



HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

Autoři: Mgr. Kateřina Ládová^{1,2},
PharmDr. Josef Malý, Ph.D.^{1,3},
PharmDr. Tereza Hendrychová, Ph.D.⁴
Katedra sociální a klinické farmacie,
Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové¹
Lékárna Na náměstí, Česká Lípa²
Nemocniční lékárna FN Motol, Praha³
Lékárna U zlatého Iva Dobruška⁴

Oponent: Prim. MUDr. Petr Herman,
Femisalva s.r.o., gynekologická
ambulance Opava
Odpovědný člen redakční rady:
PharmDr. Ivana Sokolová,
Lékárna Modrá hvězda, Bílovec

Obsah

1. Úvod
 2. Cíl DP
 3. Klasifikace a index spolehlivosti
 4. Hormonální antikoncepce a fyziologie ženského pohlavního systému
 5. Kombinovaná hormonální antikoncepce
 - Základní charakteristika
 - Obsah a konstrukce
 - Postup před nasazením kombinované antikoncepce
 - Rizika kombinované antikoncepce – kontraindikace, nežádoucí účinky, lékové interakce
 - Návrat plodnosti, mýty a omyly
 - Perorální kombinovaná hormonální antikoncepce
 - Transdermální náplast
 - Vaginální inzert
 6. Gestagenní antikoncepce
 - Základní charakteristika
 - Gestagenní antikoncepce jako metoda volby u vybraných stavů
 - Postup před nasazením gestagenní antikoncepce
 - Rizika gestagenní antikoncepce – nežádoucí účinky, kontraindikace, lékové interakce
 - Perorální progestiny
 - Depotní progestiny – depotní medroxyprogesteron acetát, depotní subkutánní etonogestrel
 - Nitroděložní (intrauterinní) inzert s levonorgestrel
 7. Postkoitální antikoncepce
 8. Hormonální antikoncepce u žen s diabetem mellitem, obezitou, epilepsií
 9. Závěr
- Pacientské a odborné webové stránky
Použité zkratky
Použitá a doporučená literatura
Příloha: Přehled zásad aplikace léčivých přípravků s obsahem kombinované hormonální antikoncepce.

1. Úvod

Hormonální antikoncepce (HAK) se poprvé dostala do povědomí veřejnosti v 60. letech minulého století, kdy se na trhu objevila první antikoncepční pilulka. Dnes se jedná o nejrozšířenější způsob zabránění početí a je ukazatelem vyspělosti země v problematice plánování rodičovství a snížení počtu umělých potratů¹. Prozatím nebylo zvykem, aby lékárník věnoval větší pozornost problematice antikoncepce (kontracepce), proto zejména mladší pacientky neočekávaly od lékárníka nic jiného než výdej předepsaného léčivého přípravku. Ke změně může dojít nejen díky rozvíjející se konzultační službě v lékárně, ale patrně i v souvislosti se zavedením postkoitální antikoncepce do režimu „výdej bez lékařského předpisu s omezením“².

Uvažovaná konzultace v lékárně by měla přinést relevantní informace o využití antikoncepce, možnostech výběru vhodného kontracepčního přípravku a maximalizaci účinku díky dobré znalosti správného používání daného léčivého přípravku. Pozornost je nezbytné věnovat i způsobům efektivní podpory adherence nebo minimalizaci rizik kontracepce, respektive identifikaci a řešení lékových problémů souvisejících s užíváním HAK jako jsou nežádoucí účinky, lékové interakce nebo situace, při kterých není považováno podávání HAK za bezpečné – je kontraindikováno³.

2. Cíl DP

Doporučený postup by měl lékárníka nasměrovat k racionálnímu poradenství stran hormonální antikoncepce a optimalizaci výběru vhodné kontracepční metody s ohledem na preferenci a zdravotní stav ženy a na potenciální rizika dané antikoncepce.

3. Klasifikace a index spolehlivosti

HAK je široce používanou, ne však jedinou metodou, jak zabránit těhotenství. V lékárně je běžně dostupná bariérová antikoncepce (kondom) a lokální antikoncepce v podobě spermicidů. Tabulka 1 naznačuje rozdělení antikoncepce a přibližné hodnoty spolehlivosti vybraných kontracepčních metod. HAK zastupuje ženskou, reverzibilní, tj. s jednoduchým návratem plodnosti, kontracepční metodu obsahující chemicky upravené ženské pohlavní hormony. Podle složení se rozlišuje kombinovaný (estrogen-gestagenní) a gestagenní typ HAK.

Spolehlivost kontracepčních metod se nejčastěji hodnotí pomocí tzv. Pearlova indexu – počet žen ze 100, které by otěhotněly při užívání kontracepce v jednom roce¹, přičemž míra spolehlivosti je závislá na běžném či ideálním použití konkrétní metody. Běžné použití znamená občas nesprávnou a nekonzistentní aplikaci, např. užívání tablet s prošlou expirací⁴.

Tab. 1 Přehled vybraných kontracepčních metod a jejich indexy spolehlivosti^{1,4}

Kontracepční metoda	Pearlův index (<i>ideální – běžné použití</i>)
Ireverzibilní	
Mužská sterilizace	0–0,15
Ženská sterilizace	0–0,5
Reverzibilní	
<i>Hormonální</i>	
Nitroděložní systém s levonorgestremem	0,02–0,2
Nitroděložní tělíčko s mědí	0,2–0,8
Depotní gestagenní antikoncepce	0–1
Kombinovaná perorální antikoncepce	0,1–0,4
Perorální gestagenní antikoncepce	0,14–9,6
Transdermální náplast, vaginální inzert	0,3–8

Bariérové	
Kondom	14
Pesar*	1–20
Přirozené	
Metoda neplodných dnů	14–35
Metoda sledování bazální teploty	1–3
Přerušovaný styk	8–38
Spermicidy	0,1–25
Nechráněný styk	80–85

* Uveden jako ukázka ženské bariérové antikoncepce; v České republice nedostupný.

4. Hormonální antikoncepce a fyziologie ženského pohlavního systému

Mechanismus účinku obou typů HAK zasahuje hned na několika úrovních reprodukčního cyklu ženy, přičemž nejdůležitější je inhibice ovulace. Podání již nízkých dávek estrogenů (např. 0,015 mg ethinylestradiolu) v kombinaci s progestiny (gestageny) dostává vaječníky do klidového stádia a brání dozrávání ovariálních folikulů a tvorbě žlutého tělíska. Děje se tak na základě negativní zpětné vazby obou hormonálních složek, které blokují sekreci gonadoliberinu (GnRH) z hypotalamu, folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH) z adenohipofýzy. Tím dochází k útlumu produkce estrogenů, mimo jiné zodpovědných za proliferaci děložního endometria a syntézu progesteronových receptorů. Užívání HAK působí nízké koncentrace FSH a LH (a také estrogenů a progesteronu) v plazmě bez typických vzestupů hladin během cyklu a s tím spojených účinků jednotlivých hormonů^{5,6}.

Z ovlivnění jiných hormonálně dependentních procesů než hypotalamo-hypofyzární osy pak vyplývá „non-kontracepční“ využití HAK¹.

