosti a 20 % kombinaci obou. Zbylých 15 % odpovídá idiopatické, nebo nevysvětlitelné neplodnosti. S neplodností u žen je spojeno mnoho faktorů. Mechanické poškození reprodukčního systému zapříčiní asi 35 % ženské neplodnosti, zahrnuje poškozené nebo blokované vejcovody, fibroidy a endometriózu. Také věk má významný dopad na plodnost žen, které ovlivňují jak kvalitu, tak množství vajíček. Reprodukční věkové maximum je ve 20 až 30 letech a začíná klesat po 35. roce věku ženy. Ovulační a hormonální poruchy jsou častými příčinami ženské neplodnosti. Mezi tyto poruchy řadíme například PCOS, který je jeden z nejčastějších poruch endokrinního systému a reprodukce. Celosvětově se vyskytuje u 5 až 20 % žen před menopauzou. Ženy s PCOS mohou mít nepravidelný, nebo prodloužený menstruační cyklus nebo nadměrné hladiny androgenů. Vaječníky mohou tvořit folikuly a nemusí pravidelně uvolňovat vajíčko. PCOS má negativní účinky na metabolické, reprodukční, kardiovaskulární a kosmetické aspekty. Mezi další běžnou endokrinní poruchou řadíme dysfunkci štítné žlázy, která také může narušovat menstruační cyklus a ženskou plodnost. [63, 64, 65]

K řešení problému infertility se využívají technologie asistované reprodukce (ART), které představují běžně využívané strategie řízení neplodnosti z multifaktoriálních příčin, včetně geneticky predisponovaných chorob. Mezi ART je nejoblíbenější *in vitro* fertilizace (IVF). [63]

Během IVF se z vaječníků odebírají vajíčka a v laboratoři se oplodňují spermii, poté se embryo přenese do dělohy. Proces zahrnuje stimulaci vaječníků, odběr vajíček, odběr spermií, oplodnění a přenos embryí. Stimulace vaječníků probíhá díky syntetickým hormonům, které způsobí produkci více vajíček namísto jednoho za jeden cyklus. Odebírá se více vajíček najednou, protože ne každé vajíčko se vyvíjí správně. Odebráním více vajíček se zvyšuje pravděpodobnost správně vyvinutých vajíček, které se poté budou oplodňovat pohyblivými, morfologicky správně vypadajícími spermii. Do dělohy se zavádí pouze jedno vajíčko a zbytek oplodněných vajíček se zmrazí, aby se přenos do dělohy mohl opakovat, kdyby nedošlo k nidaci oocyty, nebo v případě, že by pár v budoucnu toužil po dalším dítěti. Cyklus IVF trvá přibližně tři týdny, ale proces může trvat i déle. Vajíčka i spermie mohou být partnerů, nebo v případě potřeby darovaná. Tato metoda se provádí například při poškození nebo zablokování vejcovodu, poruchách ovulace, endometrióze, nebo děložních myomech. [66]

Lidské gamety mohou být oplodněny mimo dělohu matky v případě, kdy reprodukce jiným způsobem není možná. V roce 1978 se narodilo první dítě díky metodě IVF, od té doby se pomocí této metody narodily miliony dětí. V minulosti se s IVF spojovalo vícečetné těhotenství, tento problém byl úspěšně vyřešen díky intracytoplazmatické injekci spermií čímž je umožněno vložit jedinou spermii do vajíčka a dosáhnout tak oplodnění. [67]

