

Obsah

Novinky v oblasti kombinované hormonální antikoncepce 1

NOVINKY V OBLASTI KOMBINOVANÉ HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

Úvod

Kombinovaná hormonální antikoncepce představuje vysoce efektivní a při dodržení zásad kvalifikované preskripce velmi bezpečnou antikoncepční metodu. Od roku 1960, kdy byl na trh uveden první přípravek kombinované hormonální antikoncepce Enovid s obsahem 150 µg mestranolu a 9,58 mg noretynodrelu, prošla složitým vývojem, jehož cílem bylo zvýšit bezpečnost používání antikoncepce a zároveň dosáhnout řady nekontracepčních výhod. Estro-progestagenní konstrukce kombinované hormonální antikoncepce vznikla náhodně, kdy vyšší kontaminace noretynodrelu mestranolem byla provázena méně častým výskytem neplánovaného krvácení uživatelky^{1/}.

Mechanismus účinku

Kombinovaná hormonální antikoncepce působí mechanismem suprese pulzatilního výdeje hypotalamického gonadotropiny uvolňujícího hormonu, který je nutnou podmínkou pro ovulaci. Tímto mechanismem disponují obě komponenty kombinované hormonální antikoncepce, estrogenní i progestagenní. Progestiny navíc působí zvýšením viskozity cervikálního hlenu, který se tak stává mechanickou překážkou pro ascenzi spermií, a změny na endometriu, které se stává nezpůsobilým pro nidaci plodového vejce. Estrogenní složka sama o sobě též působí supresi sekrece gonadotropiny uvolňujícího hormonu a zároveň udržuje integritu endometria a snižuje výskyt jeho nepravidelného odlučování a tím neplánovaného děložního krvácení uživatelky. Kombinace estrogenní a progestagenní komponenty umožňuje používat nižší denní dávky obou komponent. Komplexní antikoncepční účinek zajišťuje vysoký stupeň ochrany před nežádoucí graviditou. Riziko selhání je při optimálním používání 0,3 %^{2/}.

Klinicky významné nežádoucí účinky

Užívání kombinované hormonální antikoncepce je provázeno výskytem některých nežádoucích účinků, které jsou relativně časté, a závažných nežádoucích účinků, které se naopak vyskytují sporadicky. Mezi nežádoucí nežádoucí účinky, které se vyskytují často či méně často, patří zvětšení prsů, jejich citlivost až bolestivost, a u perorálních forem nauzea, zvracení, závrať, migréna, abdominální bolest, průjem, únava, depresivní nálada, dále zvýšená chuť k jídlu, změny tělesné hmotnosti, akné, alopecie, vyrážka, pruritus, vaginitida, vulvovaginitida, vaginální kandidóza či jiné mykotické

vulvovaginální infekce. Dále s frekvencí méně časté se může vyskytnout hypertenze či hypotenze, genitální/vaginální výtok, ovariální cysty či bolest v pánvi. Nejčastějším nežádoucím účinkem kombinované hormonální antikoncepce je kromě bolesti hlavy a bolesti prsů neplánované krvácení, včetně abnormálního krvácení z vysazení a intermenstruačního krvácení. Krvácení je obvykle slabé intenzity a častěji se objevuje v prvních měsících po zahájení užívání. Čím delší dobu je metoda používána, tím je neplánované krvácení méně obvyklé. Všechny nezávažné nežádoucí účinky jsou přechodného rázu a obvykle odezní v průběhu několika měsíců.

Vliv kombinované hormonální antikoncepce na libido není jednoznačně prokázán. Výsledky studií, prokazující snížení sexuální apetence u žen užívajících antikoncepci, jsou nekonzistentní. Některé studie tento vztah neprokázaly, jiné naopak dokládají u uživatelek snížení libida. Různé výsledky studií poukazují na komplexnost sexuality odrážející jak biologické, tak psychosociální aspekty. Nebyl prokázán vztah mezi typem použitého progestinu, plazmatickou hladinou androgenů a sexuální apetencí ženy^{3,4/}. Užívání kombinované hormonální antikoncepce nevede samo o sobě ke zvýšení tělesné hmotnosti uživatelek. Systematický přehled placebem kontrolovaných studií neprokázal pozitivní korelaci mezi užíváním kombinované perorální antikoncepce a vzestupem tělesné hmotnosti^{5,6/}. Užívání kombinované hormonální antikoncepce může být velmi vzácně provázeno závažnými poruchami zdraví v důsledku cévních komplikací, a to zejména u osob s rizikovými faktory těchto stavů. Jedná se o projevy žilní nebo arteriální trombózy. Hluboká žilní trombóza postihuje nejčastěji systém dolních končetin. Relativní riziko jejího výskytu u žen užívajících kombinovanou hormonální antikoncepci se zvyšuje přibližně 3-6násobně v závislosti na použitém typu progestinu.