Prostřednictvím progestinů se vedle zásahu do činnosti endokrinního systému kontracepční účinek HAK projevuje snížením motility vejcovodů, potlačením proliferace endometria a změnou uspořádání mukopolysacharidů cervikálního hlenu, kdy tak vzniká neprostupná bariéra pro spermie⁷.

Zvláštní případ HAK tvoří nitroděložní tělísko s levonorgestrem, které působí kombinovaným mechanismem účinku. Vedle zmíněných kontracepčních účinků progestinů způsobuje lokální koncentrace levonorgestrelu na endometrium poškození glykoproteinového obalu vajíčka a znemožnění fúze vajíčka a spermie⁸.

5. Kombinovaná hormonální antikoncepce (combined contraception, CC)

Základní charakteristika

CC představuje nejčastěji předepisovanou HAK a v současnosti jsou v České republice (ČR) dostupné **perorální CC**, **transdermální náplast** a **vaginální inzert** (kroužek).

Účinnost, spolehlivost, indikace, nežádoucí účinky i kontraindikace jednotlivých aplikačních forem CC se přibližně shodují. Riziko selhání významně koreluje s adherencí k léčbě. Vyšší adherence je popisována u transdermálních náplastí, nejvyšší pak u vaginálních systémů. Další výhoda těchto dvou jmenovaných plyne z absence first-pass efektu¹.

Obsah a konstrukce CC

Estrogenní složka: Hlavním estrogenem obsaženým v CC je **ethinylestradiol (EE)**. Dávky vyšší než 0,05 mg EE jsou spojeny s vyšším rizikem vzniku závažných komplikací, kdy riziko je přímo úměrné denní dávce. S vyšší denní dávkou EE klesá výskyt průnikového krvácení a roste míra hemokoagulace. Preference, zejména u pacientek s kardiovaskulárním rizikem, vedla ke snížení dávek EE, i když toto riziko je pro nízké (0,03–0,0375 mg) a velmi nízké dávky (0,015–

0,02 mg) srovnatelné. Stejně tak je srovnatelná kontracepční účinnost jednotlivých dávek. Nižší dávky (pod 0,03 mg) jsou doporučovány pro lepší kontrolu cyklu a příznivé ovlivnění příznaků premenstruálního syndromu (PMS), dávky s vyšším množstvím EE jsou indikovány ve zvláštních případech pro opakované nepravidelnosti krvácení z průniku estrogenů. U adolescentních uživatelů není podání velmi nízkých dávek EE vhodné z důvodu potenciální suprese růstu kostní hmoty. V terapii akné se uplatňuje antiandrogenní účinek EE (dávky v rozmezí 0,04–0,0375 mg), kdy dochází k indukci tvorby globulinu vázajícího pohlavní hormony a následnému snížení volného, biologicky aktivního testosteronu^{9,10,11}. Alternativou EE je **estradiol valerát**, který vykazuje shodné účinky na organismus jako přirozený estradiol a je dostupný v kombinaci s dienogestem, nebo **17β-estradiol**, který má nižší vliv na jaterní proteosyntézu a k dispozici je v kombinovaném přípravku s nomegestrol acetátem¹².

Progesterinová složka: Volba progestinů pro konkrétní uživatelku je spojena především s mírou ovlivnění vybraných metabolických parametrů. Progestiny s reziduální androgenní aktivitou (**levonorgestrel**, **lynestrenol**, **norethisteron**) působí nepříznivě na spektrum lipidů a metabolismus sacharidů a v terapii jsou postupně nahrazovány novějšími látkami, které vážou specificky receptory progesteronu s minimální afinitou k ostatním steroidním receptorům. Takovými progestiny jsou **desogestrel**, **gestoden**, **norgestimát** řadící se do tzv. progestinů 3. generace a dnes tvořící nejpoužívanější složku CC. **Cyproteron acetát**, **dienogest** a **chlormadinon acetát** se uplatňují pro svoji antiandrogenní aktivitu v terapii akné a syndromu polycystických ovarií. Chlormadinon acetát vykazuje mimo jiné pozitivní psychotropní účinek (pravděpodobně působením na GABA receptory) a pozitivně tak ovlivňuje i poruchy nálady a deprese provázejících menstruační cyklus. **Nomegestrol acetát** se vyznačuje výrazným antiovulačním účinkem, **drospirenon**, progestin s antiandrogenní a antimineralokortikoidní aktivitou, se i pro svůj mírně natriuretický efekt uplatňuje v ovlivnění symptomů spojených s retencí tekutin (nadýmání, napětí v prsou, otoky), které se mohou manifestovat jako PMS^{9,10,11,12}.

Konstrukce: Rozložením hormonů během jednoho cyklu (tzv. **fázicita** CC) může užívaný přípravek těsněji pokrývat hormonální změny typické pro konkrétní menstruační cyklus a případně sloužit ke korekci nepravidelností v cyklu ženy. Většina přípravků CC včetně transdermální náplasti a vaginálního inzertu je monofázická, tj. obsahuje konstantní množství obou hormonálních složek. U perorální CC existují také přípravky vícefázické – bifázické, trifázické a kombifázické, které redukují celkové hladiny steroidních hormonů v jednotlivých cyklech s cílem přiblížit se fyziologickým hodnotám. Nebyly však nalezeny dostatečně signifikantní rozdíly v otázkách účinnosti a bezpečnosti mezi monofázickou a vícefázickou konstrukcí CC, proto jsou preferovány přípravky monofázické i z důvodu, že u vícefázické CC může vést nekonzistentní a nesprávné užívání k častějšímu selhání antikoncepční ochrany^{9,11}.

Postup před nasazením kombinované hormonální antikoncepce

Před nasazením CC je nutné provést důkladný odběr anamnézy a vyloučit těhotenství. Nezbytná je rovněž preventivní onkogynekologická prohlídka a změření krevního tlaku (TK). TK je třeba změřit před nasazením CC a dále by měl být monitorován v ročních intervalech. Nově vzniklá hypertenze je pak důvodem k vysazení CC.

U žen s rizikem jaterního poškození je třeba vyhodnotit jaterní testy, respektive odběr provést za 3 měsíce od nasazení CC. V každém případě by tomu měl předcházet konsenzus příslušného odborníka a gynekologa. Vyšetření trombofilních mutací před nasazením CC je určeno pouze ženám nebo dívkám s trombofilní mutací v rodinné anamnéze¹³.

Do aktivit, které nelze opomenout u všech HAK, patří důkladná edukace pacientky lékařem i lékárníkem zaměřená na správné užívání konkrétního přípravku a varování o nulové ochraně HAK před infekcí HIV či jinými pohlavně přenosnými chorobami.

Rizika kombinované hormonální antikoncepce – kontraindikace, nežádoucí účinky, lékové interakce

Při výběru vhodné CC je třeba respektovat také kontraindikace CC (Tab. 2). I když se mnozí autoři liší v rozdělení absolutních či relativních kontraindikací, při preskripci, respektive výdeji, je nutné minimalizovat rizika spojená s užíváním CC. Zároveň je důležité rozpoznat stavy, které kontraindikacemi nejsou, jako např. karcinom prsu v rodinné anamnéze či povrchové varixy a tromboflebitida^{1,12,13}.

