

HORMONÁLNA ANTIKONCEPCIA V PLÁNOVANOM RODIČOVSTVE – MOŽNOSTI POUŽITIA, SÚVISIACE RIZIKÁ A BENEFITY

Michaela Lattáková

I. gynekologicko-pôrodnická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

Plánované rodičovstvo sa zaraďuje medzi základné ľudské práva. Hormonálna antikoncepcia patrí medzi najrozšírenejšie a najspôľahlivejšie reverzibilné metódy plánovaného rodičovstva. Článok prináša prehľad o kombinovanej hormonálnej antikoncepcii a o čisto gestagénovej antikoncepcii, ich nežiadúcich účinkoch a nekontraceptívnych benefitoch.

Kľúčové slová: estrogény, gestagény, kombinovaná hormonálna antikoncepcia.

HORMONAL CONTRACEPTION IN FAMILY PLANNING – OPTIONS, RISKS AND BENEFITS

Family planning is one of the basic human rights. Hormonal contraception belongs to the most wide-spread and most reliable method of family planning. The article brings an overview of combined hormonal contraception and gestagen-only contraception and their undesirable effects and non-contraceptive benefits as well.

Key words: estrogens, progestins, combined oral contraceptive.

Via pract., 2008, roč. 5 (4/5): 192–194

Úvod

Hormonálna antikoncepcia patrí medzi najrozšírenejšie a najspôľahlivejšie reverzibilné metódy plánovaného rodičovstva, ktoré je jedným zo základných ľudských práv. V roku 2000 užívalo hormonálnu antikoncepciu približne 100 miliónov žien celého sveta. Podľa Národného centra zdravotníckych informácií koncom roka 2005 užívalo hormonálnu antikoncepciu na Slovensku takmer 280 tisíc žien.

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia

Prípravky kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (HA) sa považujú za bezpečné a ich benefit pri správnom užívaní vysoko prevyšuje potenciálne riziko nežiaducich účinkov. Stále však trvá snaha poskytnúť čo najviac možností individuálneho výberu pre pacientku, čiže vytvoriť tzv. antikoncepciu na mieru.

História

Začiatky vývoja HA siahajú do obdobia po 1. svetovej vojne. Pokrok vo farmaceutickom priemysle a nové technológie umožnili syntetizovať prvé steroidy, ktoré sa stali základom moderných antikonceptív.

Prvou zložkou každého kombinovaného antikonceptíva je **estrogén**. Najsilnejší prírodný estrogén je *17- β -estradiol*. Úsilie farmaceutického priemyslu nájsť estrogén s výhodnejšími vlastnosťami prinieslo najskôr jeho úpravu na *3-metyléter estradiolu (mestranol)*, ktorý bol základom prvých kontraceptív. Postupne bol nahradený účinnejším a o niečo silnejším *ethinylestradiolom (EE)*, ktorý tvorí prvú zložku všetkých v súčasnosti používaných prípravkov kombinovanej HA.

Druhá zložka kombinovanej HA, ktorou je **gestagén**, tiež prešla pomerne búrlivým vývojom. Prvým orálne aktívnym bol *gestagénny derivát testosterónu*. Jeho androgénne vlastnosti však neboli celkom odstránené, a tak prípravky mali nízky androgénny aj anabolický potenciál. Postupne sa však syntetizovali nové gestagény so stále nižším, až minimálnym vedľajším androgénnym účinkom. Práve ich vývoj umožnil znižovať dávky estrogénov v tabletkách. Známe je využitie *antiandrogénu (cyproteronacetát)* na antikoncepčné účely pre jeho vedľajší gestagénny účinok. Najnovšími prípravkami sú gestagény s antiandrogénnymi vlastnosťami (*dienogest a drospirenón*).

