

# Hormonální antikoncepce

**Pohlavní dospívání** se u ženy projevuje rozvojem sekundárních znaků a nástupem menstruačního cyklu. Všechny změny, které dotvářejí jeho obraz jsou podmíněny kolísající sekrecí **estrogenů** a **gestagenů** z ovárií.

**Endokrinní funkce ovárií** je řízená pravidelným cyklickým vyplavováním hypofyzárních hormonů: **FSH** (folikulostimulační hormon) a **LH** (luteinizační hormon). Makroskopicky je za začátek cyklu považována menstruace (krvácení) podmíněná odlupováním horních vrstev děložní sliznice. 6. den stoupá sekrece FSH. Pod jeho vlivem dochází nastartování vyžrávání folikulu v ováriích. Thékální buňky folikulů produkují estrogény. Uprostřed cyklu stoupají rovněž hladiny LH. Folikul praskne a uvolní vajíčko do dutiny břišní do blízkosti vejcovodu. Dutina folikulu se vyplní krví (*corpus haemorrhagicum*) později se dutina vyplní proliferujícími buňkami theky (*corpus luteum*). Současně stoupá produkce progesteronu.

**Endometrium** v první fázi pod vlivem estrogenů značně proliferuje (*fáze proliferační*), po ovulaci s nárůstem progesteronu se zmnožují žlázy a sliznice je připravena pro nidaci vajíčka (*fáze sekreční*). Pokud nedochází k oplodnění dochází k odloučení horní vrstvy endometria – menstruační krvácení.

## Estrogeny

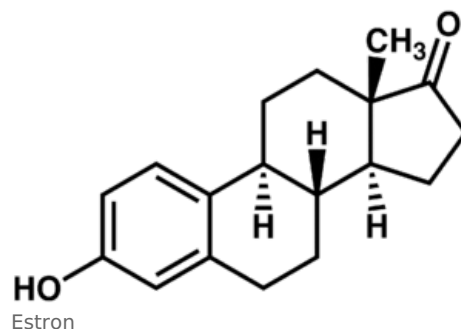
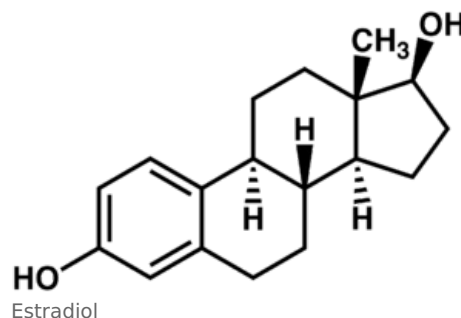
Hlavním **estrogenem** u člověka je estradiol. Jiné fyziologicky aktivní jsou **estron** a **estriol**. Jelikož tyto látky patří do kategorie steroidních hormonů (hydrofóbní), jsou v krvi téměř 100% transportovány navázané na tzv. **SHBG** (sexuální hormony vážící protein, globulin). Po perorálním podání je sice estradiol aktivní, pro vysoký efekt prvního průchodu je však lepší použít semisyntetických derivátů (hlavně *ethinylestradiol*).

### Účinky na tkáně

Estrogeny jsou esenciální pro normální *dospívání* a sexuální vývoj. Pod jejich vlivem rostou reprodukční orgány a vyvíjejí se sekundární pohlavní znaky. **Metabolický efekt** – v plazmě snižují množství cholesterolu – stoupají TAG a klesají LDL (lipoproteiny s nízkou hustotou) částice (nižší výskyt kardiovaskulárních onemocnění u žen v reprodukčním věku), snižují aktivitu osteoklastů (zabraňují osteoporóze), zvyšují koagulaci (zvýšenou syntézou fibrinogenu v játrech).

### Klinické použití

- **Substituční terapie** – léčba hypogonadismu u dívek, prevence postmenopauzálních změn u žen – příznivý vliv proti atrofii rodidel (pochvy, dělohy) a osteoporóze, méně efektivní v terapii návalů (záchvaty zarudnutí v obličeji a horní části trupu, spojené s psychickou labilitou); hypertenze se musí ovlivnit pouze symptomatickou léčbou;
- **hormonální antikoncepce** – v kombinacích s gestageny k prevenci početí, případně indukci odumření oplodněného vajíčka; vysoké dávky se jednorázově používají jako tzv. *morning after antikoncepce* (ne zcela přesné označení, neboť často nezabrání samotnému početí, působí však abortivně a znemožní tak vývoj těhotenství)
- **karcinom prostaty** – paliativní léčba.



