

**PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA JIHOČESKÉ UNIVERZITY
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH**



**Tromboembolická nemoc a její možná souvislost
s hormonální antikoncepcí**

Bakalářská diplomová práce 2008

Autor: Linda Matoušová

Vedoucí práce: MUDr. Ivan Vonke, MBA

Matoušová L., 2008: Tromboembolická nemoc a její možná souvislost s hormonální antikoncepcí. [Thromboembolic disease and its possible connection with hormonal contraception. Bc. Thesis, in Czech] – 35 p., Faculty of Biological Sciences, The University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation:

Thromboembolic disease is an illness which is caused by disbalance of blood coagulation and fibrinolytic system, which can lead to form of thrombus that can cause pulmonary embolism. This is evoked by inherited or acquired conditions. Hormonal oral contraception is one of the acquired ones, which pose significant danger factor of deep venous thrombosis in women at the age of 15-45 years. The use of oral contraception in the population was monitored, the connection between use of this kind of contraception and thromboembolic disease was surveyed, the way how were women examined was proved and knowledge of women about oral contraception and its negative effect on health was monitored, too. An appropriate procedure how to examine women before prescription of oral contraception was defined.

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně s použitím pramenů uvedených v seznamu citované literatury a rad školitele.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě, Biologickou fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách.

V Českých Budějovicích dne

.....

Linda Matoušová

Poděkování:

Na tomto místě bych ráda vyjádřila poděkování především svému školiteli MUDr. Ivanu Vonkemu, MBA, za odborné vedení a cenné rady, dále pak MUDr. Michalu Sýkorovi za poskytnutí dat z Hematologické ambulance a také kolektivu laborantek z Oddělení klinické hematologie v Nemocnici Českých Budějovicích, a.s. Rovněž děkuji i Mgr. Jakobovi Těšitelovi za pomoc se statistickým zhodnocením dat a všem anonymním respondentkám za vyplnění dotazníku.

Obsah

1. Úvod a cíl práce.....	6
2. Tromboembolická nemoc a hemokoagulace	7
2.1. Fyziologie hemostázy.....	7
2.2. Tromboembolická nemoc.....	8
2.3. Protrombotické genetické defekty.....	8
2.3.1. Deficit proteinu C.....	8
2.3.2. Rezistence na aktivovaný protein C.....	9
2.3.3. Deficit proteinu S.....	10
2.3.4. Deficit antitrombinu.....	10
2.3.5. Deficit protrombinu.....	11
2.3.6. Hyperhomocysteinémie.....	11
2.4. Protrombotické získané rizikové faktory.....	12
2.5. Hormonální antikoncepce.....	12
2.5.1. Vliv hormonální antikoncepce na koagulační faktory.....	13
2.5.2. Vliv hormonální antikoncepce na inhibitory koagulace.....	14
2.5.3. Riziko hluboké žilní trombózy u žen s vrozeným trombofilním stavem a s hormonální antikoncepcí.....	14
3. Materiál a použité metody.....	15
3.1. Kritéria výběru pro získání dat.....	15
3.2. Data získaná z kartotéky Hematologické ambulance	15
3.3. Data získaná z dotazníkové akce.....	16
4. Výsledky.....	19
4.1. Výsledky získané z kartotéky Hematologické ambulance Nemocnice v Českých Budějovicích, a.s.	19
4.2. Výsledky získané z dotazníkové akce souhrnná data	23
4.3. Výsledky z dotazníkové akce-data, která jsou v jednotlivých skupinách odlišná.....	27

5. Diskuse.....	28
6. Závěr.....	32
7. Seznam citované literatury.....	33
8. Přílohy	38

1. Úvod a cíl práce

Venózní tromboembolismus je po ischemické chorobě srdeční a cévní mozkové příhodě nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Vzniká poruchou hemostázy, což je proces vyžadující rovnováhu mezi prokoagulačními a antikoagulačními faktory. Narušení tohoto stavu vede k poruchám krevní srážlivosti. Ty mohou být jednak ve směru nedostatečné srážlivosti, tedy krvácivých stavů, jednak mohou způsobovat nadměrnou koagulaci a následně vznik trombů, které nejsou dostatečně rychle odstraňovány z krevního oběhu.

