

KOMBINOVANÁ HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE – ZÁKLADNÍ INFORMACE O RIZICÍCH A VÝHODÁCH

MUDr. Martina Novotná

Gynekologicko-porodnické oddělení Nemocnice Milosrdných bratří, Brno

COC (combined oral contraception) přináší uživatelkám nejen spolehlivou kontrolu jejich fertility, ale řadu významných zdravotních profitů. Až v 50 % případů zmírňuje dysmenoreu, snižuje menstruační krvácení a tím riziko sideropenické anémie, redukuje výskyt myomů a příznivě ovlivňuje kvalitu pleti. Zaujímá prakticky nezastupitelné místo mezi terapeutiky v gynekologické endokrinologii. S velkou pravděpodobností při premenopauzálním užívání zvyšuje kostní denzitu, snižuje riziko fraktury kyčle a hraje roli v primární prevenci presenilní demence. Snižuje riziko karcinomu ovaria a endometria. Neovlivňuje výskyt karcinomu děložního čípku. Mírně zřejmě zvyšuje riziko karcinomu prsu u mladých nulipar užívajících COC déle než osm let před prvním porodem. Velmi mírně zvyšuje riziko hepatocelulárního karcinomu u uživatelek bez anamnézy hepatitidy B. Nezvyšuje riziko arteriálních cévních onemocnění u nerizikových uživatelek a riziko venózních cévních onemocnění zvyšuje jen nepatrně. Většina pozitivních účinků se zvyrazňuje při dlouhodobém užívání COC. Odbornou lékařskou péčí je možné zajistit bezpečné užívání COC pro většinu žen a umožnit jim tak profitovat i z nekontra-ceptních účinků COC.

Klíčová slova: kombinovaná hormonální antikoncepce, výhody a rizika, terapeutické indikace.

COMBINED ORAL CONTRACEPTION - BASIC INFORMATION ABOUT RISKS AND BENEFITS

Besides reliable control of fertility COC brings a lot of another health profits. COC reduces dysmenorrhea by 50 %, lowers menstrual bleeding and the risk of sideropenic anemia, reduces occurrence of uterine fibroids and has positive influence on skin's quality. COC plays almost irreplaceable role in gynecologic endocrinology. Premenopausal using of COC could help preserve bone mineral density and reduce the risk of hip fracture, probably plays important role in primary prevention of Alzheimer's disease. Very important feature is protective effect against endometrial and ovarian cancer. Association of COC use and increased risk of cervical cancer has not been confirmed. The risk of breast cancer is probably slightly increased among young nulliparas using COC longer than 8 years before their first labor. The risk of hepatocellular cancer among COC users is very slightly increased. The risk of arterial cardiovascular diseases seems not to be increased at no-risk users and the risk of venous ones is only very slightly increased. Most of profits of COC increases with duration of use. The using of COC is safe for most of women upon skilled medicine care, which make them possible to take an advantage of non-contraceptive effect of COC.

Key words: combined oral contraception, benefits and risks, therapeutic indications.

Úvod

První přípravky kombinované hormonální kontracepce (COC) byly uvedeny na trh s léčivý v 60. letech 20. století. Od té doby se jejich užívání značně rozšířilo a udává se, že COC již užívalo přes 200 miliónů žen na světě. Ve shodě s vývojem ve světě, i u nás počet uživatelek COC stále stoupá. V roce 1993 užívalo nějaký preparát COC 7,7 % z fertilní ženské populace (173 tisíc žen), v současné době je to již 23,9 % populace (cca 531 tisíc žen). Užívání COC je tedy velmi rozšířené a každý lékař se běžně s uživatelkami COC setkává. Zároveň dochází k převratným změnám ve složení antikoncepce, dokončují se velké studie sledující pozitivní a negativní vlivy užívání COC, mění se kontraindikace a také se rozšiřuje indikační spektrum pro nasazení těchto estrogen-gestagenů směsí.

Ačkoliv management užívání COC zatím náleží gynekologovi, je užitečné i pro lékaře dalších specializací seznámit se se základními fakty o moderní kombinované hormonální kontracepci. Cílem tohoto přehledného článku je přinést stručné informace o pozitivních a rizicích COC a zdůraznit oblasti, ve kterých může hrát významnou roli lékař jiné než gynekologické specializace.