Většina recentních studií dokládá trojnásobné zvýšení rizika hluboké žilní trombózy u uživatelek kombinované perorální antikoncepce se střední a nízkou dávkou ethinylestradiolu v kombinaci s levonorgestrellem nebo norgestimátem a šestnásobné riziko u žen užívajících kombinaci střední nebo nízké dávky ethinylestradiolu s desogestrellem, gestodenem, drospirenonem nebo cyproteronacetátem. Incidence hluboké žilní trombózy u zdravých žen ve věku 15-49 let, které hormonální antikoncepci neuvžívají je 1-3 případy na 10 000 žen za 1 rok^{7/}. Poměr hluboké žilní trombózy u žen užívajících kombinovanou orální antikoncepci s novějšími progestiny ve srovnání

s kombinovanou orální antikoncepcí obsahující levonorgestrel je 1,5-2,8⁸%. Incidence hluboké žilní trombózy se zvyšuje s dalšími nezávislými rizikovými faktory. Je-li incidence u zdravé ženy užívající kombinovanou hormonální antikoncepci 4/10 000 žen za rok, u obézní uživatelky s BMI >30 je incidence 18, u uživatelky nad 40 let 21, u ženy s pozitivní rodinnou anamnézou 50, u ženy s maligním tumorem 53, obézní uživatelka ve věku nad 40 let 27, uživatelka s nadváhou BMI >25 a pozitivní rodinnou anamnézou 137, obézní uživatelka BMI >30 a pozitivní rodinnou anamnézou 171, uživatelka ve věku nad 40 let s pozitivní rodinnou anamnézou 111, uživatelka ve věku nad 40 let, s nadváhou BMI >25 a pozitivní rodinnou anamnézou 216 a uživatelka ve věku nad 40 let, obézní BMI >30 a pozitivní rodinnou anamnézou 271 na 10 000 žen za rok^{9,10}/.

Raritní výskyt žilní trombózy je v oblasti renálních, hepatálních, mozkových žil a trombóza portální žíly, dolní duté žíly a žil horních končetin¹/. Výskyt arteriální trombózy je v porovnání s žilní trombózou vzácnější a jeho relativní riziko se u uživatelek kombinované hormonální antikoncepce zvyšuje 0,9-2,3násobně, v závislosti na denní dávce estrogeneru⁷/. Arteriální trombóza se vyskytuje nejčastěji v oblasti mozkových a koronárních arterií, méně často arterií renálních a mesenterických. Specifickým případem je trombóza v oblasti arteriálních by-passů. Bylo definováno 5 významných symptomů, které mohou signalizovat některou ze závažných cévních komplikací kombinované hormonální antikoncepce. Jedná se o náhle vzniklé bolesti hlavy, poruchy vidění, bolesti na hrudi a dušnost, bolesti břicha, bolesti dolních končetin. Při manifestaci kteréhokoliv uvedeného projevu je třeba, aby žena vyhledala vždy neodkladnou lékařskou pomoc. Uvedené cévní komplikace nebyly prokázány ve skupině čistě progestagenních kontraceptiv, tedy přípravků neobsahujících estrogenní složku. Zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků je spjato s výskytem nezávislých rizikových faktorů možných komplikací a představuje základ pro stanovení kontraindikací podávání kombinované hormonální antikoncepce. Znalost kontraindikací je předpokladem bezpečné preskripce kombinované hormonální antikoncepce. U mladé a zdravé ženy s absencí kontraindikací je podávání kombinované hormonální antikoncepce zatíženo velmi malým rizikem a pozitivní účinky kontracepční i nekontracepční tato rizika převyšují.