Při žilní trombóze dominuje především zástava proudění krve a hyperkoagulace, ke které dochází při aktivaci plazmatických koagulačních faktorů a selhání funkce jejich přirozených inhibitorů v krevní plazmě a cévní stěně (Kvasnička 2003). Krevní sraženina (trombus), která zpravidla vzniká v žilách dolních končetin, se vmetením (embolizací) dostane do plic, kde se zaklíní a ucpe cévu, což vede k vážným poruchám způsobeným nedokrvením (ischemií) postižené části. (Erben 2004) Venózní tromboembolismus je onemocnění multifaktoriální povahy a na jeho vzniku se podílejí jak dědičné, tak získané rizikové faktory (Urbánková et.al 2002). Mezi poměrně časté genetické rizikové faktory patří polymorfismy jako faktor V-Leiden a mutace faktoru II protrombinu. K méně častým genetickým defektům ve fibrinolytickém systému patří deficity přirozeně se vyskytujících antikoagulačních proteinů, antitrombinu III, proteinu C a proteinu S, které mají výraznou heterogenitu (Raušová et.al 2005). Do skupiny získaných rizikových faktorů řadíme věk, imobilizaci, chirurgický výkon, malignitu, trauma, ale i orální kontracepci, těhotenství a šestinedělí.(Urbánková et.al 2002)

Hormonální antikoncepce, která je užívána více než 100 miliony žen po celém světě, způsobuje v kombinaci s vrozeným deficitem antikoagulačních proteinů jejich ještě výraznější pokles, což může vést ke vzniku tromboembolické nemoci. I když je podíl hormonální antikoncepce na výskytu žilního tromboembolismu v populaci poměrně malý, je významným rizikovým faktorem u žen ve věkové kategorii 15-45 let (Dulíček 2007). Proto by toto riziko mělo být sníženo vhodnými vyšetřeními a vyřazením nevhodných kandidátek. Z tohoto důvodu je cílem práce zmapování užívání této antikoncepce v populaci, zjištění způsobu, jakým jsou ženy vyšetřovány před jejím nasazením, jaká je jejich informovanost o možných rizicích a vedlejších účincích této terapie a zjištění souvislosti této kontracepce s tromboembolickými příhodami. Získané údaje budou použity k optimalizaci vyšetřovacího postupu před preskripcí hormonální antikoncepce.

2. Tromboembolická nemoc a hemokoagulace

2.1. Fyziologie hemostázy

Hemostáza, zástava krvácení z poraněných cév, je umožněna kombinovanou akcí cévních, destičkových a plazmatických faktorů, které musejí být v rovnováze s mechanismy schopnými zabránit nadměrnému nahromadění destiček a fibrinu v místě poranění (Berkow et al 1996). K dokonalému průběhu koagulačního pochodu je zapotřebí řady činitelů, které se uplatňují v různých fázích tohoto děje. (Štork et al 1981). Na hemostáze se podílejí celkem tři systémy. Prvním z nich je tzv. primární hemostáza, která je zodpovědná za proces vytvoření primární trombocytární zátky. Dále nastupuje plazmatický koagulační systém, což je komplex enzymatických dějů, které vedou k přeměně fibrinogenu na fibrin a k vytvoření stabilní nerozpustné fibrinové sítě. (Shyrlin 1996). Složitý proces aktivace hemokoagulačního systému vysvětluje kaskádovitá nebo vodopádová teorie srážení podle Mc Farlanda. Podle této teorie je hemokoagulační proces vlastně sérií proteolytických reakcí. (Skálová et al. 1995) Jde přitom o celý řetěz reakcí, při nichž dochází k postupné aktivaci jednotlivých zúčastněných faktorů, které se potom samy ve své aktivní formě (a) stávají katalyzátory dalšího stupně aktivace (Štork et al 1981).