Ve srovnání s jinými léčbami ART, léčba IVF predisponuje ke zvýšeným mateřským rizikům a komplikacím, protože dochází ke změnám normálního fyziologického vývoje těhotenství během IVF. Hormonální terapie, včetně perorálních kontraceptiv se obvykle spojuje s gastrointestinálními vedlejšími účinky, které vyplývají ze změn ve střevní mikrobiotě. Může tedy dojít k narušení metabolismu glukózy a lipidů a podporovat tak rezistenci na inzulín a zánět. Léčba IVF zahrnuje podávání reprodukčních hormonů, které mají podobné složení jako HA, ale v mnohem vyšších dávkách. Poskytování reprodukčních hormonů IVF myším se spojuje s glukózovou intolerancí. Kromě toho může použití stimulačních látek také nepříznivě ovlivnit výsledek těhotenství, včetně spojení s ovariálními cystami, zvětšením ovarii a ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS). OHSS je přehnaná

reakce těla na nadměrné hladiny hormonů, které se zvýší díky hormonální léčbě, kdy má dojít ke stimulaci vývoje vajíček ve vaječnících. Syndrom způsobuje bobtnání vaječníků a jejich bolest. Při lehkém průběhu OHSS se zdravotní stav může zlepšit sám, v závažných případech může být nutná i hospitalizace a další léčba. Dalším rizikem IVF je vyšší pravděpodobnost potratu po 12. týdnu těhotenství, než je u přirozeného početí. [63, 68]

Jedním z důvodů vyšší míry nepříznivých výsledků u matek s IVF se může týkat časté kategorie žen, které jsou řazeny do rizikové skupiny například vyšším věkem, vysokým BMI, které je větší než 30, nebo mají zdravotní problémy jako PCOS. Vyšší prevalence spontánního potratu u žen, které podstoupily IVF je u obézních žen a u žen s PCOS v rodinné anamnéze. Mezi komplikace, které můžou nastat při IVF, řadíme již zmiňovaný potrat a gestační *diabetes mellitus* (GDM), dále vaginální krvácení, častá hospitalizace, gestační hypertenze a předčasný porod. Je možné, že zvýšené riziko GDM u IVF může souviset s prenatální obezitou, nebo mateřským PCOS. IVF také může souviset se zvýšeným rizikem rakoviny prsu a vaječníků, ale tato problematika je málo popsána a je zapotřebí dalších studií. [63]

Bylo prokázáno, že existuje riziko vrozené vady IVF, zejména u vícečetných těhotenství. Objevují se smíšené zprávy týkající se fetálních výsledků IVF. Zatímco některé studie naznačují, že IVF může predisponovat k retardaci intrauterinního růstu, fetální anomálii, vrozené vadě a perinatální úmrtnosti. Také existují protichůdné názory, které říkají, že není rozdíl ve výsledcích plodu mezi spontánním těhotenstvím a těhotenstvím pomocí IVF. V jedné studii se ukázalo, že děti počaté pomocí IVF mají větší predispozice k obezitě, inzulinové rezistenci, diabetu mellitu 2. typu a ke kardiovaskulárnímu onemocnění v dospělosti. K objasnění nepříznivých účinků IVF na potomky ať jde o vývoj plodu nebo o dlouhodobé účinky, které se mohou projevit až v dospělosti, jsou zapotřebí dlouhodobé studie, které prozatím nemáme k dispozici. [63]

Dysfunkce štítné žlázy poškozuje menstruační cyklus, ženskou plodnost a výsledek těhotenství. Je klasifikována jako druhá nejčastější endokrinní porucha u reprodukčních žen. Poškozená funkce štítné žlázy předpovídá špatný výsledek oplodnění IVF, a proto je léčba abnormálních hladin štítné žlázy ve stadiu před početím velmi důležitá. Estrogen má významný vliv na stimulaci štítné žlázy, její aktivitu a sekreci hormonů. Během těhotenství dominance estrogenu narušuje metabolismus štítné žlázy stimulací globulinu, který se váže na vylučování tyroxinu, a snižují se hladiny volných tyreoidálních hormonů. Při IVF terapii se

kromě exogenního estrogenu podává také hormon, který uvolňuje gonadotropiny. O tomto hormonu bylo hlášeno, že ovlivňuje hladiny hormonů štítné žlázy, pravděpodobně nepřímou stimulací uvolňování gonadotropinů a zvýšenou produkcí estrogenu. [63]