### Toxicita

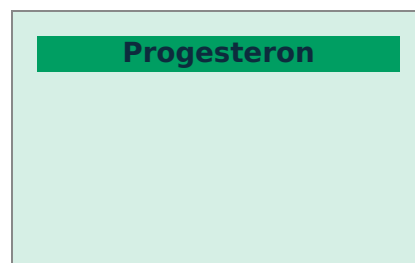
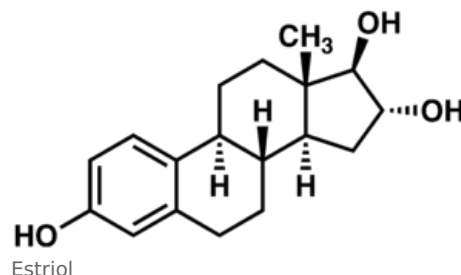
Projevuje se hlavně stimulační efekt na vaginu, dělohu a prsní žlázy. Střední dávky vedou k napětí prsů, hyperplázii endometria a následnému nadměrnému krvácení. Mohou mít teratogenní vliv, když jsou podány v těhotenství. Dlouhodobé užívání estrogenů je rovněž spojeno s častějším onemocněním žlučníku.

## Gestageny

Gestageny (progestiny) tvoří skupinu ženských pohlavních hormonů s antiestrogenním a antigonadotropním účinkem. Nejvýznamnějším je **progesteron**.

### Progesteron

Tvoří se v corpus luteum ovárií a placentě (po 6–8 týdnech těhotenství; 30–40x více), jako meziprodukt syntézy androgenů a estrogenů taky v kůře nadledvin a v malém množství v testes.



Syntetizuje se z cholesterolu přes meziprodukt pregnenolon, od kterého se liší v uspořádání na A kruhu.

V plazmě se váže na bílkovinný nosič. V játrech je rychle metabolizován – má velmi nízkou biologickou dostupnost a krátký biologický poločas. Kvůli aktivnímu metabolismu v játrech je progesteron p.o. neúčinný.

Po konjugaci s kyselinou glukuronovou (inaktivaci) v játrech se ve formě pregnandiolu vylučuje močí.

## Efekt

Progestiny vedou k:

- **rozvoji sekrečních tkání v prsních žlázách** (acínů) – laktace je však blokována a začíná až po porodu (prudký pokles hladiny progesteronu), udržována prolaktinem
- **maturaci endometria** v druhé polovině menstruačního cyklu – přechod z proliferační do sekreční fáze (zvětšení objemu a velikosti sekrece žlázek a zvýšení obsahu glykogenu) -> **příprava** děložní sliznice **pro přijetí vajíčka** + zúžení hrdla a zhuštění cervikálního hlenu.
- **snížení účinků estrogenů** na vaginální stěnu
- **ovlivnění periferního průtoku krve** – snižují tepelné ztráty, tedy **vzrůstá tělesná teplota** (v průměru o 0,5 °C počas luteální fáze cyklu – **indikátor ovulace**)

V porovnání s estrogeny mají minimální účinek na skladbu plazmatických proteinů (neovlivňují hladiny fibrinogenu v plazmě). Signifikančně ovlivňují metabolismus cukrů a stimulují ukládání tuků.

Gestageny a estrogeny působí synergicky – estrogeny iniciují tvorbu receptorů pro progesteron.

## Klinické použití

Hlavní indikací je aplikace v rámci *antikoncepce*. Dlouhodobě aplikovány se rovněž mohou použít k dlouhodobé supresi ovárií např. u endometriózy. Nemají účinek na vyvolání potratu. *Toxicita progestinů* je nízká, ačkoli mohou podmnít vzestup krevního tlaku a pokles HDL.

Jako perorální kontraceptiva se používají taky syntetické steroidy – deriváty 17alfa-hydroxyprogesteron a 17alfa-alkyl- substituované deriváty 19-nortestosteronu, medroxyprogesteronacetát (Provera) aj. Inhibiční účinek na růst buněk se využívá na léčbu diferencovaného karcinomu endometria.