Užívanie starších prípravkov s obsahom viac ako 50 μ g EE sa spájalo s vysokým výskytom nežiaducich účinkov, preto vývoj kontinuálne smeroval k znižovaniu dávky hormónov. Dodnes najrozšírenejšieho uplatnenia sa dočkali prípravky s obsahom 30 μ g EE, ktoré sú užívateľkami veľmi dobre tolerované a považujú sa za zlatý štandard kombinovanej HA. Zámerom ďalšieho znižovania dávky hormónov bolo zlepšenie tolerancie hormónov pre rizikové skupiny pacientok. Preto sa na trh dostali prípravky s obsahom 20 μ g EE a menej (1).

Mechanizmus účinku

Účinok hormonálnej antikoncepcie spočíva na farmakologickom pôsobení exogénnych estrogénov a gestagénov cez negatívnu spätnú väzbu na hypotalamickej a hypofyzárnej úrovni k supresii vyplavovania *folikulostimulačného (FSH)* a *luteinizačného (LH)* hormónu z predného laloka hypofýzy. Na základe potlačenia vyplavovania gonadotropínov sa ovárium dostáva do funkčného pokoja. Nedochádza k zreniu folikulov, ovulácii, ani k tvorbe žltého telies-

ka. Gestagény spôsobujú, že endometrium prestáva byť vhodné na implantáciu vajíčka. Žliazky endometria sú redukované a atrofické. Znižuje sa permeabilita cervikálneho hlienu, ktorý sa stáva nepriestupný pre spermie, znižuje sa peristaltika túb (2).

Delenie podľa jednotlivých komponent

Všetky typy prípravkov v súčasnosti obsahujú ethinylestradiol a rozlišujú sa iba v jeho dávke. Podľa toho delíme prípravky na:

- vysoko dávkové (> 50 μ g),
- nízko dávkové (35 – 30 μ g),
- veľmi nízko dávkové (20 – 15 μ g).

Na rozdiel od estrogénov sú v prípravkoch kombinovanej HA zastúpené rôzne gestagény. Pre prax sa za najvhodnejšie považuje delenie podľa androgénnej aktivity:

- gestagény s reziduálnou androgénnou aktivitou – deriváty norethisterónu a gestagény odvodené od levonorgestrelu;
- gestagény s minimálnou androgénnou aktivitou – desogestrel, gestoden, norgestimát;
- gestagény s antiandrogénnou aktivitou – najsilnejší účinok má cyproterón acetát, miernejší dienogest a drospirenón (3).

Delenie podľa formy podania

V súčasnosti sú dostupné tri formy podania kombinovaných antikoncepčných prípravkov. Perorálne podanie patrí k dobre preverenej a široko užíwanej metóde, ktorá vyžaduje denné užívanie tabletky. Po prehltnutí tabletky nastáva rozpustenie v žalúdku, absorpcia z čreva a následne metabolizácia v pečeni, odkiaľ sa dostane ethinylestradiol do systémovej cirkulácie. Transdermálne podanie (formou náplasti)

Tabuľka 1. Najčastejšie uvádzané absolútne a relatívne kontraindikácie a zdravotné indikácie HA.

Absolútne kontraindikácie	Relatívne kontraindikácie
<ul style="list-style-type: none"> • neliečená, resp. nedostatočne liečená hypertenzia • TECH (aj v anamnéze) • akútne a chronické ochorenia pečene (okrem Gilbertovho syndrómu) • hormonálne závislé karcinómy 	<ul style="list-style-type: none"> • vek nad 35 rokov a fajčenie • ťažká dyslipidémia • diabetes mellitus s cievnymi zmenami • závažný prolaps mitrálnej chlopne • vaskulárna migréna • dlhodobá imobilizácia • plánovaný rozsiahly chirurgický výkon do 4 týždňov
Zdravotné indikácie	
<ul style="list-style-type: none"> • poruchy menštruačného cyklu • hyperandrogénne stavy (najmä syndróm polycystických ovárií) • premenopauza (vegetatívne symptómy a nepravidelný menštruačný cyklus) • dysmenorea • anamnéza funkčných ovariálnych cýst • rodinná anamnéza ovariálneho karcinómu • akné, idiopatický hirsutizmus 	

sa aplikuje raz týždenne a obchádza metabolizmus pečene, taktiež ako vaginálny krúžok, ktorý sa aplikuje jedenkrát mesačne do pošvy (4).