Identifikace časných mateřských metabolických a zánětlivých biomarkerů během terapie IVF a počátečního těhotenství počatého díky IVF, může působit jako ukazatel budoucích mateřských a fetálních problémů během těhotenství. [63]

Mezi další metodu ART řadíme intrauterinní inseminaci (IUI), při které se odeberou spermie a jsou pomocí katetru zavedeny do dělohy. Tato metoda se používá u neplodnosti, která souvisí s endometriózou, imunologickým faktorem, cervikálním faktorem nebo mírnou poruchou kvality spermií. Načasování metody je důležité, obvykle se transport provádí den nebo dva po ovulaci. Při této metodě se může, ale také nemusí využít stimulace vaječnicků syntetickými hormony, díky kterým dozraje více vajíček. Sperma partnera, nebo dárce je promyto a k metodě jsou použity pouze pohyblivé kvalitní spermie. Pravděpodobnost otěhotnění se tedy zvyšuje jak lepší kvalitou spermií, tak jejich transportu přes děložní čípek přímo do dělohy. Mezi možná rizika řadíme infekci, malé množství vaginálního krvácení a vícenásobné těhotenství, které závisí hlavně na tom, jestli před transferem probíhala stimulace vaječnicků. [69]

ZÁVĚR

Cílem práce bylo zpracovat názory odborníků na fenomén dnešní doby, což hormonální antikoncepce ve své podstatě je. Představuje kontracepci jak principiálně, tak její jednotlivé druhy, ukazuje na určité výhody i nežádoucí účinky, které se v průběhu užívání mohou objevit a popisuje protichůdné názory odborníků na to, zda její užívání může ovlivňovat plodnost ženy. I díky náročnosti výzkumu zůstává souvislost hormonální antikoncepce a neplodnosti kontroverzní.

Menstruační cyklus je v podstatě základem pro plodnost ženy, sledují se zde hladiny estradiolu a progesteronu. Menstruační cyklus se skládá ze čtyř fází: proliferační, sekreční, ischemické a menstruační.

Hlavním účinkem HA je ovlivňovat ženské pohlavní hormony tak, aby při a po sexuálním styku nemohlo dojít k otěhotnění. Jednotlivé druhy se liší působením, používáním a možnými nežádoucími účinky. Mezi méně závažné potíže se řadí navýšení tělesné hmotnosti způsobené zadržováním většího množství vody v těle, snížení libida, změny nálad nebo nepravidelné menstruační krvácení. Tromboembolickou nemoc, zvýšené riziko karcinomu děložního čípku a karcinomu prsu už řadíme k závažným nežádoucím účinkům.