Mezi uznávané kontraindikace kombinované hormonální antikoncepce patří: přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu -VTE (současný žilní tromboembolism léčený antikoagulancii, nebo anamnéza VTE – např. hluboká žilní trombóza - DVT či plicní embolie, a.j.), vrozené či získané poruchy krevní srážlivosti, přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu - ATE (současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu, např. infarkt myokardu nebo prodromální stav, např. angina pectoris, cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu, např. tranzistorní ischemická ataka, hereditární či získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, apod.), závažná onemocnění jater (onemocnění jater akutní či v anamnéze, tumory jater benigní či maligní), aktuální karcinom prsu a endometria, prolongovaná imobilizace, migréna s fokálními neurologickými příznaky, diabetes mellitus s cévními příznaky, závažná hypertenze, závažná dyslipoproteinemie, vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou, těhotenství nebo podezření na ně, dále také kontraindikace při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir. Ženám kuřačkám ve věku nad 35 let by měla být doporučena jiná forma antikoncepce vzhledem ke zvýšenému riziku

arteriální kardiovaskulární morbidity. Kontraindikace jsou shodně pro všechny typy kombinované hormonální kontracepce, bez ohledu na konstrukci a denní dávku hormonálních komponent²/.

Léčebná schémata

V současné době je k dispozici velké množství přípravků kombinované hormonální antikoncepce, které se vzájemně liší konstrukcí, typem hormonálních komponent, jejich denní dávkou a způsobem aplikace. Obecně lze konstatovat, že prakticky všechny přípravky kombinované hormonální antikoncepce vykazují shodně vysokou kontracepční účinnost, velmi podobně nežádoucí účinky (průnikové děložní krvácení, bolesti hlavy, nauzea, amenorea, mastodynie) i nekontracepční výhody (omezení krevní ztráty při spádovém děložním krvácení a dysmenorey, snížení incidence benigních ovariálních cyst pro kombinovanou hormonální antikoncepci s vyšší dávkou ethinylestradiolu, pozitivní účinek na některá dermatologická onemocnění, zejména akné, snížení incidence karcinomu ovaria a endometria, snížení incidence benigních onemocnění prsu, prevence osteoporózy). Přípravky kombinované hormonální antikoncepce se liší aplikační formou a způsobem podání (kombinovaná perorální kontracepce, transdermální kombinovaná kontracepce a vaginální kroužek). Nejčastěji používaná perorální kontraceptiva se dále liší dávkou a typem použitého estrogeneru a progestinu, konstrukcí přípravku (monofázová, třífázová kontraceptiva) a zařazením tzv. „hormon-free intervalu“ (dále jen HFI), období bez podávání aktivních látek, kdy nastává plánované děložní krvácení. Rozdíly v konstrukci jednotlivých přípravků a způsobu aplikace ovlivňují výběr přípravku pro jednotlivé uživatelky, neboť mohou být významné pro naplnění individuálních očekávání zejména v oblasti pozitivních nekontracepčních účinků¹/.

Aplikační formy

V současné době existují tři aplikační formy kombinované hormonální antikoncepce: perorální, transdermální a vaginální. Kombinovaná perorální kontracepce (dále jen COC) je nejrozšířenější formou kombinované hormonální antikoncepce. Perorální tableta obsahuje kombinaci estrogeneru a progestinu v různé denní dávce. Kombinovaná antikoncepční transdermální náplast uvolňuje denně 33,9 µg ethinylestradiolu (EE) a 203 µg norelgestrominu. Do krevního oběhu transdermálně přechází přibližně 20 µg ethinylestradiolu a 150 µg norelgestrominu denně po dobu jednoho týdne. Náplasti se aplikují na tři týdny s následným HFI v trvání jednoho týdne. Účinnost antikoncepčních náplastí může být nižší u žen s tělesnou hmotností nad 90 kg. Kombinovaná vaginální antikoncepce (vaginální kroužek – ring) je metoda založená na řízeném uvolňování aktivních látek z rezervoáru tvaru kroužku, který se zavádí do pochvy na tři týdny, s následným týdenním HFI. Kroužek uvolňuje denně 15 µg EE a 120 µg etonogestrelu. Při výběru aplikační formy kombinované hormonální antikoncepce hrají nejdůležitější roli preference uživatelky a její schopnost vybranou metodu správně používat. Uvedené aplikační formy kombinované hormonální antikoncepce vykazují různý stupeň compliance, kterou se rozumí míra shody mezi teoretickým doporučením lékaře a skutečnou praxí. Metody s nízkou compliance jsou zatíženy vyšším rizikem selhání. Aplikační formy, které vyžadují pravidelné každodenní podávání přípravku, mají nižší míru compliance než metody, které jsou aplikovány v delším intervalu. Vysoká míra compliance je spjata s vyšší spokojeností uživatelek s vaginálním systémem, která je prakticky vyjádřena vysokou mírou ochoty v používání přípravku pokračovat, i vysokou mírou ochoty změnit jiný typ kombinované hormonální

kontracepci na vaginální systém. Při výběru je tedy vhodné volit metodu s vyšším stupněm compliance tam, kde předpokládáme, že uživatelka nedokáže dodržet doporučení pravidelné aplikace^{1/}.