Tab. 2 Vybrané kontraindikace CC

Absolutní kontraindikace	Relativní kontraindikace
Těhotenství	Kojení*
Kouření více než 15 cigaret denně u žen starších 35 let	Kouření méně než 15 cigaret denně u žen starších 35 let
Cévní mozková příhoda (CMP)	Vrozené koagulopatie
Ischemická choroba srdeční (ICHS)	Závažný prolaps mitrální chlopně
Tromboembolická nemoc (TEN) v anamnéze, hereditární trombofilní stavy	Vysoké riziko TEN**
Neléčená nebo léčbou nekorigovatelná hypertenze (160 / 90 mm Hg)	Závažné hyperlipidémie
Diabetes mellitus (DM) s komplikacemi	DM bez komplikací
Migréna s aurou, migréna bez aury, vznikla-li během užívání CC u žen starších 35 let	Migréna bez aury u žen starších 35 let, u žen mladších 35 let, vznikla-li během užívání CC***
Srdeční vady komplikované plicní hypertenzí, fibrilací síní, subakutní bakteriální endokarditidou	
Akutní nebo chronická hepatopatie	
Dlouhodobá imobilizace	
Hormonálně dependentní nádory (např. karcinom prsu)	

* Za absolutní kontraindikaci je však považováno minimálně období 3 týdnů po porodu u nekojících a šestinedělí u kojících žen. Do konce 6. měsíce po porodu je kojení kontraindikací relativní.

** Rizikové faktory jsou podrobněji popsány v kapitole TEN.

*** Za další vzácné relativní kontraindikace někteří autoři označují i systémový lupus erythematoses, srpkovitou anemii, porfyrii, antifosfolipidový syndrom a hyperprolaktinemii.

V souvislosti s užíváním CC lze očekávat častější výskyt **nežádoucích účinků (NÚ)** vznikajících pravděpodobně na podkladě retence tekutin, dlouhodobě však neohrožujících na zdraví (Tab. 3). Jedná se zejména o bolesti hlavy, nauzeu, napětí v prsou nebo zvětšení prsou, nervozitu, podrážděnost a nárůst hmotnosti. Vymizet by měly během 3 až 5 měsíců od nasazení antikoncepce. Vzácněji se lze u uživatelů HAK setkat s kožními změnami, obvykle lokalizovanými v obličeji (tzv. *chloasma hormonale*). Optimální je kauzální přístup (za pigmentaci je zodpovědná estrogenní i progestinová složka) a účinná fotoprotekce^{1,13,14,15}.

Tab. 3 Vybrané nežádoucí účinky CC, jejich výskyt a postup při jejich minimalizaci

Typ NÚ	Incidence	Management
Nepravidelný menstruační cyklus	velmi časté	Vyčkat 3 až 5 cyklů než dojde k úpravě. V opačném případě hledat jinou příčinu krvácení (př. děložní myom, chlamydiová infekce, kouření, prekancerózy

		čípku) a uvažovat o změně přípravku s CC (obvykle se zvýšenou dávkou EE).
Přibývání na váze	nedostatečné důkazy	Nejprve posoudit změnu stravovacích a pohybových návyků, teprve poté vliv CC.
Napětí v prsou	časté u transdermální náplasti	Uvažovat o záměně za p. o. lékové formy.
Bolesti hlavy	časté u žen nad 35 let užívajících perorální CC	Měly by odeznít během prvních cyklů. Terapii ukončit, pokud se objeví migréna s aurou!
Změny nálady	spojitost s užíváním CC nebyla prokázána	Pokud odchylky v sexuální chování, respektive náladě nevymizí po prvních cyklech, je třeba zvážit vliv jiných faktorů.
Poruchy libida		
Vaginální dyskomfort	časté u vaginálních inzertů	Ujistit uživatelku, že nejde o patologický jev. Uvažovat o záměně za non-vaginální HAK.

Kratší komentář je věnován i některým **velmi závažným NÚ**, respektive komplikacím.

TEN: Riziko fatální plicní embolie se vyskytuje u 1 až 2 % žen užívajících CC. Faktory, které zvyšují riziko embolie, jsou obezita, dehydratace, kouření a věk nad 35 let, nepohyblivost, mutace trombofilních faktorů a další. Toto je třeba si uvědomit zejména u žen s TEN před 45. rokem života, s pozitivní rodinnou anamnézou TEN u pokrevních příbuzných, u žen s vysokou incidencí potratů či s opakovanými žilními trombózami. Z vrozených forem trombofilie se jedná převážně o mutace Leidenského faktoru V (až u 20 % pacientů s žilní trombózou) a protrombinu, hyperhomocysteinémii a deficit proteinu C a S. Zvýšené riziko TEN u uživatelék HAK bylo prokázáno u všech významných trombofilních stavů, ovšem nejednoznačně se jeví vztah typu nebo množství použitého hormonu. Byla zaznamenána klesající tendence rizika TEN s dobou užívání HAK a se snižující se dávkou estrogenu (čistě gestagenní antikoncepce není kontraindikována). Kontraindikací jsou i rozsáhlé operace s vysokým rizikem žilní trombózy. V takových případech je nutné vysadit HAK měsíc před operací, případně zajistit heparinizaci^{16,17}.

Kardiovaskulární riziko: Je závislé na dávce EE i na typu progestinu, kdy jsou upřednostňovány nižší dávky EE a progestiny 3. generace; u CMP byl prokázán pouze vliv dávky estrogenu. Riziko kardiovaskulárních příhod je zvýšené u obézních žen, kuřáček ve věku nad 35 let a žen s hypertenzí. Pro riziko vzniku CMP je kontraindikací CC vaskulární **migréna** (s aurou absolutní). Naopak menstruační migréna může být důvodem k nasazení CC^{13,16,18}.

Karcinomy: **Karcinom prsu** představuje jednu z kontraindikací CC, i přes nejasnosti v závažnosti a charakteru tohoto rizika. Nízkodávkové přípravky CC toto riziko zatím nepotvrdily a zdá se být menší u žen po 35 let a zcela vymizí 5 až 10 let po přerušení užívání antikoncepce. Druhým nedořešeným problémem je vztah užívání CC k **rakovině děložního čípku**. Riziko roste při užívání HAK déle než 5 let a vymizí po vysazení antikoncepce. Stejně tak je nutné vzít na vědomí počet sexuálních partnerů a riziko vyššího výskytu dysplazií. Naopak benefitem pro užívání CC je protektivní vliv na **karcinom endometria a ovaria** (zejména díky antiestrogennímu efektu progestinů) a některé studie pak zaznamenaly snížení rizika kolorektálního karcinomu¹¹.

Lékové interakce (Tab. 4) CC lze považovat za klinicky méně významné, přesto existují rizikové kombinace. Na úrovni absorpce mohou interagovat adsorbencia, antacida či laxativa; nízkou reabsorbci estrogenů může způsobit narušení střevní mikroflóry anebo může dojít k ovlivnění aktivity cytochromu P-450^{19,20}.