Karcinom prsu je jeden z nádorů, jehož pravděpodobnost výskytu se zvyšuje při dlouhodobém užívání hormonální antikoncepce. V kombinaci s výskytem karcinomu v rodinné anamnéze, by měla být upřena větší pozornost lékaře na riziko tohoto nádoru. Velkým, ovšem nepotvrzeným, nežádoucím účinkem dlouhodobého užívání kontracepce je problém s početím po jejím vysazení, nebo dokonce úplná neplodnost. Na druhou stranu existují studie a názory, které vyvrací souvislost s užíváním hormonální kontracepce a neplodnost. Tvrdí pouze, že antikoncepce může způsobit problémy s početím v krátké době po vysazení.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] FITZPATRICK, J. J. and WALLACE, M. *Encyclopedia of nursing research* [online]. 2nd ed. New York: Springer Pub, 2006 [cit. 2020-02-20]. 1, ISBN 978-0-8261-9812-9. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/189458348/3193FE8298274064PQ/2?accountid=17239>
- [2] MCQUEEN, Ch. A., BOND, J. RAMOS, K. et al. *Comprehensive Toxicology* [online]. 2nd ed. Kidlington: Elsevier, 2010 [cit. 2020-02-20]. 351, ISBN 978-0-08-046884-6. Dostupné z: https://app.knovel.com/web/toc.v/cid:kpCTVE0004/viewerType:toc//root_slug:comprehensive-toxicology/url_slug:comprehensive-toxicology
- [3] TROJAN, S. *Lékařská fyziologie*. 4th ed., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003. 517-523, ISBN 80-247-0512-5.
- [4] COONEY, G. 10: *Women's Sexual Health*, Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 2007 ProQuest Central, 128-129, ISBN 978-0-470-01960-3
- [5] KOLAŘÍK, D., HALAŠKA, M. and FEYEREISL, J. *Repetitorium gynekologie*. 2., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, 2011. Jessenius. ISBN 978-80-7345-267-4.
- [6] MAYBIN, J. A. and CRITCHLEY, H. O. Steroid Regulation of Menstrual Bleeding and Endometrial Repair. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* [online]. 2012, **13**(4), 253-263 [cit. 2020-11-25]. ISSN 1389-9155. Dostupné z: doi:10.1007/s11154-012-9228-2
- [7] ŠULOVÁ, L., FAIT, T. and WEISS, P. *Výchova k sexuální reprodukčnímu zdraví*. Praha: Maxdorf, c2011. 266-268, ISBN 978-80-7345-238-4
- [8] BÖTTCHER, B., ABU-EL-NOOR, M. and ABU-EL-NOOR, N. Choices and services related to contraception in the Gaza strip, Palestine: perceptions of service users and providers. *BMC Women's Health* [online]. 2019, **19**(1) [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1186/s12905-019-0869-0. ISSN 1472-6874. Dostupné z: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-019-0869-0>
- [9] BOTH, S., LEW-STAROWICZ, M., LURIA, M. et al. Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *Journal of sexual medicine* [online]. 2019, **16**(11), 1681-1695 [cit. 2020-02-26]. ISSN 17436095. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsxm.2019.08.005

- [10] Tabulka spolehlivosti antikoncepčních metod. In: Tpoint [online]. [cit. 2020-04-26]. Dostupné z: <https://www.tevapoint.cz/diagnoza/antikoncepce/tabulka-spolehlivosti/#>
- [11] Contraception: Hormonal contraceptives. *National Center for Biotechnology Information* [online]. Bethesda MD: Nation Library of Medicine, 2008 [cit. 2020-02-25]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441576/?fbclid=IwAR0mLPAB0t64F5YxWO8EU0_aFqXpFDqFtkzdsR2VI5H2VWT2u9fVK4zgxU
- [12] QUARINI, C. A. History of contraception. *Women's Health Medicine* [online]. 2005, **2**(5), 28-30 [cit. 2020-03-09]. DOI: <https://doi.org/10.1383/wohm.2005.2.5.28>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744187006000874>
- [13] ELLERTSON, Ch. History and Efficacy of Emergency Contraception. *Perspectives on sexual and reproductive health* [online]. 1996, **28**(2), 44-46 [cit. 2020-03-09]. DOI: <https://doi.org/10.1363/2804496>. Dostupné z: <https://www.guttmacher.org/journals/psrh/1996/03/history-and-efficacy-emergency-contraception-beyond-coca-cola>
- [14] ROBAKIS, T., WILLIAMS, K. E. and NUTKIEWICZ, L. Hormonal Contraceptives and Mood. *Current Psychiatry Reports* [online]. 2019, **21**(57), 1-6 [cit. 2020-02-25]. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1034-z>
- [15] PEROL, S., HUGON-RODIN, J. and PLU-BUREAU, G. Hypertension artérielle et contraception Hypertension and contraception. *La Presse Médicale* [online]. 2019, **48**(11), 1269-1283 [cit. 2020-02-22]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.07.033>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498219303458?via%3Dihub#!>
- [16] CASADO-ESPADA, N. M., DE ALARCÓN, R., I. DE LA IGLESIA-LARRAD, J. et al. Hormonal Contraceptives, Female Sexual Dysfunction, and Managing Strategies: A Review. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2019, **8**(6), 8-10 [cit. 2020-03-24]. DOI: 10.3390/jcm8060908. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/6/908>
- [17] PRADHAN, S. and GOMEZ-LOBO, V. Hormonal Contraceptives, Intrauterine Devices, Gonadotropin-releasing Hormone Analogues and Testosterone: Menstrual Suppression in Special Adolescent Populations. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [online]. 2019, **32**(5), 23-29 [cit. 2020-02-25]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2019.04.007>.