Denní dávka estrogeneru

Přípravky kombinované hormonální antikoncepce se vzájemně liší denní dávkou použitého estrogeneru. Nejčastěji používaným estrogenem je ethinylestradiol (EE). Podle denní dávky EE dělíme kombinovanou perorální kontracepci do tří skupin: 40-50 µg EE (střední dávka), 30-35 µg EE (nízká dávka) a 10-20 µg EE (velmi nízká dávka). Spolehlivost kontracepčního efektu je u uvedených skupin přípravků srovnatelná. Přípravky s vysokou dávkou estrogeneru >50 µg EE byly spojeny s vyšším rizikem manifestace kardiovaskulární morbidity s projevy hluboké žilní trombózy, plicní embolie a ischemické choroby srdce a mozku a v současné době se již nepoužívají. Moderní přípravky kombinované hormonální antikoncepce s nízkou (< 35 µg) nebo velmi nízkou (≤ 20 µg) dávkou EE vykazují prakticky shodné metabolické účinky. Podle některých studií mohou vést přípravky s velmi nízkou denní dávkou EE (≤ 20 µg) ke zpomalení růstu kostní tkáně u adolescentních žen^{11/}. Denní dávka estrogeneru však může být významná při výběru antikoncepčního přípravku ve vztahu k manifestaci nežádoucích účinků. Čím vyšší je denní dávka estrogeneru, tím méně často se vyskytují epizody neplánovaného krvácení. Výše denní dávky estrogeneru ovlivňuje i koagulační pohotovost uživatelky. Prokazatelně vyšší vliv na hemokoagulaci měly dnes již nepoužívané přípravky s dávkou EE převyšující 50 µg. Přípravky založené na nižší denní dávce EE, tedy s nízkou i velmi nízkou denní dávkou EE, vykazují shodné riziko kardiovaskulárních komplikací. U adolescentních žen by neměly být primárně podávány přípravky s velmi nízkou dávkou EE pro potenciálně negativní ovlivnění kostní hmoty. Pokud využívá žena užívající kombinovanou hormonální antikoncepci antiandrogenní vliv přípravku v léčbě akné, měly by být preferovány přípravky se střední (40-50 µg) nebo nízkou (30-35 µg) dávkou EE, neboť účinněji ovlivňují tvorbu globulinu vázajícího pohlavní hormony, který efektivně váže volný testosteron a vede ke zlepšení projevů akné.

Typ estrogeneru

Aktuálně nejčastěji používaným estrogenem v kombinované hormonální antikoncepci je EE. Od roku 2008 je k dispozici kombinovaná perorální antikoncepce využívající jako estrogenní komponentu estradiol-valerát (dále jen EV). EV je estrogen, který je v organismu ženy metabolizován na přirozený 17β-estradiol. V kombinaci s progestinem dienogestem tvoří čtyřfázový přípravek s HFI pouze 2 dny. Denní dávka EV je podávána sestupně od 3 mg první dva dny, přes 2 mg 22 dnů po 1 mg 2 dny, naproti domu denní dávka dienogestu je aplikována v dávce 2 mg 3.-7. den a 3 mg 8.-24. den cyklu. Přípravek vykazuje vysoký antikoncepční účinek a doposud nebyly zjištěny významné rozdíly v incidenci závažných komplikací ve srovnání s ostatními přípravky kombinované perorální antikoncepce^{12/}. Ve srovnání s placebem vykazuje významné snížení intenzity děložního krvácení během HFI. Tato skutečnost může být významnou pro doporučení přípravku ženám trpícím nadměrným děložním krvácením^{13/}. EV je estrogenní komponentou v dalším přípravku hormonální antikoncepce, a to v kombinaci s progestinem nomegestrol-acetátem. Denní dávka je tvořena 1,5 mg EV a 2,5 mg nomegestrol-acetátu. Je podáván v režimu 24 aktivních tablet a 4 dny HFI. Přípravek vykazuje vysokou antikoncepční účinnost a výrazně omezuje intenzitu děložního krvácení, často dochází k jeho úplné absenci^{14/}.