Tab. 4 Vybrané LI a postup při jejich řešení

Léčivo(a)	Postup při řešení LI
Antibiotika (atb.)*	Preference krátkodobé atb. terapie (< 3 týdny) a současné užití bariérové kontracepce v průběhu a 7 dní po skončení léčby. Trvá-li léčba déle, současné užití bariérové kontracepce postačí v prvních 3 týdnech. Pokud atb. terapie předchází nasazení CC, není doprovodná kontracepce nutná, a to ani trvá-li atb. léčba i v době, kdy došlo k nasazení CC.
Griseofulvin, metronidazol, rifampicin	U CC kontraindikovány pro ovlivnění střevní mikroflóry a současně indukci izoenzymu CYP 3A4.
Induktory CYP 3A4 a léčiva ovlivňující metabolismus p-glykoproteinu; třezalka tečkovaná	Preference vysokodávkové CC (u uživatelék transdermální náplasti nelze aplikovat více než 1 náplast najednou) a současné užití bariérové kontracepce po dobu léčby a nejméně 4 týdny po ukončení léčby. Doporučena je volba jiné kontracepční metody než CC. Podrobněji bude zmíněno dále.
Paklitaxel	Nutné monitorovat toxické projevy látky při současném podání EE (inhibitor izoenzymu CYP 2C8).
Tizanidin	Může dojít k vystupňování jeho sedativního a hypnotického účinku (CC inhibuje izoenzym CYP 1A2)→ individuálně titrovat dávku, respektive zvolit alternativní způsob léčby.
Theofylin	Nutné monitorovat sérové hladiny a toxické projevy látky, a to i v případě ukončení užívání CC.
Tranexamová kyselina	Současné užití CC není doporučeno pro zvýšené riziko trombózy, zejména u obézních žen a kuřáček ve věku nad 35 let.
Isotretinoin	U žen ve fertilním věku nutné užít současně 2 formy antikoncepce v průběhu léčby (mechanismus této interakce je neznámý; isotretion snižuje účinek estrogenů i progesterinů).

* Tato doporučení jsou obecně platná pro všechna širokospektrá antibiotika i přes nedostatek důkazů, že opravdu vybraná antibiotika interagují.

Návrat plodnosti, mýty a omyly

Návrat plodnosti se odhaduje za 1–3 měsíce. Po ukončení užívání CC není nutný žádný odstup před pokusem o plánované těhotenství. Může se objevit tzv. post-pill amenorea v prvním cyklu po ukončení užívání CC, respektive všech typů HAK. Pokud byla antikoncepce nasazena z důvodu úpravy menstruačního cyklu, po jejím vysazení je možnost návratu k původnímu stavu.

Příležitostné vysazování HAK, např. z důvodu zachování ovulačních cyklů, nemá své opodstatnění. Naopak může vést k nechtěnému těhotenství. Jiným omylem je negativní vliv na schopnost pozdějšího otěhotnění, případně vliv na vývoj plodu v časném těhotenství^{1,21}.

Perorální kombinovaná hormonální antikoncepce (COC)

Tradiční režim aplikace CC znamená podávání 21 dní se 7 denní pauzou, popř. užíváním placeba (tzv. interval bez hormonů, respektive hormon-free interval). Za 2 až 3 dny od užití poslední tablety s hormonálním obsahem nastává spád jejich hladin a dochází k děložnímu krvácení (pseudomenstruaci), které může přetrvávat i po obnovení podávání CC. Hovoří se o tzv. sekvenčním podání CC doprovázeným pravidelným měsíčním krvácením. Opakem je kontinuální

podávání CC neobsahující pauzu s krvácením (navození sekundární amenorey), což představuje přirozenější stav a někdy je i léčebně využíváno. Změna režimu podávání COC má za cíl pokles manifestace příznaků ze spádu hormonů a růst míry spolehlivosti, bezpečnosti a adherence. Změny lze docílit zkrácením intervalu bez hormonů na méně než 7 dní, snížením frekvence intervalu bez hormonů nebo podáváním malých dávek estrogenů v průběhu intervalu bez hormonů nebo úplnou eliminací tohoto intervalu.

Aplikace: Tablety je třeba užívat v pořadí uvedeném na primárním obalu léčivého přípravku – 1 tabletu denně přibližně ve stejnou denní dobu^{9,16,22}.

Transdermální náplast (TN)

Transdermální antikoncepční systém (Evra®) představuje kontracepční náplast s týdenní aplikační dobou. Náplasti se aplikují na 3 týdny, ve 4. týdnu se náplast vynechá a následuje pseudomenstruační krvácení. Denně se z TN uvolňuje do krevního oběhu 0,02 mg EE a 0,15 mg norelgestrominu (jeden z účinných metabolitů norgestimátu) a na rozdíl od COC jsou plazmatické koncentrace uvolňovaných hormonů z náplasti velmi stabilní. Odstraněná TN musí být okamžitě nahrazena novou náplastí v den výměny v libovolnou denní dobu. Nový cyklus začíná po týdnu bez náplasti, přičemž nová náplast musí být nalepena, i kdyby ještě neskončilo menstruační krvácení. Nižší účinnost TN byla detekována u žen s hmotností vyšší než 90 kg. U TN představuje zvýšené riziko vznik lokálních kožních reakcí, proto je náplast kontraindikována u pacientek s kožní alergií v anamnéze nebo exfoliativní dermatitidou.

Aplikace: TN se pevně přilepí na čistou, suchou, neochlupenou, oblečením neobepnutou, neporušenou či jinak podrážděnou kůži hýždí, břicha, horní zevní části paže nebo horní části trupu (nikdy se nelepí na prsa), odkud byla prokázána ekvivalentní absorpce hormonů. Pokud by došlo k mírnému podráždění kůže, nalepí se nová náplast na jiné, k aplikaci vhodné místo. Změna místa aplikace je doporučována kvůli omezení rizika nežádoucích kožních reakcí, vždy by však měla být zachována jedna anatomická oblast během 1 menstruačního cyklu. Na náplast by neměl být nanesen make-up, krém či pudr, aby nedošlo k porušení adhezivních vlastností. Vysoká přilnavost TN i farmakokinetická účinnost byly stanoveny za nepříznivých podmínek (např. horko, vlhko, koupání, fyzická zátěž, pocení). Pokud dojde k částečnému či úplnému odlepení, může být snížena antikoncepční ochrana, zejména trvá-li odlepení náplasti déle než 24 hodin. V tomto případě je nutno řídit se pokyny o vynechání TN. Doporučeno není jakkoli náplast fixovat k pokožce např. pomocí obvazů^{19,22,23,24}.