Současně s aktivací koagulačního systému se aktivuje inhibiční systém (Raušová et.al 2005). Tyto regulační mechanismy za normálních okolností zabraňují, aby se reakce aktivované koagulace vymkly kontrole a způsobily buď lokální trombózu, nebo diseminovanou intravaskulární koagulopatii (DIC). Patří mezi ně odstraňování aktivovaných koagulačních faktorů buňkami, zejména při průtoku krve játry, a neutralizace enzymů a aktivovaných kofaktorů koagulace přímo v krvi. (Berkow et al 1996). Nejznámějšími inhibitory koagulace jsou proteiny antitrombin III (AT III), protein C (PC) a protein S (PS). (Kvasnička 2003). Další plazmatické inhibitory proteáz jsou α_2 makroglobulin, α_1 antiproteáza a kofaktor heparinu II. (Berkow et al 1996). Všechny známé inhibitory jsou obsaženy v plazmě a jejich specifita je poměrně nízká, protože vedle hlavního substrátu inhibují v menší míře většinu serinových proteáz. (Makris et al. 1997).

Poruchy hemostázy mohou způsobit výrazné krvácení nebo trombózu. (Berkow et al 1996).

2.2. Tromboembolická nemoc

Tromboembolická nemoc (TEN) je stav charakterizovaný vznikem krevní sraženiny (trombu) v určitém místě krevního oběhu a jeho následným vmetením (embolizací) do plic (Vokurka 1994). Nejčastějším typem plicního embolu je trombus, který se obvykle tvoří v žilách dolních končetin nebo pánve. (Berkow et al 1996). Zvýšené riziko trombózy je způsobeno abnormalitami vaskulárního systému, komponenty koagulační kaskády i rheologickými mechanismy krve (Raušová et.al 2005). V patogenezi plicní embólie dosud platí Virchowova triáda, publikovaná již v roce 1856-změny koagulace, poruchy cévní stěny a zpomalení toku krve (Aschermann et al. 2006).

Vznik tromboembolické nemoci je vždy multifaktoriální (Rosendaal 1999). Rizikové faktory jsou získané a genetické (Urbánková et.al 2002). U každého jedince se v momentu vzniku trombotické komplikace uplatňují unikátní, vzájemně se potencující kombinace získaných a dědičných rizikových faktorů (Raušová et.al 2005). Celkové riziko vzniku tromboembolické nemoci v naší populaci je menší než 0,03-0,01‰ (Musil 2001).

2.3. Protrombotické genetické defekty

Pro vrozené hyperkoagulační stavy, nazývané také vrozené trombofilie, jsou charakteristické opakované tromboembolické příhody, objevující se bez zjevné příčiny před 45.rokem života, tromboembolické onemocnění v rodinné anamnéze a u žen anamnesticky obvykle zjišťujeme opakované potraty nebo předčasné porody(Musil 2001).. Prvními popsányými genetickými protrombotickými rizikovými faktory byly deficity přirozeně se vyskytujícími antikoagulačních proteinů, antitrombinu III, proteinu C a proteinu S, které však patří mezi vzácnější rizikové faktory s výraznou heterogenitou. Mezi poměrně časté genetické rizikové faktory patří polymorfismy jako jsou faktor V-Leiden a mutace faktoru II protrombinu (Raušová et.al 2005). Vysoká hladina homocysteinu-hyperhomocysteinémie byla prokázána jako nezávislý rizikový faktor pro hlubokou žilní trombózu (Raušová et.al 2005).