S otázkou užití EV v kombinované hormonální antikoncepci souvisí výsledky dlouho očekávané studie INAS-SCORE, jejímž cílem bylo analyzovat riziko kardiovaskulárních komplikací u kombinace estradiol-valerát/dienogest (EV/DNG) ve srovnání s doposud používanými kombinovanými kontraceptivy. Studie proběhla v období 2009–2016 v sedmi evropských zemích a USA a bylo do ní zapojeno 50 000 uživatelky hormonální antikoncepce. Studie srovnávala krátkodobé a dlouhodobé užívání kombinace EV/DNG a hodnotila výskyt kardiovaskulárních komplikací – hluboká žilní trombóza, akutní infarkt myokardu a ischemická náhlá mozková příhoda ve srovnání s uživatelkami kombinované perorální antikoncepce obecně a uživatelkami kombinované perorální antikoncepce s obsahem levonorgestrelu. Riziko hluboké žilní trombózy bylo u žen s kombinací EV/DNG nižší než ve skupině perorální kombinované antikoncepce, a srovnatelné nebo nižší ve srovnání s antikoncepcí obsahující levonorgestrel. V kohortě EV/DNG se vyskytl pouze jeden případ arteriální příhody. Statistická analýza dokládá, že riziko arteriální trombózy je u kombinace EV/DNG nižší než riziko v kohortě kombinované hormonální antikoncepce obecně, a podobné nebo nižší v kohortě kombinované antikoncepce s levonorgestrem^{15/}.

Ve finální fázi klinického výzkumu je hormonální antikoncepce tvořená kombinací estrogeneru estrolu v denní dávce 15 mg a progestinu drospirenonu v denní dávce 3 mg. Estrol je přirozený estrogen produkovaný fetálními játry s biologickým poločasem 28 hodin a specifickou vazebnou vlastností na jaderný estrogenový receptor. Estrol neovlivňuje negativně krevní srážlivost a nevykazuje proliferativní účinek na tkáň. Tyto vlastnosti jsou vnímány jako teoretický předpoklad jeho vysoké bezpečnosti, co se týče kardiovaskulárních a nádorových rizik^{16/}.

Typ progestinu

Progestiny jsou syntetické hormony s metabolickým efektem podobným účinku progesteronu. Jejich vývoj byl zaměřen na stanovení optimální denní dávky a dále vhodný metabolický účinek, který k antikoncepčnímu efektu přináší i další nekontracepční výhody. Nekontracepční výhody jsou výsledkem působení konkrétního progestinu na úrovni specifických buněčných receptorů. Dělíme je do tří skupin: progestiny odvozené od 19-nortestosteronu (gonany, estrany), 17α-progesteronu a 17α-spirolaktonu. Do skupiny estranů řadíme deriváty 19-nortestosteronu: lynestrenol, norethynodrel a norethisteron. Gonany jsou reprezentovány levonorgestrem a norgestimátem, který se na levonorgestrel metabolizuje, dále desogestrem a gestodenem. Skupina odvozená od 17α-progesteronu je charakteristická svým antiandrogenním účinkem, obsahuje medroxyprogesteron-acetát, chlormadinon-acetát a cyproteron-acetát. Od 17α-spirolaktonu je odvozen drospirenon, který má kromě progestagenního a antiandrogenního účinku též efekt antimineralkortikoidní. Nomegestrol-acetát (NOMAC) je progestin odvozený od 19-norprogesteronu a řadí se mezi norpregnany. Má silnou vazebnou afinitu vůči receptoru pro progesteron, velmi slabý účinek na receptorech androgenních a žádný na receptorech pro estrogény, glukokortikoidy a mineralokortikoidy. Vykazuje velmi silný antigonadotropní efekt a v dávce 1,5 mg/den navozuje anovulaci. Neovlivňuje lipidový ani glukózový metabolismus a v normálních i nádorových buňkách prsní žlázy působí příznivě prevenci nádorového růstu. Jak bylo uvedeno výše kombinace NOMAC 2,5 mg a EV 1,5 mg je používán jako efektivní kombinovaná perorální antikoncepce s velmi dobrou kontrolou cyklu a předpokládaným příznivým

kardiovaskulárním profilem bezpečnosti, neboť neovlivňuje hemostatické parametry, profil lipidů, metabolismus glukózy, ani nezvyšuje proteiny akutní fáze^{14,17}.