Kontracepční spolehlivost COC

Za obrovským rozšířením COC stojí bezpochyby její vysoká kontracepční spolehlivost. Pearlův index vyjadřující účinnost antikoncepční metody je pro COC uváděn mezi 0,3–0,9. Spolehlivost navíc ještě stoupá při dlouhodobém užívání, protože odpadá tzv. efekt selhání nové uživatelky.

Dysmenoreea a COC

Vedle antikoncepčního efektu mají preparáty COC řadu dalších pozitivních účinků. Mezi velmi významné patří vliv na výskyt dysmenorey. Pocit menstruačního dyskomfortu udává až 50 % dívek a žen. Tíže příznaků kolísá od mírných nevolností po výrazné projevy vyžadující pracovní neschopnost nebo absenci ve škole a někdy dokonce opakovanou hospitalizaci. Jedná se tak o závažný osobní i společenský problém (5, 7). Užívání COC až v **50 % případů vede k vymizení nebo alespoň ke zmírnění dysmenorey**. Mechanismem účinku zde je pravděpodobně blokáda ovulace a také suprese proliferace endometria. Tím dochází ke snížené produkci prostagladinů dělohou a ke zmírnění menstruačních potíží.

Anémie a COC

Užívání COC, zejména dlouhodobé, vede také k **redukcí menstruační krevní ztráty**, a to až o 50 % (5). Výhodné

je použití zejména u žen s hypermenoreou nebo u žen s poruchou koagulace. Snižuje se tak riziko rozvoje sideropenické anémie.

Myomy a COC

Tradičně diskutovanou otázkou je vhodnost užívání COC u žen s myomatózou. Dříve byly děložní myomy považovány za kontraindikaci COC. Výsledky rozsáhlých studií prokázaly naopak **redukci ve výskytu myomů v závislosti na délce užívání COC až o 17 %** (13, 17). Vzhledem k tomu, že myomy tvoří až 30 % samostatných indikací k hysterektomiím (prakticky nejčastější gynekologické operace), jedná se o informace skutečně pozoruhodné. Je známo, že myomy jsou estrogen-dependentní nádory. V mechanismu účinku se zřejmě uplatňuje skutečnost, že celková dávka estrogenů v „kontracepčním“ cyklu je nižší než v cyklu „přirozeném“.

Jedinou výjimkou pravděpodobně budou ženy užívající COC již mezi 13–16 rokem, u kterých byla americkou studií prokázána vyšší incidence myomů ve srovnání s neuživatelkami (16).

COC v endokrinologické ambulanci

Terapie preparáty COC je nezastupitelná u některých hormonálních onemocnění v gynekologii. Jedná se zejména o hyperandrogenní stavy (např. syndrom polycystických ovarii – PCOS) a nepravidelné menstruační krvácení (amenorea a oligomenorea). Po pečlivém vyšetření a exaktním stanovení diagnózy se zahajuje léčba.

V případě oligo- a amenorey jde o substituční terapii – jednak o náhradu estrogenů (jinak mají vyšší riziko osteoporózy v pozdějším věku), a zároveň gestagenů (vyšší riziko karcinomu prsu a endometria u neléčených).

PCOS je vůbec nejčastějším gynekologickým endokrinologickým onemocněním. Bylo prokázáno, že neléčené pacientky mají v perimenopauzálním věku ve srovnání s obecnou populací zvýšené riziko rozvoje non-inzulin dependentního diabetu a aterosklerózy koronárních tepen (3). Za kauzální se zde považuje dlouhodobá expozice vysokým hladinám androgenů.

Z uvedeného jednoznačně vyplývá, že postižené ženy mají být léčeny nejen s ohledem na přání fertility, ale že zdravotně výrazně profitují z dlouhodobé hormonální terapie.