- [18] Vaginal ring. In: *Mayo Clinic* [online]. [cit. 2020-04-23]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/nuvaring/about/pac-20394784>
- [19] TRANDAFIR, L. M., GRIGORE, M., PREDA, C. et al. Hormonal Contraception in Teenager Girls. The Role of Counseling to Ensure Effective Contraceptive Use. *Revista de Cercetare si Interventie Sociala* [online]. 2019, **67**, 223-233 [cit. 2020-02-28]. ISSN 15833410. Dostupné z: doi:10.33788/rcis.67.14
- [20] CONZ, L., MOTA, B. S., BAHAMONDES, L., et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* [online]. 2020, **99**(8), 970-982 [cit. 2020-04-08]. ISSN 0001-6349. Dostupné z: doi:10.1111/aogs.13817
- [21] Hormonal IUD (Mirena). In: *Mayo Clinic* [online]. [cit. 2020-04-23]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/mirena/about/pac-20391354>
- [22] ALI, M., FOLZ, R. and FARRON, M. Expanding choice and access in contraception: an assessment of intrauterine contraception policies in low and middle-income countries. *BMC Public health* [online]. 2019, **19**(1), 2-5 [cit. 2020-02-28]. ISSN 1471-2458. Dostupné z: doi:10.1186/s12889-019-8080-7
- [23] HARSHMAN, M. *Birth Control in Focus*. Vancouver, Wash.: Mar 20, 2017 ProQuest Central. ISBN 10434151.
- [24] BÖTTCHER, B. Kontrazeptionsbeginn in der Pubertät – wann, wie, womit? *Monatsschrift Kinderheilkunde* [online]. 2019, **167**(12), 1121-1129 [cit. 2020-03-17]. ISSN 0026-9298. Dostupné z: doi:10.1007/s00112-019-00775-0
- [25] ALYAHYA, M., S., HIJAZI, H. H., ALSHRAIDEH, H. A. et al. Do modern family planning methods impact women's quality of life? Jordanian women's perspective. *Health and Quality of Life Outcomes* [online]. 2019, **17**(1), 2-13 [cit. 2020-03-22]. ISSN 1477-7525. Dostupné z: doi:10.1186/s12955-019-1226-6
- [26] SKOVLUND, Ch. W., MØRCH, L. S., KESSING, L. V. et al. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry* [online]. 2016, **73**(11), 1154–1162 [cit. 2020-05-16]. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387. ISSN 2168-622X. Dostupné z: doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2387

