

KONTRACEPTIVA V GYNEKOLOGICKÉ PRAXI

Michael Fanta

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

Článek podává souhrnný přehled o metodách a přípravcích hormonální antikoncepce dostupných v současnosti na našem trhu, jejich vlastnostech, kontraindikacích, spolehlivosti a příznivých účincích.

Klíčová slova: ethinylestradiol, gestageny, kontraindikace

CONTRAINDICATIONS IN GYNECOLOGICAL PRACTICE

Review article presenting summary of contraceptive methods and modalities available in our market, their properties, contraindications, reliability and additional positive effects.

Key words: ethinyl estradiol, progestins, contraindications.

Klin Farmakol Farm 2008; 22 (4): 149–152

V současnosti užívá některý z přípravků hormonální antikoncepce v České republice přibližně 40 % žen ve fertilním věku. Tímto počtem jsme se zařadili mezi vyspělé země s výbornými výsledky v oblasti plánovaného rodičovství.

Hormonální antikoncepce je metoda spolehlivá, riziko selhání během prvního roku užívání je výrazně nižší než 1%. Spolehlivost kontracepčních metod je vyjadřována Pearlovým indexem (počet gravidit na 100 uživatelek dané metody v průběhu jednoho roku); u přípravků hormonální antikoncepce se pohybuje okolo 0,5 (1).

Přípravky hormonální kontracepce lze dělit podle několika kritérií. Podle složení na kombinovanou (estrogen-gestageni) a gestageni, podle konstrukce (hladin hormonů v různých fázích cyklu) na monofázické (neměňící se jedna hladina hormonů po celou dobu cyklu), bifázické, trifázické, kombifázické atd. (dvě, resp. tři a více různých dávek), podle aplikační formy na perorální a depotní (injekční, transdermální, podkožní implantát atd.), podle obsahu/dávky estrogeni složky na přípravky s vysokou dávkou (nad 40 µg ethinylestradiolu), nízkou dávkou (30–37,5 µg), velmi nízkou dávkou (15–20 µg ethinylestradiolu; přípravky s 15 µg jsou někdy označovány jako s extrémně nízkou dávkou).

Mechanismus účinku hormonální antikoncepce je komplexní, působí na několika úrovních reprodukčního systému. Nejvýznamnějším efektem je blokáda ovulace supresí hypotalamických releasing faktorů s následnou inhibicí gonadotropinů, dále dochází ke změnám charakteru cervikálního hlenu (neprostupnost pro spermie), endometria (nereceptivní pro nidaci plodového vejce), tubární motility. Narozdíl od starších přípravků gestageni kontracepce, které byly spojeny pouze s inkonzistentní blokádou ovulace a hlavním mechanismem bylo ovlivnění kvality cervikálního hlenu, nové přípravky gestageni kontracepce již ovulaci inhibují podobně spolehlivě jako přípravky kombinované antikoncepce.

Názory na kontraindikace často přetrvávají z doby vysokodávkovaných přípravků, v současnosti jsou za **absolutní kontraindikace** kombinované hormonální antikoncepce považovány tyto stavy (2, 3):

- tromboembolická nemoc v anamnéze, vrozené hyperkoagulační stavy (hereditární trombofilie)
- hormonálně dependentní nádory (prs, vyšší stadia karcinomu endometria)
- ICHS, cévní mozková příhoda, neléčená nebo nedostatečně korigovaná arteriální hypertenze, primární plicní hypertenze; obecně stavy významně zvyšující či nevylučující rizika kardiovaskulárních komplikací (věk > 35 let a kouření > 15 cigaret denně, fibrilace síní, migrény s auroou atd.)
- šestinedělí a laktace
- akutní onemocnění jater a chronické jaterní choroby spojené s poruchou jaterních funkcí, tumory jater
- diabetes mellitus s orgánovým postižením.