Riziká a vedľajšie účinky kombinovanej hormonálnej antikoncepcie

Tromboembolická choroba. Genetické príčiny (mutácia Leiden faktora, mutácia protrombínu, deficit proteínu S a C, deficit antitrombínu III) a získané faktory (antifosfolipidový syndróm, tehotenstvo, užívanie hormonálnej antikoncepcie, trauma, dlhodobá imobilizácia, malignity) pôsobia synergicky pri vzniku venózneho tromboembolizmu. Ženy s mutáciou Leiden faktora, neužívajúce kombinovanú HA majú riziko tromboembolickej choroby (TECH) asi 4-násobne zvýšené. Pri užívaní kombinovanej HA toto riziko stúpa na 30- až 50-násobok. Výskyt TECH u užívateľiek HA je v priamej súvislosti s dávkou estrogénov, čo viedlo k snahe znížiť obsah EE v prípravkoch. Relatívne riziko TECH pri nízkodávkovej antikoncepcii je 3- až 5-násobne vyššie ako u neužívateľiek (pre porovnanie riziko TECH v tehotenstve je 12-násobne vyššie), pričom najvyššie je v prvých 4 mesiacoch užívania a s dĺžkou užívania klesá. Po prerušení užívania klesá na úroveň neužívateľiek za 3 mesiace. Ďalšími faktormi ovplyvňujúcimi výskyt TECH sú fajčenie, hmotnosť, nízka pohybová aktivita a vek. U fajčiach užívateľiek HAK je riziko TECH zvýšené 3- až 5-násobne. Čisto gestagénová antikoncepcia nezvyšuje riziko vzniku TECH (5).

Metabolizmus lipidov a cholesterolu. Zložky HA pôsobia na produkciu HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu opačne. Zatiaľ čo estrogény zvyšujú hladinu HDL-cholesterolu a znižujú koncentráciu LDL-cholesterolu (zvyšujú aktivitu LDL-receptoru a urýchľujú tak odbúravanie LDL, zvyšujú množstvo apoproteínu A-I, a tak zvyšujú hladinu HDL; estrogény tiež zvyšujú hladiny VLDL), gestagény pôsobia opačne (dôsledkom stimulácie pečenej lipázy). Prípravky s gestagénmi s minimálnou androgénnou aktivitou zvyšujú koncentráciu HDL-cholesterolu pri minimálnom (alebo žiadnom) ovplyvnení koncentrácie LDL-cholesterolu.

Hepatobiliárny systém. Pečeň obsahuje estrogénne receptory a hormóny z tabletiiek sa pri klasickom perorálnom užívaní dostávajú do organizmu cestou portálneho obehu. V bežnej praxi sa vplyv HA na pečeň a ochorenia pečene preceňuje. Tento postoj sa pravdepodobne vytvoril v súvislosti s vysokými dávkami estrogénov, predovšetkým mestranolu, v minulosti. Stále pretrváva zvyk opakovaného vyšetřovania „pečeňových testov“, ktoré nemá žiadne vedecké odôvodnenie a klinický prínos (6).

Kardiovaskulárne ochorenia. Pri užívaní HA môže dochádzať k malému reverzibilnému vzostupu tlaku krvi. Príčinou je aktivácia systému renín-angiotenzín-aldosterón a klinický význam je minimálny, signifikantný vzostup tlaku krvi sa zachytí maximálne u 1 % žien. Pokiaľ ide o cieвне mozgové príhody u žien, ktoré nemajú hypertenziu a nefajčia, ich riziko sa nezvyšuje (7).