2.3.1. Deficit proteinu C

Protein C je K vitamin-dependentní serinová protéza inhibující koagulační systém inaktivací faktoru Va a VIIIa. (Raušová et.al 2005). Protein C je glykoprotein, jehož struktura je velmi podobná ostatním K-vitamin dependentním koagulačním faktorům. Podobně jako ty vzniká především v játrech. (Cmunt 1998).

V plazmě cirkuluje protein C ve formě zymogenu, aby získal antikoagulační aktivitu, je nezbytná jeho přeměna na aktivovanou formu (aktivovaný protein C – APC). (Seghatchian et al 1996). Protein C je aktivován komplexem trombin-trombodin na povrchu endotelu a inhibuje faktory Va a VIIIa (Raušová et.al 2005). Inhibiční aktivita proteinu C na faktory Va a VIIIa je mnohonásobně zvýšena působením proteinu S a neaktivovaného faktoru V, které fungují jako kofaktory proteinu C. (Cmunt 1998, Walker 1981). Při přeměně proteinu C na aktivovaný protein C je nutná přítomnost iontů vápníku. (Seghatchian et al. 1996)

Gen kódující protein C je lokalizován na chromozomu 2q13-q14. Pravidelně aktualizovaná databáze mutací v tomto genu obsahuje 232 mutací v proteinu C a potvrzuje značnou genetickou heterogenitu s výskytem unikátních mutací v jednotlivých rodinách (Griffin et al. 1981, Trait 1995). Dědičný deficit PC se v populaci vyskytuje asi u 0,2 – 0,4 % osob a je zjištěn u 3% nemocných se žilní trombózou. (Kvasnička 2003). U osob s deficitem proteinu C je riziko trombózy asi 3x vyšší než u osob s jeho normální hladinou. (Van Cott et al. 2004). Mutací genu PC bylo popsáno asi 160. Některé mohou být i klinicky němé (Kvasnička 2003)

Rozlišují se dva typy deficitu proteinu C. Typ I-snížená hladina proteinu C a vzácný typ II-normální hladiny, snížená funkční aktivita (Raušová et.al 2005).

2.3.2. Rezistence na aktivovaný protein C

V krvi je přítomen protein C i jeho aktivovaná forma (APC) v dostatečném množství a bez kvalitativních defektů, ale koagulační kaskáda na tento inhibitor nereaguje. (Dahlback et al. 1993). Příčinou je většinou defekt antikoagulační funkce faktoru FV (Bertina et al. 1994).

Gen kódující faktor FV je lokalizován na chromozomu 1, lokus 1q21-q23. (Bertina et al. 1994). Mutace genu pro faktor V, který je spojen s laboratorním fenotypem APC rezistence byl poprvé publikován v roce 1993 Dählbackem (Bertina et al. 1994).

Mutace je bodová, na pozici 1691 dochází k záměně báze guaninu za adenin, což vede k záměně aminokyseliny na vysoce konzervovaném štěpném místě pro protein C (arginin za glutamin, R506Q) (Raušová et.al 2005). Tato mutace způsobí, že vytvořený FV Leiden je rezistentní vůči štěpení aktivovaným PC (Kvasnička J. 2003). Populační frekvence této mutace u neselektované populace českých novorozenců byla stanovena 5% (Raušová et.al 2005). Zvýšená náchylnost k trombóze vzniká z toho důvodu, že inaktivace FV Leiden je cca 10 – 20x pomalejší než nemutovaného FV. (Bertina et al. 1994). Vzniká tedy mírný hyperkoagulační stav, daný prodlouženým působením aktivovaného faktoru Va (Raušová et.al 2005).