# Antikoncepce

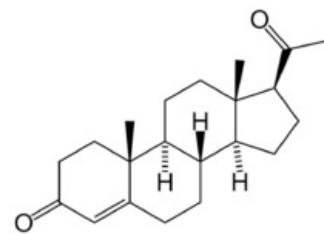
## Historie antikoncepce

- Snaha oddělit pohlavní život od početí dítěte je stará jako lidstvo samo – legendární biblický Onán – „kdykoliv vcházel k ženě, vypouštěl semeno na zem, aby nezplodil potomka“ (1. Mojž. 38,9) – zmíněný biblický hrdina se tak stal vynálezcem nikoli onanie, ale nejstarší antikoncepční metody – **přerušované soulož**.
- Rady starých Egyptanů: zavádět do pochvy různé látky před souloží: Petriho papyrus, pasta z krokodýlího trusu, sloního trusu, volské žluči,... Metoda založena na principu usmrcení spermatu se dodnes využívá v antikoncepčních čípcích (samozřejmě neobsahuje dané látky).
- Historie moderní antikoncepce: 1921 – Haberlandt (Rakousko) si všiml, že extrakty z ovárií těhotných zvířat můžou být použity jako antikoncepce. K získání dávky pro jednu uživatelku by však bylo zapotřebí 80 tisíc ovárií.
- Syntéza umělých hormonů – americký chemik Russel Marker z výtěžků jisté mexické rostliny.
- 1960 – na trhu první antikoncepční tableta Enavid 10 – vysoký obsah hormonů – v jedné tabletě estrogenů na 10 dní a gestagenů na 20.

## Přerušovaná soulož – coitus interruptus

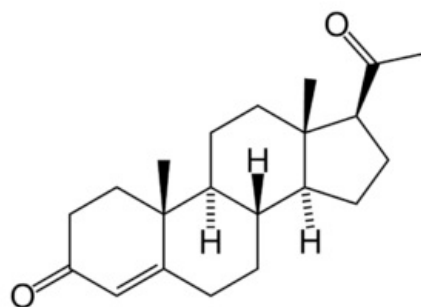
- Metoda není příliš spolehlivá – až 20% selhání za rok. Příčiny selhání:
  - k úniku spermatu může dojít i bez mužského orgasmu;
  - vypuzení spermatu mimo pochvu může být také zdrojem otěhotnění;
  - po ejakulaci zůstává v močové trubici male množství spermatu a při opakované souloži se do pochvy pár vždy dostane.
- Metoda by měla zůstat nouzovým řešením, vyhrazeným pro situace, kdy už opravdu nic jiného k dispozici není.

## Metoda Ogino – Knausova



Chemický vzorec progesteronu

<b>Prekurzor</b>	pregnenolon
<b>Žláza</b>	corpus luteum, placenta
<b>Cílový orgán/tkáň</b>	mamma, endometrium
<b>Účinky</b>	stimulace proliferace prsní žlázy a endometria (více v textu)



Progesteron

- Počítání plodných a neplodných dní. Metoda vyžaduje pravidelný menstruační cyklus a doporučuje se sledovat ovulaci měřením bazální teploty.

## Kondom

- Údajně ho využíval i slavný Jacomo Casanova (1725–1798). Před druhou světovou válkou se jich jenom v USA vyrábělo víc než jeden a půl milionů ročně. Dnešní světová produkce je na úrovni 8,5 bilionů kusů.
- Je to relativně spolehlivá a levná ochrana. Do značné míry chrání i před přenosem pohlavních chorob, proto je doporučována hlavně těm, kteří nemají stálého partnera.

## Cervikální pesar

- miskovitý polokruhovitý útvar z plastické hmoty, který se nasazuje na cervix. Musí mít přiměřenou velikost, kterou doporučí lékař. U nás není moc vžitý.

## Chemická antikoncepce

- Spermicidní krémy a čípky se zavádějí před souloží. Jsou sice zdravotně nezávadné, neškodné a lehce dostupné, avšak relativně málo spolehlivé. Vyžadují zkušenou uživatelku a hodí se spíše jako doplněk jiných antikoncepčních metod pro zvýšení spolehlivosti.

## Nitroděložní tělíska

- Účinná, dlouhodobá, pohodlná a laciná metoda. Používá se už spoustu let a přesto se pořádně neví jak přesně funguje. Je vhodná hlavně pro ženy, které už rodily. Není vhodná pro ty, které mají silnou menstruaci nebo často mění partnery.

## Dvoufázová hormonální antikoncepce

- Jen samotný estrogen by nestačil, protože by rostla sliznice dělohy a docházelo by k nepravidelnému krvácení a zvýšenému riziku rakoviny. Proto se ke konci cyklu přidává gestagen, aby zabránil růstu děložní sliznice a zároveň uzavřel cervix. Podávání gestagenů po celou dobu je výhodné, protože sliznice dělohy neroste, cervix je uzavřen – to je dvojitá ochrana a tak je možné snížit dávku estrogenů.