Karcinóm prsníka. Užívanie hormonálnej antikoncepcie môže byť spojené s asi 20 % zvýšením rizika výskytu včasného premenopauzálneho karcinómu prsníka. Ide však o ochorenie lokalizované, ktoré len veľmi mierne zvyšuje aktuálny výskyt ochorenia. Možno povedať, že ide o podobný vplyv, akým pôsobí tehotenstvo a postmenopauzálna hormonálna substitučná liečba vo vzťahu k riziku karcinómu prsníka. Predchádzajúca hormonálna antikoncepcia však môže byť sprevádzaná zníženým rizikom metastatického ochorenia prsníka a výskytom postmenopauzálneho karcinómu prsníka. Nakoniec, hormonálna antikoncepcia nezvyšuje do väčšej miery riziko karcinómu prsníka u žien s pozitívnou rodinnou anamnézou (8).

Najčastejšie uvádzané **absolútne a relatívne kontraindikácie a zdravotné indikácie** sú uvedené v **tabuľke 1** (9).

Nonkontraceptívne benefity kombinovanej hormonálnej antikoncepcie

Dysmenorea predstavuje jednu z najčastejších ťažkostí spojenú s menštruáciou. Postihuje 50 až 90 % mladých žien. Bolesť pri menštruácii spôsobuje

uvoľnenie väčšieho množstva prostaglandínov, ktoré spôsobujú zvýšenú aktivitu myometria. Viaceré štúdie dokumentujú, že užívanie znižuje uvoľňovanie prostaglandínov, a tak zmierňuje dysmenoreu (10).

Menorrhagia je definovaná ako zvýšená krvná strata počas menštruácie (nad 80 ml) a postihuje približne 10 % žien vo fertílno období. Zvýšená krvná strata vedie k sideropenickej anémii a v období premenopauzy je častou príčinou hysterektómie. HA navodzuje atrofiu endometria, a tak eliminuje krvné straty. V predĺžených režimoch užívania HA (3 – 4 cykly za sebou bez prerušenia užívania) je krvná strata ešte nižšia (11).

Endometrióza je definovaná ako ektopický výskyt endometria mimo uteru (najčastejšími lokalizáciami je ovárium, peritoneum, sakrouterinné väzy) a charakteristickými prejavmi je bolesť a sterilita. HA predstavuje liečbu prvej línie, je finančne nenáročná a má menej nežiadúcich účinkov v porovnaní s ostatnými preparátmi používanými v konzervatívnej liečbe endometriózy (12).

Akné a hirsutizmus sú prejavmi hyperandrogenizmu a často sú spojené so syndrómom polycystických ovárií. Vo vzťahu k týmto poruchám pôsobí kombinovaná HA niekoľkými mechanizmami. Estrogénna zložka zvyšuje produkciu SHBG (sex hormon binding globulin) v pečeni, a tak **znižuje hladinu voľných androgénov** v krvi. Ďalej cestou spätnej väzby pôsobí na supresiu gonádotropínov, a tak potláča tvorbu androgénov, a to nie len ovariálnych (testosterón, androsténdión), ale aj *dehydroandrosténdión sulfátu*, produkovaného nadobličkami. Gestagén pôsobí znížením aktivity 5-reduktázy, enzýmu, ktorý konvertuje testosterón na periférne účinný *dihydrotestosterón*. Priaznivý vplyv na akné sa prejaví o 3 až 6 mesiacov od začiatku užívania, vplyv na hirsutizmus za približne za 12 mesiacov.

Myomatóza. Otázka výskytu myómov u užívateľiek HA zostáva otvorená. Niektoré práce uvádzajú výrazný pokles, iné práce však nižší výskyt neznamenali (6).

Benígne ovariálne nádory. Užívanie kombinovanej HA je spojené s nižším rizikom funkčných ovariálnych cýst (korpusluteálnych aj folikulárných) a taktiež s nižším výskytom serózneho a mucinózneho adenómu. Znížené riziko je v asociácii s dĺžkou liečby (10).