- [27] ZGLICZYNSKA, M., SZYMUSIK, I., SIEROCINSKA, A. et al. Contraceptive Behaviors in Polish Women Aged 18–35—A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2019, **16**(15), 2-10 [cit. 2020-03-22]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph16152723
- [28] ZERMATTEN, M. G., BERTAGGIA CALDERARA, D., ALIOTTA, A., et al. Thrombin generation in a woman with heterozygous factor V Leiden and combined oral contraceptives: A case report. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* [online]. 2020, **4**(3), 429-432 [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1002/rth2.12318. ISSN 2475-0379. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rth2.12318>
- [29] PIRÓG, M., PIWOWARCZYK, S. and UNDAS, A. Plasma Fibrin Clot Properties Are Unfavorably Altered in Women following Venous Thromboembolism Associated with Combined Hormonal Contraception. *Disease Markers* [online]. 2019, 1-9 [cit. 2020-04-06]. DOI: 10.1155/2019/4923535. ISSN 0278-0240. Dostupné z <https://www.hindawi.com/journals/dm/2019/4923535>
- [30] Deep vein thrombosis (DVT). In: *Mayo Clinic* [online]. [cit. 2020-04-23]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/deep-vein-thrombosis/symptoms-causes/syc-20352557>
- [31] MILLER, S., PHILLIPS, S., SCHONBERG, D., et al. Obesity and the combined oral contraceptive pill: efficacy and effects. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology* [online]. 2014, **6**(5), 477-480 [cit. 2020-04-08]. DOI: 10.1586/eog.11.46. ISSN 1747-4108. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/eog.11.46>
- [32] RODRIGUEZ, M. I. and EDELMAN, A. B. Safety and efficacy of contraception—Why should the obese woman be any different? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* [online]. 2011, **12**(2), 85-91 [cit. 2020-04-09]. DOI: 10.1007/s11154-011-9181-5. ISSN 1389-9155. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11154-011-9181-5>
- [33] Breast cancer. In: *Mayo Clinic* [online]. [cit. 2020-04-22]. Dostupné z: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/symptoms-causes/syc20352470?mc_id=us&utm_source=newsnetwork&utm_medium=l&utm_content=content&utm_campaign=mayoclinic&geo=national&placementsite=enterprise&cauid=100721&_ga=2.266210063.1028424862.1587561499-987383909.1587561499

- [34] CIBULA, D., GOMPEL, A., MUECK, A. O. et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human Reproduction Update* [online]. 2010, **16**(6), 631-650 [cit. 2020-04-12]. DOI: 10.1093/humupd/dmq022. ISSN 1355-4786. Dostupné z: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/dmq022>
- [35] GRAAFLAND, L., ABBOTT, M. and ACCORDINO, M. Breast Cancer Risk Related to Combined Oral Contraceptive Use. *The Journal for Nurse Practitioners* [online]. 2020, **16**(2), 116-120 [cit. 2020-04-11]. DOI: 10.1016/j.nurpra.2019.11.018. ISSN 15554155. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1555415519310529>
- [36] HUBER, D., SEITZ, S., KAST, K. et al. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 2020, **301**(4), 875-884 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1007/s00404-020-05458-w. ISSN 0932-0067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-020-05458-w>
- [37] BRCA1 gene. In: *National Library of Medicine* [online]. Bethesda MD [cit. 2020-04-26]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BRCA1#conditions>
- [38] BRCA2 gene. In: *National Library of Medicine* [online]. Bethesda MD [cit. 2020-04-26]. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BRCA2#conditions>
- [39] GROVER, S. Screenings, Awareness Help Prevent Cervical Cancer. In: *Mayo Clinic* [online]. [cit. 2020-04-22]. Dostupné z: <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/screenings-awareness-help-prevent-cervical-cancer/>
- [40] Cervical cancer. In: *Mayo Clinic* [online]. [cit. 2020-04-27]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cervical-cancer/symptoms-causes/syc-20352501>
- [41] KUSMIYATI, Y., PRASISTYAMI, A., WAHYUNINGSIH, H. P. et al. Duration of Hormonal Contraception and Risk of Cervical Cancer. *Kesmas: National Public Health Journal* [online]. 2019, **14**(1), 1-4 [cit. 2020-04-30]. ISSN 2460-0601. Dostupné z: doi:10.21109/kesmas.v14i1.27132460-0601. Dostupné z: <http://journal.fkm.ui.ac.id/kesmas/article/view/2713>
- [42] ZIDI, S., SAHLI, M., MEZLINI, A. et al. Association of Combined Tobacco Smoking, Hormonal Contraceptive use and Status Matrimonial with Cervical Cancer Evolution in

Tunisian Women. *Pathology & Oncology Research* [online]. 2020, **26**(1), 217-222 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1007/s12253-018-0442-4. ISSN 1219-4956. <http://link.springer.com/10.1007/s12253-018-0442-4>