Gestageni antikoncepce kromě gravidity a přecitlivělosti na přípravek prakticky nemá absolutní kontraindikace, mezi relativní patří karcinom prsu a závažná jaterní postižení (4).

Kombinovaná hormonální antikoncepce

Zatímco gestagenů je v přípravcích kombinované hormonální antikoncepce k dispozici celá řada, dominantní *estrogeni složkou* je po mnoho let pouze ethinylestradiol.

Redukce obsahu ethinylestradiolu z kategorie vysokodávkovaných přípravků na nízkodávkované (z 50 na 30–35 µg) vedla ke snížení počtu úmrtí na kardiovaskulární příhody o 60 % (5). Zároveň se výrazně snížila incidence méně závažných vedlejších účinků. Přípravky s více než 35 µg ethinylestradiolu by měly být předepisovány pouze v indikovaných případech, např. ženám s opakovaným výskytem nepravidelného krvácení.

Při dalším snižování obsahu estrogenů pod 30 µg bylo hlavním požadavkem zajištění dobré **kontroly cyklu**, která je pro compliance a dlouhodobé užívání limitující. Kontrola cyklu je vyjádřena výskytem nepravidelného krvácení z průniku, špinění, absencí pseudomenstruačního krvácení ze spádu, jeho délkou a intenzitou. Při srovnávání přípravků se stejným gestagenem se stabilita cyklu snižuje s klesajícím množstvím ethinylestradiolu (6). Vliv na kontrolu cyklu má i obsah a typ gestagenu.

Kromě dobré kontroly cyklu má vliv na compliance uživatelek hormonální antikoncepce výskyt dalších, převážně estrogen-dependentních, **méně závažných vedlejších účinků**, např. nevolnosti, bolestí hlavy, napětí v prsou, změn nálady atd. Incidence těchto subjektivních obtíží je při užívání přípravků s 20 µg ethinylestradiolu nižší než u kontraceptiv s 35 µg, ale není spojena s častějším vysazením nebo přerušením užívání ve skupině uživatelek s 35 µg (7, 8, 9). Tento fakt potvrzuje vliv individuální snášenlivosti a známou psychosomatickou složku intolerance.

Vývoj v oblasti kombinované hormonální antikoncepce zaměřený na redukci obsahu estrogenů se zastavil na 15 µg ethinylestradiolu (přípravky označované jako „s extrémně nízkou dávkou“ či „ultranízkodávkované“). Takto nízký obsah hormonů je umožněn změnou režimu užívání z 21denního na 24denní. Tím se zkrátila sedmidenní pauza v užívání („pills-free interval“), během níž obvykle dochází k pseudomenstruačnímu krvácení ze spádu, na 4 dny. Po tuto dobu ženy užívají tabletky obsahující placebo, aby se minimalizovaly možné chyby v užívání. Kratší pauza způsobuje delší ovariální supresi a nižší fluktuaci plazmatických hladin hormonů a zajišťuje tak vysokou spolehlivost a uspokojivou kontrolu cyklu.

Spolehlivost je srovnatelná s přípravky s vyšším obsahem estrogenů a gestagenů (11, 12). Incidence pravidelných pseudomenstruačních krvácení je nižší než u jiných přípravků kombinované hormonální antikoncepce, nevýhodou je častější výskyt nepravidelného krvácení.

videlného krvácení z průniku a špinění (až u 20 % v prvních cyklech) (11, 12). Incidence pravidelného menstruačního cyklu se však zvyšuje s dobou užívání (12). Celkově lze hodnotit kontrolu cyklu při ultranízkodávkované antikoncepci jako přijatelnou, nepravidelné krvácení není spojeno se signifikantně rozdílným procentem přerušení užívání než u jiných kontraceptiv.

Po mnoha letech dominantního postavení ethinylestradiolu jako estrogenní složky je v blízké budoucnosti očekáváno uvedení alternativy v podobně přirozeného estradiolu, resp. estradiolvalerátu. Dosud limující faktor, který bránil uvedení kombinace s estradiolem, častý výskyt nepravidelného krvácení, byl překonán kombinací s novými gestageny. Před uvedením na trh je tak tetrafazický přípravek s estradiolvalerátem a dienogestem a monofazický přípravek s estradiolem a norgestrolacetátem.