Vaginální inzert

Vaginální antikoncepční systém (NuvaRing®) obsahuje nejnižší dávku hormonů ze všech CC. Denně se přes poševní sliznici vstřebává 0,015 mg EE a 0,12 mg etonogestrelu (účinný metabolit desogestrelu) po dobu 3 týdnů a v průběhu 4. týdne po vyjmutí inzertu nastává cyklické krvácení. Během 5 dnů od aplikace inzertu se ustálí hladina hormonů bez denního kolísání. Pokud žena zapomene po 3 týdnech inzert vyjmout, je účinnost kroužku zachována ještě maximálně dalších 7 dní. Inzert je také vhodný pro kontinuální podání. Po ukončení aplikace inzertu se plodnost obnoví okamžitě. Inzert se vyznačuje lepší kontrolou menstruačního cyklu, minimálním ovlivněním poševního prostředí a vyšší adhezencí než u ostatních aplikačních forem CC.

Aplikace: Vaginální kroužek by měl být zaveden do pochvy tak, aby nezanechal nepříjemný pocit a jeho přítomnost by měla být průběžně kontrolována. Poloha inzertu nemá vliv na míru antikoncepční ochrany. Výměna by se měla odehrávat ve stejný den a přibližně ve shodnou denní dobu. Pseudomenstruace se opět dostavuje 2 až 3 dny po vyndání kroužku a může trvat i po počátku dalšího podání hormonů. Použití menstruačních tampónů není překážkou. Při manipulaci s nimi je však nutné zkontrolovat uložení inzertu. Pokud došlo k jeho náhodnému vypuzení, inzert se opláchně studenou či vlažnou vodou a ihned se opět zavede^{1,22}.

6. Gestagenní antikoncepce (progestin-only contraception, PC)

Základní charakteristika

Druhou skupinou HAK je čistě gestagenní antikoncepce, dnes dostupná v **perorálních** aplikačních formách, **injekčních** formách, **implantátech** nebo **nitroděložním tělísku s levonorgestrellem**.

Gestagenní antikoncepce jako metoda volby u vybraných stavů

PC představuje velmi spolehlivou kontracepční metodu (Tab. 1) a rozšiřuje možnosti výběru přípravků HAK1. Metodou volby je u žen se zvýšeným rizikem TEN, hypertenzí, srdečními vadami, vaskulární migrénou, jaterním onemocněním, DM, nesnášenlivostí estrogenů, u kuřaček starších 35 let a kojících žen (v jakékoliv aplikační formě)²⁶.

Postup před nasazením gestagenní antikoncepce

Tak jako u CC je třeba před nasazením gestagenní antikoncepce provést důkladný odběr anamnézy a preventivní onkogynekologické vyšetření²⁶.

Rizika gestagenní antikoncepce – nežádoucí účinky, kontraindikace, lékové interakce

Až 20–30 % uživatelky PC vysadí pro nepravidelné krvácení a špinění. Z dalších **nežádoucích účinků** (Tab. 5) se uvádí zhoršení akné, bolesti hlavy, změny nálady a hmotnostní přírůstek. Ten je zejména patrný u depotního medroxyprogesteron acétátu (DMPA), u kterého není ojedinělé, že dojde během 36 měsíců k nárůstu přibližně o 5 kg^{10,14}.

Tab. 5 Časté nežádoucí účinky PC a postup při jejich minimalizaci

Typ NÚ	Management
Nepravidelné krvácení, nepravidelný menstruační cyklus, těžké krvácení	Ujistit uživatelku, že nejde o účinky ohrožující ji na zdraví (u amenorey dokonce naopak) a může dojít k ustálení stavu. V opačném případě uvažovat o záměně antikoncepce.
Amenorea	
Akné, hirsutismus	Pokud to stav pacientky dovolí, uvažovat o záměně PC za CC.

Kromě těhotenství a karcinomu prsu nemá PC **absolutní kontraindikaci**. Mezi **relativní kontraindikace** patří výskyt ICHS nebo CMP, akutní TEN, hypercholesterolémie, recidivujících ovariálních cyst, nadváhy, akutní virové hepatitidy, adenomu a karcinomu jater, deprese a rizika osteoporózy, kdy na rozdíl od CC nelze předpokládat protektivní účinek na kostní hmotu^{1,25,26}.

Co se týče **lékových interakcí**, ovlivnění na úrovni induktorů izoenzymu CYP 3A4 (antiepileptika, rifampicin) bude zmíněno dále. V literatuře se také nachází riziko interakcí s mukolytiky (acetylcystein nebo erdostein) – užívání vysokých dávek těchto léčiv může vést k ovlivnění permeability cervikálního hlenu a snížení spolehlivosti této antikoncepční metody²⁶.

Perorální progestiny

Perorální aplikační formy („minipilulky“) typicky obsahují progestiny **desogestrel**, **lynestrenol** nebo **norethisteron**. Dnes jsou v ČR registrované přípravky s desogestrellem 0,075 mg, gestagenem s minimální androgenní aktivitou.

Aplikace: Minipilulky se užívají 1x denně kontinuálně bez placebo či intervalu bez hormonů. Nutnost striktního dodržování aplikačního režimu zvyšuje riziko selhání oproti COC. Minipilulku je nutné podat ve stejnou dobu každý den (sérové hladiny progestinů nemusí být detekovatelné 24 hod. po užití minipilulky), naopak aplikace COC přesně ve stejnou denní dobu není nutná.

Pokud dojde k opomenutí dávky minipilulky o více jak 12 hod., k vynechání dávky či více dávek, může dojít ke snížení antikoncepční ochrany – opomenutá dávka by měla být aplikována ihned za současného použití bariérové antikoncepce v následujících 7 dnech. Kontracepční účinek nastupuje okamžitě s nasazením minipilulky (první den menstruačního krvácení) a obnovení fertility pak nastává bezprostředně po vysazení. Desogestrel lze aplikovat ihned po potratu či porodu a je první volbou HAK u kojících žen. Obecně lze doporučit aplikaci PC u kojících žen 6 týdnů po porodu^{22,27,28}.

Depotní progestiny – depotní medroxyprogesteron acetát, depotní subkutánní etonogestrel

Depotní medroxyprogesteron acetát existuje v intramuskulární (150 mg; Depo-Provera®) a subkutánní (104 mg; Sayana®) aplikační formě vyznačující se vysokou mírou antikoncepční spolehlivosti (Tab. 1). Tato kontracepční metoda je vhodná zejména pro ženy s nízkou adheencí včetně mentálně postižených pacientek. Vzhledem k pozvolnému uvolňování je adekvátní hladina progestinu, nutná pro kontracepční efekt, udržována po dobu zhruba 14 týdnů. Amenorea se vyskytuje u více než 1/3 žen v prvních 3 měsících užívání DMPA¹⁸. Závažným nežádoucím účinkem se zdá být pokles kostní denzity. Ztráta kostního minerálu je s vysazením DMPA reverzibilní (s návratností asi 30 měsíců u dospělých uživatelék) a není spojená s rizikem vzniku fraktur, přesto by měly být zváženy přínosy a rizika pro podání DMPA u adolescentních dívek, žen s rizikem osteoporózy a žen užívajících DMPA déle než 2 roky²⁹.