Tato APC-R je ve více než 90% případů způsobena bodovou mutací genu faktoru V, označovanou dle místa objevu jako mutace Leidenská (Bertina et al. 1994). Jedinci s heterozygotní formou této mutace mají 3-8× větší riziko venózního tromboembolismu (VTE) (Koster et al. 1993). U homozygotů je toto riziko ještě 10× větší (Rosedaal et al. 1995). Tato mutace se vyskytuje pouze u bělochů (Urbánková et.al 2002). Důležitým faktem je poměrně vysoká prevalence této mutace v populaci, která je u nás 2-3%. APC-R bez mutace F V Leiden je tzv. získaná APC-R, která se vyskytuje v souvislosti s graviditou (Linguist et al. 1999), u nádorových onemocnění (Green et al. 1997), ale též i při užívání hormonální antikoncepce (Meinerdi et al. 1997). Tato získaná APC-R je provázena stejným rizikem žilní trombózy jako APC-R s Leidenskou mutací. (De Visser et al. 1999).

2.3.3. Deficit proteinu S

Deficit proteinu S byl poprvé publikován Compem v roce 1984. (Comp et al. 1984). Deficit proteinu S je nalézán asi u 1 – 5% nemocných se žilní trombózou. (Kvasnička 2003). Vyskytuje se v obecné populaci mezi 0,1-1% jedinců (Raušová et.al 2005).

Protein S je kofaktorem potřebným pro aktivitu proteinu C, ale samotný má také antikoagulační účinky: inhibuje protrombinázový komplex (fXa, f Va a fosfolipid) (Musil 2001). Je závislý na vitamínu K (Berkow R. 1996). V plasmě je jednak ve formě volného proteinu S, jednak vázán na vazebný protein C4BP komplementového systému (Bajchman 1994). Přibližně 60% proteinu S v krvi je navázáno na transportní bílkovinu (C4 vazbový protein-bílkovina akutní fáze), ale pouze volný protein S je aktivní (Musil 2001).

Gen pro protein S je lokalizován na chromozomu 3p11.1-q11.2. Mutace jsou unikátní pro jednotlivé rodiny. Dosud bylo popsáno 157 mutací (Raušová et.al 2005). Heterozygot s deficitem proteinu S má cca 3x vyšší tendenci k žilní trombotizaci než jedinci s normální hladinou PS. (Van Cott et al. 2004). Homozygotní forma deficitu proteinu S je velmi závažná (Urbánková et.al 2002). Rozlišujeme tři typy deficitu-Typ I-snížení antigenu proteinu S i jeho volné složky, typ II-dysfunkční protein s normální plazmatickou hladinou a typ III-snížená hladina volného proteinu S. (Raušová et.al 2005). Jednotlivé formy mohou přecházet jedna v druhou. (Simmonds et al. 1997)

2.3.4. Deficit antitrombinu

Protein inaktivuje serinové protézy XIa, Xa, IXa a trombin jejich přímou vazbou. Heparin tuto reakci zvyšuje asi 100krát. Vyskytuje se u 0,02% jedinců (Raušová et.al 2005).

U pacientů s trombózou je její příčinou asi v 1% případů. Bývá však spojen se závažnějším průběhem tromboembolické nemoci. (Bajchman 1994)

Gen pro antitrombin III (AT III) je lokalizován na chromozomu 1, lokus 1q23-q25. (Beauchamp et al. 2000). Heterozygoti s vrozeným deficitem antitrombinu III s 50% množstvím antitrombinu III mají zvýšené riziko trombózy. Homozygoti známí nejsou, pravděpodobně proto, že homozygotní stav je letální in utero (Berkow et al 1996). Mutací v tomto genu bylo dosud popsáno 156 (Kvasnička et al. 2003). Rozlišujeme dva typy-Typ I- snížení syntézy antitrombinu a typ II normální hladiny dysfunkčního proteinu, který se rozděluje do dvou podtypů-1.RS typ-s mutací v protrombinu, která vede k jeho dysfunkci v jeho reaktivním místě. 2.HBS typ-s mutací, která negativně ovlivňuje vazbu antitrombinu s heparinem. Typ III se uplatňuje při nedostatečné odpovědi na heparin, hladina i ostatní funkce AT III je normální (Raušová et.al 2005).