COC v dermatologické ambulanci

Byl prokázán významný léčebný efekt COC na **akné vulgaris**. Toto onemocnění se vyskytuje predilekčně ve skupině adolescentů (některé studie uvádějí až 50 % incidence mezi respondenty, 11 % těžké formy), v dospělosti pak zřídka. Projevy této kožní choroby jsou často spojeny s psychosociálními problémy. Pro těžké formy akné lze využívat především preparáty s antiandrogenními gestageny, pro lehkou a střední formu akné má terapeutickou indikaci norgestimát a i u ostatních gestagenů se popisují příznivé účinky na kvalitu pleti (7, 12). První **zlepšení lze očekávat již po 3 měsících léčby**.

Spekulace o souvislosti COC a maligního melanomu nebyly potvrzeny žádnou ze studií. Výskyt tohoto onemocnění je v kauzální souvislosti s expozicí slunečnímu záření (10).

Osteoporóza a COC

Studie zabývající se touto problematikou prozatím nepřinesly jednoznačné výsledky. Ty studie, které se zaměřily na hodnocení užívání COC ženami v premenopauze, prokázaly jak **vyšší kostní denzitu o 2–3 % ve prospěch uživatelék ve srovnání s neuživatelkami** (4), **tak 25 % redukci rizika fraktury kyčle** (11). Pokud by se tento efekt skutečně potvrdil, měl by obrovský dopad zdravotní i ekonomický. Přímé náklady na zlomeniny v důsledku osteoporózy se odhadují jen v Evropě na 10 milionů dolarů ročně.

Presenilní demence a COC

Řada pokusů in vitro i studií prokázala neuroprotektivní vliv estrogenů. Metaanalýza retrospektivních kontrolovaných studií potvrdila primárně preventivní účinek hormonální substituční léčby (HST) průkazem 30 % redukce ve výskytu demence u uživatelék. Velmi významný je fakt účinnosti pouze v primární prevenci. Terapeutický efekt u již postižených pacientek prokázán nebyl. Někteří specialisté tudíž propagují model tzv. „hormonálního kontinua“ (do menopauzy COC, po menopauze HST), který zabezpečuje stabilní hormonální hladiny a tím i uvedenou **primární prevenci demence**.

Arteriální a venózní cévní onemocnění a COC

Velmi časně po zavedení COC do praxe se objevily reference o zvýšeném výskytu arteriálních i venózních cévních onemocnění u uživatelék. Venózním komplikacím je věnován jiný článek tohoto suplementa, proto zde podrobně tento problém nerozebíráme. Jen zdůrazňujeme, že riziko těchto komplikací je pro uživatelky jen velmi mírně zvýšené (s výjimkou rizikových skupin) a že např. riziko trombózy v těhotenství je několikanásobně vyšší. Ke sledovaným arteriálním onemocněním patří infarkt myokardu (IM) a cévní mozkové příhody (CMP).

Společným závěrem provedených studií je, že **riziko infarktu myokardu není zvýšené** u zdravých uživatelék mladších 35 let, nekuřáček, které nemají další rizikové faktory pro IM.

Tyto studie zároveň identifikovaly závažné rizikové faktory, jejichž přítomnost zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění. Jsou identické s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby obecně a jejich přítomnost znamená riziko výskytu onemocnění u uživatelék i neuživatelék COC (9).

U zdravých nekuřáček uživatelék mladších 35 let **nebylo prokázáno ani vyšší riziko výskytu sledovaných cévních mozkových příhod (CMP)**. Riziko bylo opět zvýšeno pouze za přítomnosti rizikových faktorů.

Nejzávažnějšími rizikovými faktory arteriálních onemocnění jsou absence kontroly tlaku krve (TK) a tím nezjištěná hypertenze, kouření, obezita, vznik nebo zhoršení migrény a pozitivní rodinná anamnéza arteriálních

cévních onemocnění u příbuzných I. linie do 50 let věku se současnou osobní anamnézou patologického lipidogramu. U venózních onemocnění je navíc nutné věnovat pozornost také anamnéze trombofilních stavů (rodinné i osobní) a nepomíjet rizika vyplývající z dlouhodobější imobilizace (operace, úrazy).