Většina syntetických **gestagenů** jsou deriváty 19-nortestosteronu, mohou tak vykazovat určitý stupeň reziduální androgenní aktivity. Hlavní snahou při vývoji nové gestagenní komponenty v přípravcích kombinované hormonální antikoncepce byl gestagen s minimálním nepříznivým metabolickým působením. Vliv gestagenů na lipidové spektrum a metabolismus sacharidů závisí právě na míře jejich androgenní aktivity. Cílem byl tedy přípravek obsahující gestagen s minimální nebo nulovou androgenní aktivitou.

Stupeň androgenního potenciálu gestagenů závisí nejen na jejich afinitě k androgenním receptorům a míře indukce jejich aktivity, ale i afinitě k SHBG. Pozitivní vliv estrogenní složky na syntézu SHBG v kombinovaných kontraceptivech tak může být antagonizován afinitou progestinu k SHBG. Vazba progestinu na SHBG vede k vytěsnění a uvolnění již navázaného a tedy biologicky inaktivního testosteronu.

Androgenní aktivita se u jednotlivých gestagenů liší. Obecně platí, že vyšší androgenní potenciál mají starší gestageny. Hlavním zástupcem gestagenů 2. generace s reziduální androgenní aktivitou je **levonorgestrel**, který je dostupný v kombinovaných přípravcích s 20 až 50 µg ethinylestradiolu. V posledním přípravku s levonorgestrem uvedeným na trh je jeho obsah snížen na dávku, která z hlediska androgenního potenciálu prakticky nemá klinický význam (20 µg ethinylestradiolu a 100 µg levonorgestrelu); v placebem kontrolované studii byl prokázán i jeho efekt v léčbě akné (10).

Gestageny 3. generace – **gestoden**, **desogestrel**, **norgestimát** – patří mezi gestageny s minimální reziduální androgenní aktivitou, mají příznivější metabolické působení – zvyšují koncentraci HDL-cholesterolu a mají zcela minimální vliv na metabolismus sacharidů. V současnosti jsou nízkodávkované přípravky kombinované hormonální antikoncepce

s těmito gestageny nejrozšířenějšími přípravky na našem trhu, jsou k dispozici v přípravcích s 15 až 40 µg ethinylestradiolu.

Poslední generace gestagenů je spojena s nulovým reziduálním androgenním potenciálem, tzn. má nulovou afinitu k androgennímu receptoru a naopak vykazuje účinky antiandrogenní. **Dienogest** patří stejně jako gestageny 3. generace mezi deriváty 19-nortestosteronu, od nichž se liší přítomností 17α-kyanomethylové skupiny místo ethinylové. Kromě nulového androgenního potenciálu, antiandrogenního účinku (odpovídá cca 40 % efektu antiandrogenu cyproteronacetátu) má výrazný gestagenní účinek, který je zodpovědný za velmi dobrou kontrolu (na našem trhu v kombinaci s 30 µg ethinylestradiolu).

Jediný syntetický gestagen s antimineralokortikoidním účinkem je **drosiprenon**. Drosiprenon je derivát 17α-spirolaktonu s antagonistickým působením na mineralokortikoidních (aldosteronových) receptorech, má tedy stejně jako přirozený progesteron v luteální fázi mírný natriuretický efekt. Působí tak proti účinku estrogenů na renin-angiotensin-aldosteronový systém, který může vést u zvlášť vnímavých uživatelů k manifestaci subjektivních příznaků spojených se sklonem k retenci tekutin (napětí prsů, pocit nadýmání, otoků). Na trhu je v přípravcích kombinované antikoncepce s 20 a 30 µg ethinylestradiolu, v klasickém režimu užívání (21 dní užívání + 7 dní pauza, tzv. „hormone-free interval“) a nově i v režimu 24/4 (24 dní aktivních tablet + 4 dny placebo), který prodlužuje antimineralokortikoidní a antiandrogenní účinek o další 3 dny. Nižší fluktuace hormonálních hladin díky prodlouženému režimu znamená nižší výskyt nežádoucích účinků, které se manifestují v období 7denní pauzy při klasickém schématu užívání.