Karcinóm ovária. Kombinovaná HA má **silný protektívny efekt**, čo je dôsledkom blokovania ovulácie a zníženia stimulačného vplyvu gonádotropínov. Vzhľadom k vysokej mortalite na karcinóm ovária je u žien s vysokým rizikom (predovšetkým s pozitívnou rodinnou anamnézou a prítomnosťou mutácie BRCA1 a BRCA2) užívanie HA vyslovene indikované.

Karcinóm endometria. Mechanizmus ochranného vplyvu spočíva v gestagénnej dominancii,

Tabuľka 2. Prehľad dostupných antikoncepčných prípravkov na Slovensku.

Vysoká dávka 50µg EE	Nízka dávka		Veľmi nízka dávka		Gestagénová antikoncepcia
	35 µg EE	30 µg EE	20 µg EE	15 µg EE	
Anteovín	Diane 35 Cilest Chloe Minerva	Belara Femoden Jeanine Lindynette 30 Marvelon Microgynon Minisiston Minulet Regulon Yadine	Harmonet Lindynette 20 Logest Novynette Mercilon Yasminelle Evra (náplaste)	Mirelle Minesse Nuvaring (vagi- nálny krúžok)	Cerazette Postinor Implanon Depo-Provera

ktorá **potláča mitotickú aktivitu** endometria. U užívateľiek HA klesá riziko po roku užívania asi o 20 %, po 4 rokoch o 50 % a po 12 rokoch o 70 %. Ochrana pretrváva u bývalých užívateľiek dlhodobo. HA **znižuje aj výskyt hyperplázie** a atypickej hyperplázie, ktorá je prekancerózou (6).

Kostná denzita. U žien v období perimenopauzy, keď dochádza k výkyvom hladín estradiolu a FSH, užívanie hormonálnej antikoncepcie signifikantne zvyšuje kostnú denzitu (12). U mladých žien s amenoreou (mentálna anorexia, hypogonádotropný hypogonadizmus) má taktiež užívanie kombinovanej HA pozitívny vplyv z hľadiska kostnej denzity. Užívanie nízkodávkovaj aj ultra-nízkodávkovaj HA pravdepodobne nemá vplyv na kostnú denzitu u zdravých žien vo fertílom období (13).

Gestagénová antikoncepcia

Gestagénová antikoncepcia je založená na kontinuálnom udržiavaní nízkej stabilnej hladiny syntetického gestagénu v krvi. Užíva sa vo viacerých formách:

- **kontinuálna perorálna antikoncepcia** (tzv. minipilulky) – na trhu dostupná jediná perorálna čisto gestagénová antikoncepcia obsahuje 75 µg *desogestrelu*, ktorý je rýchlo metabolizovaný na účinný etonogestrel. Pri tomto prípravku dochádza k inhibícii ovulácie v 97 % cyklov, pričom obmedzenie v presnosti užívania je 12 hodín, teda rovnaké ako pri kombinovanej hormonálnej antikoncepcii (15);
- **injekčná gestagénová antikoncepcia**, ktorá spočíva v intramuskulárnej aplikácii depotných gestagénov – *medroxyprogesterónacetátu*. Aplikuje sa raz za 12 týždňov a navodzuje anovulačné cykly tým, že blokuje predovulačný vzostup LH (16);
- **gestagénové implantáty** sa aplikujú podkožným vložením biologicky nedegradabilného systému obsahujúceho gestagén (levonorgestrel, etonogestrel – metabolit desogestrelu);

- **postkoitálna antikoncepcia** – najpoužívanejšie sú vysoké dávky gestagénu. Používa sa pri zlyhaní bariérových metód antikoncepcie alebo pri veľmi nízkej frekvencii pohlavných stykov.