Aplikace: Intramuskulární suspenze se aplikuje každý 3. měsíc (po více jak 13 týdnech je potřeba vyloučit těhotenství) do hýžděvého nebo deltového svalu, subkutánní suspenze do stehna nebo břicha. První dávka by měla být aplikována během prvních 5 dnů menstruačního krvácení, během prvních 5 dnů po porodu u nekojících žen a u kojících za 6 týdnů po porodu. Pokud by uživatelka plánovala těhotenství, je nutné počítat s obnovením fertility za 10 až 18 měsíců od vysazení DMPA^{19,22,26}.

Depotní subkutánní etonogestrel (Implanon®) představuje velmi efektivní kontracepční metodu s mírou spolehlivosti na úrovni sterilizace, a to pro ženy ve věkovém rozmezí 18–40 let. Stejně jako DMPA je tento přípravek vhodnou volbou pro ženy s nízkou adheencí k užívání antikoncepce. Podkožní implantát postupně uvolňuje etonogestrel, denně 0,04 mg rovnoměrně po dobu 3 let s nástupem ovulace během 3 týdnů po vyjmutí. Vedle nepravidelného krvácení se může také vyskytovat těžké a prolongované krvácení, které je příčinou vysazení již během prvních 8 až 9 měsíců.

Aplikace: Implantát zavádí vyškolený lékař po znecitlivění pod kůži na vnitřní stranu nedominantní paže a přítomnost potvrdí palpací. Vyjmutí musí nastat nejpozději po 3 letech, poté se aplikuje implantát nový. Obtíže s vyjímáním implantátu mohou nastat při příliš hluboké inzerci^{18,22,27}.

Nitroděložní (intrauterinní) inzert s levonorgestrelm

Jedná se o nejspolehlivější reverzibilní kontracepční metodu. Oproti intrauterinnímu inzertu (IUD) bez hormonálního obsahu lze systém s levonorgestrelm (LNG-IUS; Mirena®) řadit mezi PC, navíc s mechanismem nemedikovaného tělíska, které pravděpodobně vyvolává chronický aseptický zánět v děložní dutině. Denně se z tělíska uvolňuje 0,02 mg levonorgestrelu po dobu 5 let. Návrat plodnosti nastává okamžitě po vyjmutí. LNG-IUS je vhodné pro ženy, které již rodily či žijí v monogamním partnerském svazku a chtějí dlouhodobou, spolehlivou antikoncepci. Výhodou LNG-IUS je mimo jiné vliv na profil krvácení, kdy dochází ke snížení krevních ztrát až o 80 %, snížení výskytu dysmenorey a protektivního efektu na endometrium. Nitroděložní kontracepce je volbou i u menoragií doprovázející děložní myomy pro významné snížení intenzity krvácení.

Aplikace: První zavedení by mělo proběhnout v prvních 7 dnech menstruačního krvácení, a to proškoleným lékařem. Inzert lze kdykoli vyjmout a aplikovat nový systém. Pokud by nastaly obtíže při aplikaci, je vhodné následně provést ultrazvukovou kontrolu lokalizace inzertu. Profylaktické nasazení antibiotik při zavedení tělíška není nutné, pouze v případě výskytu hlubokého pánevního zánětu. Riziko pánevního zánětu vyvolaného samotným tělíškem je zvýšené pouze v prvních 20 dnech od zavedení, poté je výskyt srovnatelný jako u žen bez LNG-IUS^{1,8,22}.

7. Postkoitální antikoncepce

Problematiku postkoitální antikoncepce stručně představuje Tab. 6 a dále je rozpracována v „Doporučeném postupu k výdeji levonorgestrelu bez lékařského předpisu s omezením“³⁰.

Tab. 6 Postkoitální (emergentní, nouzová) antikoncepce^{14,22,31}

Postinor-2 [®] , Escapelle [®]	
Mechanismus účinku	Blokáda či zpoždění ovulace.
Způsob užití	750 µg levonogestrelu podat ve 2 dávkách v intervalu 12 hod. nebo 1500 µg v jedné dávce, a to nejpozději 72 hod. po pohlavním styku. S prodlužujícím se intervalem po koitu spolehlivost klesá.
NÚ	Bolest hlavy, nauzea, bolest břicha, při zvracení v prvních 3 hod. podat novou tabletu.
Poznámky	Ke krvácení dochází zhruba během 3 dnů od podání, rovnocenná účinnost u obou přípravků. Pokračování HAK není kontraindikováno. Nepodat dívkám mladším 16 let ³⁰ .
Ellaone 30 mg [®]	
Mechanismus účinku	Selektivní modulátor progesteronových receptorů.
Způsob užití	1 dávka 30 mg ulipristal acetátu podaná nejpozději 5 dnů po koitu.
NÚ	Bolest hlavy, nauzea, bolest břicha, při zvracení v prvních 3 hod. podat novou tabletu.
Poznámky	Před podáním je třeba vyloučit těhotenství (kontraindikace), metabolizován CYP 3A4 (riziko LI).

Starší metodou emergentní antikoncepce jsou přípravky s CC, tzv. Yuzpeho metoda, kdy se podávají 2 dávky 100 mg EE a 0,5 mg levonorgestrelu v intervalu 12 hod. Pro tuto metodu je výrazný výskyt nauzey a zvracení (1 hod. před jejím užitím podat prokinetikum metoklopramid) a je kontraindikována u žen s TEN v anamnéze³².

8. Hormonální antikoncepce u žen s diabetem mellitem, obezitou, epilepsií

Pro snížení rizika časných těhotenských ztrát, některých vrozených vad a těhotenských komplikací by ženy s chronickým onemocněním měly vstupovat do těhotenství maximálně kompenzované.

U inzulín-dependentních diabetiček bez přítomných komplikací je CC vhodná, např. i pro příznivý vliv na metabolické projevy často přítomného hyperandrogenního syndromu. Neobézní a dobře kompenzované diabetičky by měly preferovat nízkodávkové přípravky CC. V otázce volby progestinu se více autorů přiklání k dienogestu a drospirenonu. U inzulín non-dependentního diabetu existují obavy z dekompenzace metabolických procesů vlivem HAK, přestože nejsou hladiny glukózy, respektive inzulínová rezistence u žen bez diabetu významně ovlivněny. Obézní diabetičky 2. typu mohou navíc zaznamenat sníženou účinnost CC a zvýšené riziko TEN. U takových žen a diabetiček s orgánovými komplikacemi či dekompenzací diabetu je

volbou LNG-IUS. Postkoitální ani gestagení kontracepce nejsou kontraindikovány, i tak je na místě opatrnost. Kontracepční metoda musí být vždy indikována individuálně po zhodnocení eventuálních přínosů a rizik pro konkrétní uživatelku s ohledem na metabolické či kardiovaskulární onemocnění^{25,33}.