Gynekologické nádory a COC

Rozsáhlé a dobře postavené studie prokázaly **redukcí rizika karcinomu endometria (až o 70%) a redukcí karcinomu ovaria (až o 50%) u uživatelky COC**. Ochranný efekt se začíná projevovat již po jednom roce, ale výrazně narůstá s délkou užívání. Navíc přetrvává ještě 10-20 let po vysazení COC (2, 19). K potvrzení těchto údajů došlo již také v klinické praxi v zemích, kde má COC dlouhou tradici – klesá zde incidence karcinomu ovaria.

Kontroverzní údaje byly publikovány ve vztahu ke karcinomu děložního čípku. V prvních studiích se uvádělo zvýšené riziko úmrtí na karcinom děložního čípku pro uživatelky COC ve srovnání s neuživatelkami (1). Zjistilo se však, že tyto studie nezohledňovaly přítomnost faktorů rizikových pro rozvoj cervikálních dysplazií (časné koitarché, vyšší počet sexuálních partnerů, kouření, přítomnost infekce human papiloma virem jako prokázaného etiologického agens cervikálního karcinomu). Další studie, které již tyto skutečnosti zohledňují, **neprokazují zvýšenou incidenci karcinomu děložního čípku u uživatelky COC**.

Nejasnosti dosud trvají v názoru na ovlivnění rizika karcinomu prsu. Momentální převládající názor je, že současné a nedávné užívání COC mírně zvyšuje riziko karcinomu prsu u mladých nerodivších dívek užívajících COC déle než 8-10 let před prvním porodem (14, 15, 18). Nádory diagnostikované u uživatelky COC jsou však více lokalizované a v méně pokročilých stádiích.

Negynekologické nádory a COC

V poslední době byly publikovány studie poukazující na inverzní vztah mezi výskytem **kolorektálního karcinomu** a dlouhodobým užíváním COC. Za pravděpodobný mechanismus účinku se pokládá ovlivnění metabolismu estrogenů v buňkách rekta. Klinický průkaz je opět spatřován v poklesu incidence kolorektálního karcinomu u žen v zemích s rozšířeným užíváním COC. U mužů z těchto zemí nebyl obdobný trend zaznamenán.

Kontrolované studie podpořily existenci souvislosti mezi rozvojem **hepatocelulárního karcinomu** bez anamnézy hepatitidy B a dlouhodobým užíváním COC. Zvýšení incidence hepatocelulárního karcinomu v souvislosti s užíváním COC je však maximálně o 4 případy na 1 000 000 uživatelky za 1 rok (8, 15).

Závěr

Kombinovaná hormonální kontracepce přináší pro ženu řadu výhod, které se většinou zvýrazňují s délkou užívání. Nejedná se jen o bezpečnou kontrolu vlastní fertility a plánování mateřství, ale o řadu profitů zdravotních. Při užívání COC dochází k redukcí menstruačního dyskomfortu, snižuje

se se krevní ztráta menstruační krví a tím i riziko rozvoje sideropenické anémie. Dochází k výraznému zlepšení pleti uživatelky a COC je možné použít i k léčbě akné. Uživatelky COC mají také nižší riziko nejčastějšího benigního onemocnění dělohy–myomatózy. Pro ženy s endokrinologickými poruchami (PCOS, anovulace), které nutně potřebují desítky let trvající hormonální léčbu, představují preparáty COC bezpečnou, pohodlnou a účinnou terapeutickou modalitu. Premenopauzální kontracepce s využitím COC s velkou pravděpodobností zvyšuje kostní denzitu uživatelky a redukuje riziko fraktury kyčle a také se podílí na primární prevenci presenilní demence (např. Alzheimerova choroba).

Užívání COC vede také k redukcí dvou závažných onkologických onemocnění u žen–karcinomu endometria a karcinomu ovaria. Tento ochranný efekt je přímo úměrný délce užívání COC a přetrvává ještě řadu let po vysazení. V poslední době se objevily i studie demonstrující obdobnou ochranu před kolorektálním karcinomem.