Dalšími gestagenními složkami v kombinovaných přípravcích dostupných na našem trhu jsou **cyproteronacetát** – antiandrogen s gestagenním účinkem na endometrium, **chlormadinonacetát**, rovněž vykazující slabší antiandrogenní účinek.

Depotní aplikační formy kombinované hormonální antikoncepce

Jedním z posledních trendů ve vývoji v oblasti hormonální antikoncepce je zlepšovat compliance náhradou nutnosti každodenního užívání perorální formy formou depotních přípravků. Z kombinovaných přípravků jsou na našem trhu k dispozici dva. Kromě stabilnějších hormonálních hladin je jejich výhodou absence gastrointestinálních obtíží spojených s perorální aplikací a first-pass efektu v játrech. **Vaginální kroužek** s 15 µg ethinylestradiolu a 120 µg etonogestrelu (aktivní metabolit desogestrelu, gestagenu 3. generace). Zavádí se do pochvy, kde spolehlivě působí po dobu 3 týdnů, poté se odstraní

na 7 dní, během nichž dojde k pseudomensesrvačnímu krvácení a na další 3 týdny se zavede nový kroužek. Zavádění je snadné, nevyžaduje asistenci gynekologa. Mezi výhody patří nižší fluktuace hormonálních hladin než u perorální formy, dobrá kontrola cyklu, mezi nevýhody patří u přibližně 8 % uživatelů popísované snížení libida, pouze 2,5 % žen si stěžovalo na vaginální diskomfort; ke spontánní expulzi dochází v 2,6 % případů. **Transdermální forma** obsahuje 20 µg ethinylestradiolu a 150 µg norelgestrominu (metabolit norgestimátu), aplikuje se 1x týdně. Je spojena rovněž s nižší fluktuací hormonálních hladin. Vysoká přilnavost náplasti je zachována i v náročnějších podmínkách (horko, vlhko, fyzická zátěž), 20 % uživatelů popisovalo lokální kožní reakce (13).

Kromě spolehlivosti a při respektování kontraindikací i bezpečnosti mají hormonální kontraceptiva i významné **nekontracepční příznivé účinky**, které jsou obvykle zmiňovány méně často než jejich rizik či nežádoucí účinky. Kromě výrazného snížení počtu umělých přerušování těhotenství, extrauterinních gravidit, mají protektivní vliv na výskyt karcinomu endometria, ovariálního karcinomu a kolorektálního karcinomu, který přetrvává až 20–30 let po vysazení (14, 15). Některé kvalitní nové studie nezjistily vyšší riziko karcinomu prsu, které bylo dosud uváděno jako mírně zvýšené u uživatelů kombinované hormonální antikoncepce (15). Kromě toho hormonální antikoncepce snižuje výskyt pánevního zánětu. Přípravky kombinované hormonální antikoncepce jsou nejvýznamnější léčebnou modalitou hyperandrogenního syndromu a pánevní bolesti (dysmenorea).

Gestagenní antikoncepce

Gestagenní antikoncepční přípravky jsou alternativou pro ženy s kontraindikacemi přípravků kombinované hormonální antikoncepce, její intolerancí nebo pro kojící ženy. K dispozici je ve formě perorálních tablet (75 µg desogestrelu), depotní formy jsou subkutánní implantát (3 roky působící tyčinka o délce 40 mm a průměru 2 mm uvolňující etonogestrel) a jako intramuskulární injekce (DMPA – depotní medroxyprogesteronacetát aplikovaný 1x za 3 měsíce). Častým nežádoucím účinkem všech typů gestagenní antikoncepce je nepravidelné krvácení, kvůli kterému tuto metodu vysazuje mezi 20–30 % uživatelů, DMPA je spojena s negativním působením na kostní denzitu u adolescentního věku před ukončením kostní zrlosti (16).