Problematika HAK a epilepsie je ještě složitější. Estrogeny i gestageny jsou metabolizovány cytochromem CYP450 3A4 a procesem glukuronidace. Současně podávaná antiepileptika (AE) (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, topiramát, oxkarbazepin, primidon) je mohou indukovat a tím snižovat účinnost HAK. Zároveň ale mohou být některá AE (lamotrigin, valproát) ovlivňována exogenními hormony. Podávání PC (včetně implantátů) je u pacientek užívajících AE zatíženo vysokým rizikem selhání, proto u nich nejsou dané léčivé přípravky doporučovány. Výjimku tvoří DMPA a LNG-IUS, které se zdají být dostatečně účinné i u žen užívajících AE. Někteří autoři přesto doporučují zkrácení aplikačního intervalu injekčních gestagenů na 10 týdnů. Při volbě CC jsou doporučovány přípravky s vyšším obsahem progestinu (orientační dávky uvádí např. Schwenkhausen et al. 2008), než který je běžně nutný k inhibici ovulace, a jejich kontinuální podávání. Ani to však nestačí při užívání silných metabolických induktorů a je zde zapotřebí současně používat bariérovou kontracepci. Pro zabránění kolísání hladin lamotriginu (LTG) v monoterapii při současném podávání CC je vhodné volit režim s kontinuální aplikací hormonů. Protože EE vede k poklesu hladin LTG velmi záhy po nasazení HAK, měly by být jeho dávky zdvojnásobeny (ve většině případů) již několik dní po začátku aplikace hormonálního přípravku. Účinnost PC u pacientek léčených LTG není snížena a stejně tak nekolísají jeho hladiny při daném typu kontracepce. V případě valproátu dochází podle sporých informací k podobnému jevu jako u LTG. Účinnost antikoncepčních přípravků není pravděpodobně snížena při současném užívání gabapentinu, pregabalínu, tiagabínu, vigabatrinu, levetiracetamu, valproátu, zonisamidu, klonazepamu a ethosuximidu. Efekt HAK na epileptické záchvaty je kontroverzní. Neexistují data, která by jednoznačně hovořila pro negativní vliv HAK na frekvenci a intenzitu záchvatů^{34,35,36}.

9. Závěr

V klinické praxi je nyní k dispozici již široká paleta léčivých přípravků s HAK. Otevírá se proto prostor k individuálnímu přístupu při volbě vhodné HAK a do jisté míry se posiluje role lékárníka a význam konzultační činnosti. Kombinovaná hormonální antikoncepce je i přes její diskutovaná rizika prozatím v popředí zájmu mnohých lékařů i žen. Důvodem mohou být i příznivé neantikoncepční účinky (např. pravidelný menstruační cyklus a vliv na mastnou pleť a akné). Gestagení antikoncepce je téměř vždy její vhodnou alternativou a metodou volby např. u kojících žen, u žen s rizikem TEN a dále v případech, kdy je požadován vyšší stupeň adherence, respektive dlouhodobá a velmi účinná kontracepce.

Pacientské a odborné webové stránky

www.antikoncepce.cz a www.hormonalni-antikoncepce.cz (s odbornou garancí),
www.planovanirodiny.cz (Společnost pro plánování rodiny a sexuální výchovu),
www.cgps.cz (Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP).

Použité zkratky

AE	antiepileptika
CC	kombinovaná hormonální antikoncepce
CMP	cévní mozková příhoda
COC	kombinovaná perorální hormonální antikoncepce
CYP	cytochrom P450
ČR	Česká republika
DM	diabetes mellitus
DMPA	medroxyprogesteron acetát
EE	ethynilestradiol
FSH	folikuly stimulující hormon
GABA	gama-aminomáselná kyselina
GnRH	gonadoliberin
HAK	hormonální antikoncepce
ICHS	ischemická choroba srdeční
IUD	intrauterinní inert
LH	luteinizační hormon
LI	lékové interakce
LNG-IUS	intrauterinní systém s levonorgestrelm
LTG	lamotrigin
NÚ	nežádoucí účinky
PC	gestagenní antikoncepce
PMS	premenstruální syndrom
TEN	tromboembolická nemoc
TK	krevní tlak
TN	transdermální náplast

Použitá literatura

1. Fait T. Antikoncepce. 1. (2.) vyd. Praha: Maxdorf, 2008 (2012), 86 s (125 s).
2. SUKL. Rozhodnutí o změně výdeje léčivého přípravku ESCAPELLE/POSTINOR-2 [online]. [cit. 2012-04-16]. <<http://www.sukl.cz/leciva/informace-sukl-pro-zdravotnicke-pracovniky-a-lekarny>>.
3. Anderson C, Blenkinsopp A, Armstrong M. Feedback from community pharmacy users on the contribution of community pharmacy to improving the public's health: a systematic review of the peer reviewed and non-peer reviewed literature 1990-2002. Health Expect. 2004; 7(3): 191-202
4. Trussell J. Understanding contraceptive failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009; 23(2): 199-209.
5. Trojan S, et al. Lékařská fyziologie. 4. vydání. Praha: Grada Publishing, 2003, 722 s.
6. Lincová D, Fargali H. Základní a aplikovaná farmakologie. Druhé vydání. Praha: Galen, 2007, 672 s.

7. Čepický P. Hormonální antikoncepce. *Remedia* 2004; 3(14): 259-265.
8. Křepelka P. Nitroděložní systém s levonorgestrellem – víc než kontracepce. *Postgrad. med.* 2008; 10(8): 825–830.
9. Křepelka P. Faktory ovlivňující výběr kombinované hormonální antikoncepce. *Remedia* 2010; 6: 388-391.
10. Fanta M. Kontraceptiva v gynekologické praxi. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22(4): 149–152.
11. Burkman R, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*. 2011; 84(1): 19-34.
12. Anonymous. Novinky v hormonální antikoncepci. *Farmakoterapeutické informace*. 9/2011. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. Praha: SÚKL, 2011; 9: 1-4.
13. Čepický P, Cibula D, et al. Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. [online]. [cit. 2012-01-09]. <<http://www.levret.cz/antikoncepce/kombinovana-hormonalni-kontracepce>>.
14. Barr NG. Managing adverse effects of hormonal contraceptives. *Am Fam Physician*. 2010; 82(12): 1499-506.
15. Bienová M, Kučerová R. Hyperpigmentace u žen středního věku. *Med. Pro Praxi* 2007; 2: 80-82.
16. Hrušková H. Hormonální antikoncepce – novinky, přínosy, rizika, nové preparáty. *Inter Med*. 2009; 11(12): 569-572.
17. Procházka M, Procházková J. Hormonální antikoncepce a trombofilní stavy. *Interní Med*. 2010; 12(7 a 8): 369–371.
18. Spencer AL, Bonnema R, McNamara MC. Helping women choose appropriate hormonal contraception: update on risks, benefits, and indications. *Am J Med*. 2009; 122(6): 497-506.
19. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
20. Baxter K. *Stockley's drug interactions*. London: Pharmaceutical Press, 2010, 495 s.
21. Koliba P. Rizika a přínos hormonální antikoncepce. *Inter Med*. 2007; 9(11): 520-524.
22. MV-AISLP pro Windows, verze 1.2012.
23. Zacur A, Hedon B, Mansour D, et al. Integrated summary of Ortho Evra™/Evra™ contraceptive patch adherence in varied climates and conditions *Fertil Steril*. 2002; 77(2): S32-5.
24. Fendrich Z, Štaud F, Pávek P. Transdermální náplast – nová metoda kombinované hormonální antikoncepce. *Remedia* 2003; 13(5): 341-344.
25. Fait T. Antikoncepce u žen s diabetem in *Diabetologie* 2011. Praha: Triton, 2011, 285 s.
26. Čepický P, Dvořák K, et al. Doporučení k předpisu gestagenní kontracepce. [online]. [cit. 2012-01-09]. <<http://www.levret.cz/antikoncepce/gestagenni-kontracepce>>.
27. Burke AE. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: progestin-only contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205(4 Suppl): S14-7.
28. Kapp N, Curtis K, Nanda K. Progestogen only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception* 2010; 82: 17-37.
29. Curtis KM, Martins SL. Progesteron-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* 2006; 73: 470-487.
30. Seberová D. Doporučený postup k výdeji levonorgestrelu bez lékařského předpisu s omezením. [online]. Česká lékárnická komora. [cit. 2012-01-09] <<http://www.lekarnici.cz/Pro-cleny/Doporucene-postupy/prilohy/DP-levonorgestrel.aspx>>
31. Fine PM. Update on Emergency Contraception. *Adv Ther*. 2011; 28(2): 87-90.
32. Fanta M. Postkoitální antikoncepce. *Inter Med*. 2001; 19-20.