Nebyly potvrzeny obavy ze zvýšeného rizika karcinomu děložního čípku mezi uživatelkami COC bez dalších rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Stejně nebyla prokázána souvislost s výskytem maligního melanomu. Byl naopak potvrzen vztah mezi hepatocelulárním karcinomem bez anamnézy hepatitidy B u uživatelky COC. Avšak zvýšení incidence je prakticky zanedbatelné.

Zvláštní pozornost je věnována arteriálním a venózním cévním onemocněním u uživatelky COC. Ženy mající rizikové faktory pro rozvoj uvedených onemocnění tvoří skupinu, u které je nutná zvýšená opatrnost při užívání COC anebo je COC kontraindikována. Ženy nemající tyto rizikové faktory nemají vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění při užívání COC. Všechny rizikové faktory jsou poměrně snadno identifikovatelné a v naprosté většině případů dokonce jen pozorným odběrem anamnézy.

Zde se otvírá pole pro spolupráci internisty, praktického lékaře i dalších specialistů s gynekologem. Při diagnóze nového onemocnění či zjištění rizikového faktoru je vždy nutno myslet u ženy ve fertilním věku na to, zda neužívá COC. Pamatovat event. i na cílený dotaz a upozornit na nebezpečí jak samotnou ženu, tak jejího gynekologa.

O jaké situaci se především jedná. Zejména výskyt IM a CMP v rodině u příbuzných I. linie do 50 let věku, výskyt trombofilních stavů v rodině, diagnóza těchto onemocnění u samotné pacientky, v osobní anamnéze diagnóza diabetu, čerstvá dosud nekorigovaná či nově dekompenzovaná hypertenze, nový výskyt nebo zhoršení migrény. Stejně je potřeba pamatovat na poučení před plánovanými i akutními operačními výkony a nezapomínat na rizika imobilizace (např. fraktura končetin, úraz s bezvědomím). V těchto případech je nutné buď antikoncepci včas (6 týdnů před plánovaným výkonem) vysadit nebo zabezpečit pacientku miniheparinizací. Opomenutí těchto skutečností může pacientku–uživatelku COC vážně ohrozit. Jedině pečlivým přístupem založeným na moderním vzdělání mohou specialisté různých oborů umožnit ženě bezpečně využívat výhod COC a vyvarovat se jejich rizik.

Literatura

1. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1999; 318: 96–100.
2. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1988; 10: 1331–1335.
3. Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Živný J, Skibová J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal and coronary artery disease in perimenopausal women with history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 785–789.
4. Corson SL. Oral contraceptives for the prevention of osteoporosis. *J Reprod Med* 1993; 38 (12 Suppl): 1015–1020.
5. Davis AR, Westhoff CL. Primary dysmenorrhea in adolescent girls and treatment with oral contraceptives. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; 14 (1): 3–8.
6. Drife JO. The benefits of combined oral contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1225–1228.
7. Gilliam M, Elam G, Maloney JM, Flack MR, Sevilla CL, McLaughlin-Miley CJ, Derman R. Acne treatment with a low-dose oral contraceptive. *Obstet Gynecol* 2001; 97 (4 Suppl): 9.
8. Guillebaud J. *Contraception Today*. Martin Dunitz 2000.
9. Hannaford PC. Cardiovascular events associated with different combined oral contraceptives: a review of current data. *Drug Saf* 2000; 22: 361–371.
10. Hannaford PC, Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Kay CR. Oral contraceptives and malignant melanoma. *Br J Cancer* 1991; 63 (3): 430–433.
11. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Persson I, Ljunghall S. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. *Lancet* 353 (9163): 1481–1484.
12. Chapdelaine A, Desmarais J, Derman RJ. Clinical Evidence of the Minimal Androgenic Activity of Norgestimate. *Int J Fertil* 1989; 34: 347–352.
13. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 (8): 857–860.
14. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception* 1999; 59 (1 Suppl): 29–33.
15. La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, Tavani A. Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug Saf* 2001; 24 (10): 741–754.
16. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, Stampfer MJ, Hunter DJ. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70 (3): 432–439.
17. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J* 1986; 293 (6543): 359–362.
18. Strnad P, Daneš J. *Nemoci prsu pro gynekology*. Grada Publishing 2001.
19. Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives-findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995; 71 (6): 1340–1342.