[43] VOLPATO, L., SIQUEIRA, I., NUNES, R. et al. Association between Hormonal Contraception and Injuries Induced by Human Papillomavirus in the Uterine Cervix. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics* [online]. 2018, **40**(4), 196-202 [cit. 2020-05-02]. DOI: 10.1055/s-0038-1642603. ISSN 0100-7203. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1642603>

[44] TORRES-POVEDA, K., RUIZ-FRAGA, I., MADRID-MARINA, V., et al. High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: a population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program. *BMC Cancer* [online]. 2019, **19**(1), 1-11 [cit. 2020-05-02]. ISSN 1471-2407. Dostupné z: [doi:10.1186/s12885-019-6388-4](https://doi.org/10.1186/s12885-019-6388-4)

[45] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. In: *National Center for Biotechnology Information* [online]. Bethesda MD: Nation Library of Medicine, 2012 [cit. 2020-05-16]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548322/?fbclid=IwAR3LbUbfQEGxe7ZwUq35z4ZFuYrPreSLAIR8Tj59W3g9szlf5DaY7588-pw>

[46] Liver cancer. In: *Mayo Clinic* [online]. [cit. 2020-05-19]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/liver-cancer/symptoms-causes/syc-20353659>

[47] IVERSEN, L., SIVASUBRAMANIAM, S., LEE, A. J., et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2017, **216**(6), 1-9 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.02.002. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937817301795>

[48] BUTT, S. A., LIDEGAARDI, Ø., SKOVLUND, Ch. et al. Hormonal contraceptive use and risk of pancreatic cancer—A cohort study among premenopausal women. *PLOS ONE* [online]. 2018, **13**(10), 1-6 [cit. 2020-05-16]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: [doi: 10.1371/journal.pone.0206358](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206358)

[49] SACCO, S., G. S. MERKI-FELD, K. L. ÆGIDIUS, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European

Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *The Journal of Headache and Pain* [online]. 2017, **18**(1), 1-16 [cit. 2020-05-19]. ISSN 1129-2369. Dostupné z: doi:10.1186/s10194-017-0815-1

[50] WILLIAMS, W. V. Hormonal Contraception and the Development of Autoimmunity: A Review of the Literature. *The Linacre Quarterly* [online]. 2017, **84**(3), 275-295 [cit. 2020-05-21]. DOI: 10.1080/00243639.2017.1360065. ISSN 0024-3639. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1080/00243639.2017.1360065>

[51] BJÖRVANG, R. D., GENNINGS, Ch., LIN, P. et al. Persistent organic pollutants, pre-pregnancy use of combined oral contraceptives, age, and time-to-pregnancy in the SELMA cohort. *Environmental Health* [online]. 2020, **19**(1), 1-12 [cit. 2020-10-04]. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi:10.1186/s12940-020-00608-8

[52] Helena Máslová 2. díl: Užíváním hormonální antikoncepce jsme vytvořili společnost, kde je normální, že jsou ženy neplodné. In: *Svobodné Universum: Kupředu do minulosti* [online]. 19.6. 2020 [cit. 2020-09-26]. Dostupné z: <https://www.kupredudominulosti.cz/maslova-helena-2d-uzivanim-hormonalni-antikoncepce-jsume-vytvorili-spolecnost-kde-je-normalni-ze-jsou-zeny-neplodne/>

[53] FENASSE, R. and MCEWEN, B. Impact of the Oral Contraceptive Pill on Health and Nutritional Status. *Journal of the Australian - Traditional Medicine Society* [online]. 2019, **25**(4), 197-203 [cit. 2020-10-02]. ISSN 13263390. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/2377698300?fromopenview=true&pq-origsite=gscholar>

[54] WANG, S., ZHANG, Y., MENSAH, V. et al. Discordant anti-müllerian hormone (AMH) and follicle stimulating hormone (FSH) among women undergoing in vitro fertilization (IVF): which one is the better predictor for live birth? *Journal of Ovarian Research* [online]. 2018, **11**(1), 1-6 [cit. 2020-12-15]. ISSN 1757-2215. Dostupné z: doi:10.1186/s13048-018-0430-z