Gestagénová antikoncepcia je metódou prvej voľby u žien s kontraindikáciou aplikácie estrogénov a kombinovanej hormonálnej antikoncepcie, u žien s hypertenziou, prolapsom mitrálnej chlopne, ako i u žien trpiacich vaskulárnou migrénou. Možno ich použiť počas laktácie, či u silných fajčiarok nad 35 rokov a diabetičiek s cievnymi zmenami. Jej nevýhodami sú poruchy menštruačného cyklu (nepravidelné krvácanie, špinenie, amenorea), hmotnostný prírastok, zvýšený výskyt ovariálnych cýst (chýba blokujúci vplyv estrogénov na produkciu FSH v hypofýze), možné negatívne ovplyvnenie kostnej denzity, zhoršenie akné a kvality pleti (v dôsledku vedľajšej androgénnej aktivity gestagénu) (9).

Literatúra

1. Nižňanská Z. Nízkodávková kombinovaná hormonálna antikoncepcia. *Gynekol Prax* 2003; 1: 45–50.
2. van Heusden AM, Fauser BCJM. Residual ovarian activity during oral steroid contraception. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 345–358.
3. Ondrová D. Antikoncepcie pro mladistvé. *Gynekol prax* 2004; 2: 173–178.
4. Van den Heuvel MW et al. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72: 168–174.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Venous thromboembolism and hormonal contraception, Guideline No. 40, October 2004; http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/VTE_hormonal_contraception.pdf.
6. Čepický P. Hombinovaná hormonálna antikoncepcie. *Mod Gynek Porod* 2004; 13: 585–619.
7. Speroff L, Glass RH, Kase, NG. *Clinical gynecologic Endocrinology and infertility*. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, 1999: 691–694.
8. Fuchs V. Vývoj moderní kontracepcie. *Prakt Léč* 2002; 82: 664–670.
9. Václavová Z, Cibula D. Hormonálna antikoncepcia. In: Borovský M, Václavová Z. *Hormonálna liečba v gynekológii*. SAP Bratislava 2005: 25–35.
10. The ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 513–525.
11. Anderson FD, Hait H A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 2003; 68: 89–96.
12. Moore J, Kennedy S Prentice A. Modern combine oral contraceptives for pain associated with endometriosis *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD 001019.
13. Gambacciani M, Cappagli B, Lazzarini V et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: Effects of different low dose oral contraceptive preparations on bone mineral density. *Maturitas* 2006; 54: 176–180.
14. Nappi C, Di Spiezo Sardo A, Acunzo G et al. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2003; 67: 355–359.
15. Cibula D. Cerazette – nová spoľahlivá pilulka bez estrogénu – prehľad výsledkov publikovaných štúdií. *Mod Gynek Porod* 2005. <http://www.levret.cz/texty/casopisy/mgp/obsahy/vol14c2s/cibula.php>.
16. Borovský M. Hormonálna antikoncepcia. In: Kreze A a kol. *Všeobecná a klinická endokrinológia*. AEP Bratislava 2004: 495–504.

Prehľad dostupnej hormonálnej antikoncepcie na Slovensku uvádza **tabuľka 2**.

Závery

- Pri výbere hormonálnej antikoncepcie je nutné zohľadniť dávku ethinylestradiolu a typ gestagénu.
- Najzávažnejším rizikom pri užívaní kombinovanej hormonálnej antikoncepcie je tromboembolická choroba, preto je nutná podrobná a cielelná anamnéza a pri podozrení na vrodený trombofilný stav vyšetrenie hematológom.
- Hormonálna antikoncepcia poskytuje množstvo benefitov, ako je pravidelný menštruačný cyklus, priaznivé ovplyvnenie dysmenorey, znížený výskyt funkčných, ovariálnych cýst, ako aj karcinómu endometria a ovária.
- Pri kontraindikácii kombinovanej hormonálnej antikoncepcie je možné užívať čisto gestagénovú antikoncepciu.
- Okrem klasického perorálneho podávania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie je možnosť transdermálnej a vaginálnej aplikácie.



MUDr. Michaela Lattáková, PhD.
I. gynekologicko-pôrodná klinika LFUK
Antolská 11, 85107 Bratislava
e-mail: michaela.lattakova@gmail.com