Antiandrogenní účinek progestinů je využíván u žen s hyperandrogenními projevy, zejména akné. Nejsilnějším antiandrogenem je cyproteron-acetát, jehož použití je indikováno u těžkých forem akné. Antiandrogenní účinek lze využít též v léčbě projevů virilizace u syndromu polycystických ovarií. Bylo prokázáno, že antikoncepce s antiandrogenními progestiny snižuje plazmatickou hladinu volného testosteronu a dehydroepiandrosteron-sulfátu a zároveň zvyšuje hladinu globulinu vázajícího pohlavní hormony významněji než antikoncepce obsahující progestiny desogestrel a gestoden. Antiandrogenní progestiny též inhibují aktivitu enzymu 5 α -reduktázy a omezují periferní konverzi testosteronu na účinnější dihydrotestosteron. Antimineralokortikoidní účinek drospirenonu je využíván k léčbě symptomů premenstruačního syndromu (dále jen PMS), který se může manifestovat mastodyniemi, edémy i psychickými poruchami.

Kromě pozitivních nekontracepčních účinků progestinů byla studována i možná kardiovaskulární rizika jednotlivých progestinů. Existují důkazy, že přípravky obsahující levonorgestrel představují mírné zvýšení arteriální kardiovaskulární morbidity ve srovnání s kontraceptivy obsahujícími gestoden a desogestrel, zatímco pro venózní morbiditu platí vztah opačný. Tento jev patrně souvisí s různou mírou ovlivnění spektra plazmatických lipidů a hemokoagulace¹. Jiné práce tuto závislost neprokázaly a dokládají přímo úměrný vztah rizika venózní morbidity s denní dávkou estrogeneru a nepřímo úměrný vztah s celkovou dobou podávání¹⁸. Pro vlastní výběr konkrétního přípravku však tyto skutečnosti mají velmi omezený význam.

Literatura:

1. Křepelka P. Hormonální antikoncepce – zásady bezpečné praxe. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2013. 284 s.: il., tab.; 24 cm. ISBN: 978-80-204-2991-9.
2. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO 2015. (Citace 23. 3. 2020). Dostupné z: www.who.int/reproductive-health.
3. Schaffir JA, Isley MM, Woodward M. Oral contraceptives vs injectable progestin in their effect on sexual behavior. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(6):545.e1.
4. Malmborg A, Persson E, Brynhildsen J, Hammar M. Hormonal contraception and sexual desire: A questionnaire-based study of young Swedish women. The

European Journal Of Contraception & Reproductive Health Care: The Official Journal Of The European Society Of Contraception. 2016;21(2):158-167.

5. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. Obstetrics and gynecology. 2004;103(2):359-373.
6. Warholm L, Petersen KR, Ravn P. Combined oral contraceptives: influence on weight, body composition, height, and bone mineral density in girls younger than 18 years: a systematic review. The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception. 2012;17(4):245-253.
7. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med. 2012 Jun 14;366(24):2257-66.
8. Lidegaard O, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA. 2012, 91(7):769-778.
9. Jick SS, Kaye JA, Li L et al. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. Contraception. 2007; 76 (1): 4-7.
10. Mohamed AM, El-Sherbiny WS, Mostafa WA. Combined contraceptive ring versus combined oral contraceptive (30- μ g ethinylestradiol and 3-mg drospirenone). Int J Gynaecol Obstet. 2011;114(2):145-8.
11. Pikkarainen E, Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, et al. Estrogen-progestin contraceptive use during adolescence prevents bone mass acquisition: a 4-year follow-up study. Contraception 2008; 78: 226-231.
12. Rafie S, Borgelt L, Koepf ER, Temple-Cooper ME, Lehman KJ. Novel oral contraceptive for heavy menstrual bleeding: estradiol valerate and dienogest. Int J Womens Health. 2013;5:313-321.
13. Fraser I, Zeun A, Mellinger U. A novel oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Int J Gynecol Obstet 2009; 107 (Suppl. 2): S183-S184.
14. Ruan X, Mueck A. Review: Oral contraception for women of middle age. Maturnitas [serial online]. November 1, 2015;82:266-270.
15. Heinemann K, Dinger J, Minh T, Franke C. Cardiovascular safety among users of different combined oral contraceptives — final results from the INAS-SCORE study. Contraception. 2017;96(4):292-293.
16. Duijkers IJM, Klipping C, Zimmerman Y, et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. 2015, 20(6):476-489.
17. Mueck AO, Sitruk-Ware R. Norgestimate acetate, a novel progestogen for oral contraception. Steroids. 2011;76(6):531-9.
18. Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. J Fam Plann Reprod Health Care. 2010; 36: 33-38.

Dokončení v příštím čísle FI

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktoři: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; Mgr. Jitka Gambacorta, FN Motol; Prof. MUDr. F. Málek, Ph.D. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