[55] DEWAILLY, D. and LAVEN, J. AMH as the primary marker for fertility. *European Journal of Endocrinology* [online]. 2019, **181**(6), 45-51 [cit. 2020-10-19]. ISSN 0804-4643. Dostupné z: doi:10.1530/EJE-19-0373

[56] JAMIN, C. Le dosage de l'AMH est-il un marqueur de fertilité? *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [online]. 2019, **47**(10), 711-712 [cit. 2020-10-20]. ISSN 24687189. Dostupné z: doi: 10.1016/j.gofs.2019.09.005

- [57] DEWAILLY, D., ANDERSEN, C. Y., BALEN, A. et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human Reproduction Update* [online]. 2014, **20**(3), 370-385 [cit. 2020-10-22]. ISSN 1460-2369. Dostupné z: doi:10.1093/humupd/dmt062
- [58] BENTZEN, J. G. FORMAN, J. L., PINBORG, A., et al. reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. 2012, **25**(6), 612-619 [cit. 2020-10-14]. ISSN 14726483. Dostupné z: doi: 10.1016/j.rbmo.2012.09.001
- [59] WOODHAMS, E. J. and GILLIAM, M. Contraception. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2019, **170**(3) [cit. 2020-05-22]. DOI: 10.7326/AITC201902050. ISSN 0003-4819. Dostupné z: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/AITC201902050>
- [60] *Oral Contraceptives; Studies from M. Cronin Et Al in the Area of Oral Contraceptives Described*. Oct 12, 2009 ProQuest Central. ISBN 15436683
- [61] LETOURNEAU, J. M., CAKMAK, H., QUINN, M. et al. Long-term hormonal contraceptive use is associated with a reversible suppression of antral follicle count and a break from hormonal contraception may improve oocyte yield. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. 2017, **34**(9), 1137-1144 [cit. 2020-10-17]. ISSN 1058-0468. Dostupné z: doi:10.1007/s10815-017-0981-8
- [62] CLAURE, I., ANDERSON, D., KLAPPERICH, C. M. et al. Biomaterials and Contraception: Promises and Pitfalls. *Annals of Biomedical Engineering* [online]. 2020, **48**(7), 2113-2131 [cit. 2020-10-01]. ISSN 0090-6964. Dostupné z: doi:10.1007/s10439-019-02402-1
- [63] COUSSA, A., HASAN, H. A. and BARBER, T. M. Impact of contraception and IVF hormones on metabolic, endocrine, and inflammatory status. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. 2020, **37**(6), 1267-1272 [cit. 2020-05-04]. ISSN 1058-0468. Dostupné z: doi:10.1007/s10815-020-01756-z
- [64] GARIANI, K., HUGON-RODIN, J., PHILIPPE, J. et al. Association between polycystic ovary syndrome and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* [online]. 2020, **185**, 102-108 [cit. 2020-04-06]. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.11.019. ISSN 00493848. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384819305055>

- [65] Polycystic ovary syndrome (PCOS). In: *Mayo Clinic* [online]. [cit. 2020-04-23]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pcos/symptoms-causes/syc-20353439>
- [66] *In vitro* fertilization (IVF). In: *Mayo Clinic* [online]. 2019 [cit. 2020-10-11]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/in-vitro-fertilization/about/pac-20384716>
- [67] NIEDERBERGER, C., PELLICER, A., COHEN, J. et al. Forty years of IVF. *Fertility and Sterility* [online]. 2018, **110**(2), 185-324.e5 [cit. 2020-10-10]. ISSN 00150282. Dostupné z: doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.005
- [68] Ovarian hyperstimulation syndrome. In: *Mayo Clinic* [online]. [cit. 2020-05-04]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ovarian-hyperstimulation-syndrome-ohss/symptoms-causes/syc-20354697>
- [69] Intrauterine insemination (IUI). In: *Mayo Clinic* [online]. 2019 [cit. 2020-10-13]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/intrauterine-insemination/about/pac-20384722>