Zvláštním typem gestagenní antikoncepce je **postkoitální antikoncepce**, kterou lze užít do 72 hod. po nechráněném pohlavním styku.

Další kontracepční metodou, která využívá gestagenu, je medikované nitroděložní tělíško/intrauterinní systém uvolňující levonorgestrel (**LNG-IUS**). LNG-IUS je vhodná pro ženy se zhoršenou compliance,

které neplánují graviditu v následujících 5 letech. LNG-IUS lze využít i k léčbě silného či nepravidelného krvácení, děložních myomů. Kontraindikací je akutní pánevní zánět, anatomické poměry znemožňující inzerci do dělohy, karcinom prsu do 5 let po léčbě, nevysvětlitelné krvácení z dělohy.

Závěr

V současné době je k dispozici široké spektrum antikoncepčních metod a přípravků, které umožňují maximálně individuální přístup při jejich volbě pro konkrétní ženu. Moderní přípravky jsou spolehlivé, bezpečné a dobře snášené a kromě kontracepčního účinku přinášejí i řadu prospěšných nekontracepčních vlastností.

MUDr. Michael Fanta

Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK
Apolinářská 18, 128 51 Praha 2
e-mail: michael.fanta@volny.cz

Literatura

1. Nelson A. Contraceptive Update Y2K: Need for Contraception and New Contraceptive Options. Clinical Cornerstone 2000, 3 (1): 48–62.
2. Čepický P, Cibula D, Dvořák K, et al. Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. Česká gynekologie 2000, 65 (4), 279–282, aktualizace 2005.
3. Medical eligibility for contraceptive use WHO 2004, www.who.int/reproductive-health.
4. Čepický P, Cibula D, Dvořák K, et al. Doporučení k předpisu gestagenní kontracepce. Česká gynekologie 2001; 66: 140.
5. Meade TW, Greenberg G, Thompson SG. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30-microgram oestrogen preparations. Br. Med. J. 1980; 280:1157–1161.
6. Endrikat J, Muller U, Dusterberg B. A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene and 30 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene, with respect to efficacy, cycle control, and tolerance. Contraception 1997; 55: 131–137.
7. Endrikat J, Dusterberg B, Ruebig A, Gerlinger C, Strowitzki T. Comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of two low-dose oral contraceptives in a multicenter clinical study. Contraception 1999; 60: 269–274.
8. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V. Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20µg and 35µg estrogen preparations. Contraception 1999; 60: 321–329.
9. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179: 577–582.
10. Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, et al. A randomized, controlled trial of a low dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel in acne treatment. Fertil Steril 2001, 76 (3), 461–468.
11. Gestodene Study Group 322. The safety and contraceptive efficacy of a 24-day low- dose OC regimen containing gestodene 60 µg and ethinylestradiol 15 µg. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care 1999; 4: 9–15.
12. Gestodene Study Group 324. Cycle control, safety and efficacy of a 24-day regimen of gestodene 60 µg/ethinylestradiol 15 µg and a 21-day regimen of desogestrel 150 µg/ethinylestradiol 20 µg. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care 1999; 4: 17–25.
13. Fanta M. Transdermální forma kombinované hormonální antikoncepce. Česká gynekologie 2003; 68 (5), 341–345.
14. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet 2008; 371 (9609): 303–14.
15. Hannaford PC. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. BMJ 2007; 335: 651.
16. Walsh JS, Eastell R, Peel NF. Effects of Depot medroxyprogesterone acetate on bone density and bone metabolism before and after peak bone mass: a case-control study. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Apr; 93 (4): 1317–1323.