33. Skouby SO. Hormonal contraception in obesity, the metabolic syndrome, and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205: 240-244.
34. Schwenkhagen AM, Stodieck SRG. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure* 2008; 17: 145-150.
35. Gaffield ME, Culwell KR, Lee R. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011; 83: 16-29.
36. Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010; 3(2): 183-192.

Příloha:**Přehled zásad aplikace léčivých přípravků s obsahem kombinované hormonální antikoncepce (volně dle ²²)**

Nasazení COC	
nepředcházelo užití žádné HAK (nebo v posledním měsíci)	1. den menstruačního krvácení 2.–5. den menstruačního krvácení*
předcházelo užívání jiné CC	v den po poslední tabletě předchozí CC / v den vyjmutí vaginálního inzertu / v den odstranění TN nejpozději v den následující po intervalu bez hormonů / v den, kdy byla naplánována další aplikace inzertu či náplasti
předcházelo užívání PC	v další den po ukončení gestagenní metody*
po potratu v 1. trimestru	okamžitě
po porodu nebo potratu ve 2. trimestru	ne dříve než za 21 dní* (v případě pohlavního styku by mělo být před nasazením vyloučeno těhotenství nebo vyčkat do první menstruace)
Aplikace TN	
nepředcházelo užití žádné HAK (nebo v posledním měsíci)	1. den menstruačního krvácení po 1. dnu menstruačního krvácení*
předcházelo užívání COC	1. den menstruačního krvácení (pokud se krvácení nedostaví do 5 dnů od poslední COC, musí být vyloučeno těhotenství) po 1. dnu menstruačního krvácení*
předcházelo užívání PC	z p. o. přípravků kdykoliv / z implantátu a nitroděložního systému v den vyjmutí / z injekce v den, kdy byla naplánována další aplikace*
po potratu před 20. gestačním týdnem	okamžitě
po potratu po 20. gestačním týdnem	za 21 dní nebo 1. den menstruačního krvácení
po porodu	4. týden u nekojících po 6 týdnech u kojících
Aplikace vaginálního inzertu	
nepředcházelo užití žádné HAK (nebo v posledním měsíci)	1. den menstruačního krvácení 2.–5. den menstruačního krvácení*
předcházelo užívání jiné CC	nejpozději v den následující po intervalu bez hormonů
předcházelo užívání PC	z p. o. přípravků kdykoliv / z implantátu a nitroděložního systému v den vyjmutí / z injekce v den, kdy byla naplánována další aplikace*
po potratu v 1. trimestru	okamžitě
po porodu nebo potratu ve 2. trimestru	za 21 dní (v případě pohlavního styku by mělo být před nasazením vyloučeno těhotenství nebo vyčkat do první menstruace)
Vynechání COC	
do 12 hod.	aplikace okamžitě, poté obvyklý režim
nad 12 hod. v 1. týdnu cyklu	aplikace ihned (i za cenu 2 tablet současně), poté obvyklý

	režim*
nad 12 hod. v 2. týdnu cyklu**	dtto
nad 12 hod. v 3. týdnu cyklu**	aplikace ihned (i za cenu 2 tablet současně), poté obvyklý režim; u monofázické CC vynechat interval bez hormonů mezi dvěma baleními*** 1 nebo ukončit užívání ze stávajícího balení, zachovat interval bez hormonů a pokračovat dalším balením
zvracení do 2 hod. od užití COC	postupovat dle zásad o vynechání tablety1
Odchytky v používání TN	
při zahájení, 1. týden	okamžitě nová náplast – nový cyklus, nový den*
v průběhu cyklu, 2. a 3. týden (do 48 hod.)	okamžitě nová náplast poté výměna v obvyklý den výměny
v průběhu cyklu, 2. a 3. týden (nad 48 hod.)	okamžitě nová náplast – nový cyklus, nový den*
na konci cyklu, 4. týden	odstranit náplast co nejdříve další výměna v obvyklý den výměny, tj. po 28. dnu
Odchytky v používání vaginálního inzertu	
delší interval bez hormonů	inzert zavést okamžitě* (v případě pohlavního styku by mělo být vyloučeno těhotenství)
kroužek mimo pochvu do 3 hod.	zavést okamžitě, nejdéle do 3 hod. (opláchnutí inzertu studenou nebo vlažnou vodou)
kroužek mimo pochvu nad 3 hod., 1. a 2. týden cyklu	zavést okamžitě, nejdéle do 3 hod. (opláchnutí inzertu studenou nebo vlažnou vodou)*
inzert mimo pochvu nad 3 hod., 3. týden cyklu	zavést okamžitě nový inzert - nový cyklus, nový den*** nebo interval bez hormonů a nový inzert do 7 dní (pokud byl v předešlých 7 dnech inzert používán)
prodloužené užívání	nad 4 týdny ↓ antikoncepční ochrana, se zavedením nového inzertu třeba vyloučit těhotenství
Odložení krvácení	
COC - pokračovat dalším blistrovým balením vynecháním intervalu bez hormonů; toto období může být libovolně prodlouženo až do konce druhého balení; poté obvyklý režim*** TN, vaginální inzert - aplikovat další náplast / inzert bez intervalu bez hormonů, ovšem celkově by doba prodloužení neměla přesáhnout 6 týdnů, aniž by se náplast / inzert vysadil(a)***	
Posunutí periody u CC	
aplikovat CC v jiný den v intervalu bez hormonů (čím je tento interval kratší, tím vyšší je riziko absence krvácení v intervalu bez hormonů)***	

* Je doporučeno souběžné užití bariérové antikoncepce v prvních 7 dnech.

** Pokud v předchozích 7 dnech bylo užívání COC správné, není potřeba bariérová antikoncepce.

*** Může dojít k intermenstruačnímu krvácení nebo špinění.