## Jednofázová hormonální antikoncepce

- Každá tableta obsahuje dávku estrogenů s příměsí gestagenů.

## Antikoncepční náplasti

- Jsou založeny na stejném principu jako kombinované antikoncepční pilulky. Nezvyšují rizika cévních chorob a jejich účinek nenarušují antibiotika. Jsou však ještě poměrně drahé a technicky nedokonalé. Je to však velice perspektivní metoda s velikou budoucností.

## Minipilulky

- Jsou bez estrogenů obsahují jenom malé dávky gestagenů. Jsou vhodné pro kojící ženy. Užívají se bez týdenní pauzy a můžou způsobit nepravidelnost cyklu. Vykazují nižší účinnost.

## Injekce a implantáty

- Pracují na principu udržování hladiny gestagenů v těle.
- **Depotní injekce** – po kůži se vpraví suspenze mikrokystalů, které se pomalu rozpouštějí a zajistí tak stálou hladinu gestagenů na tři měsíce.
- **Podkožní implantáty** – duté tyčinky, které zabezpečí hladinu gestagenů v těle na několik let.
- Existuje jisté podezření na zvýšení rizika osteoporózy, rozvracejí cyklus.

## Nitroděložní antikoncepční komplex

- Kombinace nitroděložního tělíska a implantátu. Vysoce účinná metoda.

## Postkoitální antikoncepce anebo Morning after pill

1. Nárazové podání zvýšené dávky hormonů. To znamená 4 antikoncepční tablety do 72 hodin po styku a po 12 hodinách další 4. (Je možnost podání 8 tablet najednou, ale je téměř jisté, že by to dáma vyzvrátila).
2. Podání vyšší dávky gestagenů. Kdyby byl prášek podán do hodiny po styku, stačila by jedna tableta. V opačném případě po 12 hodinách následuje druhá.

## Mechanismus účinku

Kombinované preparáty působí několika mechanismy – **primárním** je inhibice ovulace, **sekundární** účinky lze rozdělit na *preimplantační* (zpomalují motilitu vejcovodů a řasinkového epitelu v nich), *periimplantační* (ovlivněním endometria brání nidaci) a *postimplantační* (nezabrání samotné nidaci, ale udržení těhotenství). Všechny popsané tři druhy sekundárních účinků jsou postfertilizační, tj. **abortivní** – dochází při nich k **odumření již oplodněného vajíčka**. Zatím nebyly provedeny studie přesněji kvantifikující podíl sekundárních účinků na konečném působení hormonálních preparátů.<sup>[1]</sup>

## Toxicita

Toxicita kontraceptiv je důležitá pro dlouhodobé používání kontraceptiv během života ženy.

## Tromboembolické příhody

Hlavní nebezpečí užívání kontraceptiv. Zvláště detailně jsou popsány **tromboembolické příhody** (AIM, CMP, plicní embolizace) u starších žen kuřáček, a s familiární zátěží tromboembolických poruch. Dnes je riziko výskytu těchto komplikací během terapie menší v porovnání s incidencí během v těhotenství.

## Karcinogenní účinek

Existují přesvědčivé důkazy, že tyto látky **redukují** incidenci karcinomu endometria a ovárií. Výsledky u karcinomu prsu jsou nepřesvědčivé. Karcinom děložního čípku je pravděpodobně neovlivněn. Riziko bylo vysoké u starších preparátů s vyšším obsahem estrogenů.

## Jiná rizika

Nauzea, napětí prsů, bolesti hlavy, pigmentace kůže, akné, hirsutismus. Nežádoucí účinky jsou podstatně nižší při použití moderních preparátů s nízkým obsahem estrogenů (méně než 50 µg/den).

## Odkazy

## Zdroj

- MARTÍNKOVÁ, Jiřina, Stanislav MIČUDA a Jolana ČERMÁKOVÁ. *Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium : Antikoncepce* [online]. ©2001. [cit. 2010-07-09]. <<https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/hormony/antikoncepce-bak.doc/>>.

## Reference

- LARIMORE, W L a J B STANFORD. Postfertilization effects of oral contraceptives and their relationship to informed consent. *Arch Fam Med.* [online]. 2000, vol. 9, no. 2, s. 126-33, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10693729>>. ISSN 1063-3987.

## Použitá literatura

- BARTÁK, Alexandr. *Antikoncepce*. 1. vydání. Praha : Grada, 2006. ISBN 80-247-1351-9.
- MACKŮ, František a Jaroslava MACKŮ. *Gynekologové ženám*. 1. vydání. Praha : Grada, 1996. ISBN 80-7169-323-5.