2.3.5. Mutace protrombinu

Plazmatický faktor protrombin je prekurzor serinové protézy trombinu, který mění fibrinogen ve fibrin, aktivuje faktory V, VIII, XIII a po navázání na trombodulin aktivuje protein C. Je závislý na vitamínu K (Berkow et al 1996). Protrombinová mutace FII G20210A v genu pro faktor II, protrombin lokalizovaný na chromozomu 11p11-12q byla identifikována Poortem v roce 1996 (Poort et al. 1996). Mutace se nachází ve 3` netransitované oblasti genu. Patří mezi gain of function mutace (mutace zisku funkce) zvyšující efektivitu štěpení pre-m-RNA; následně dochází k akumulaci mRNA a její translaci do podoby koagulačního proteinu. (Gehring et al. 2001). Frekvence této mutace u skupiny českých novorozenců byla 1,5% (Raušová et.al 2005).

2.3.6. Hyperhomocysteinémie

Homocystein je intermediální produkt metabolismu aminokyseliny metioninu (Kampushien et al.1998). Při normálním průběhu metabolických procesů v buňce se vznikající homocystein rychle přeměňuje v dále zužitkované, a proto neškodné látky. (Erben 2004). Hyperhomocysteinémie je charakterizována jako zvýšení hladiny homocysteinu nalačno nad 15 $\mu\text{mol/l}$ (Musil D.2001). Hyperhomocysteinémie je primárně vyvolána mutací genu pro cystathion β -syntázu, nebo genu pro reduktázu methylen tetrahydrofolátu (MTHFR). Dysfunkce obou enzymů pak vede k blokování jak metabolismu metioninu, tak i homocysteinu (Kvasnička 2003). Odhaduje se, že mutace MTHFR se záměnou cytosinu 677 thyminem (C 677 T) se v homozygotní formě vyskytuje až u 8-10% osob (Frosst et al. 1995).

Druhotné zvýšení patologické bílkoviny homocysteinu v krvi je také možno pozorovat u osob s chronickým deficitem vitamínu B₁₂, kyseliny listové nebo vitamínu B₆ (pyridoxinu), způsobené jejich nedostatkem v potravě (Kvasnička 2003). Relativní riziko flebotrombózy je u nemocných s hyperhomocysteinémií a další primární trombofilií 10-50× vyšší, což zřejmě svědčí o synergistickém působení (De Stefano et al. 2001)

2.4. Protrombotické získané rizikové faktory

Mezi nejvýznamnější patří věk, obezita, imobilizace, nádorové onemocnění, antifosfolipidový syndrom, operace, varixy na dolních končetinách, užívání některých léků a to jak bude rozvedeno dále, i hormonální antikoncepce (OC) (Dulíček et al., 2007). Na vznik trombózy má i jako získaný rizikový vliv kouření (ústní sdělení školitele).

Hormonální kombinovaná antikoncepce ovlivňuje jak koagulační faktory, tak inhibitory koagulace i fibrinolytický systém (Paseka J, 1998). Rosendaal (1999) uvádí, že na vznik trombózy má vliv jak genetická predispozice, tak i získané faktory, které se mohou za určitých okolností stát spouštěcím mechanismem.

2.5. Hormonální antikoncepce

Podle odhadů Světové zdravotnické organizace užívá v současné době celosvětově více jak 100 miliónů žen nějakou formu hormonální antikoncepce (United Nations Population Division, 2002). První orální kontracepce byla schválena v roce 1960 a obsahovala 100 µg mestranolu a 10 mg norethynodrelu (Edgren 1991). Mestranol je pak játry metabolizován na aktivní chemickou látku estradiol (Subblefield 2002).

První popis případu hluboké žilní trombózy s plicní embólií (TEN) v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce (HA) byl publikován v literatuře ve stejném roce, kdy se hormonální antikoncepce objevila na trhu (Šmírová et al., 2002). V tomto roce popisuje Jordan (Jordan 1961) případ zdravotní sestry, u níž došlo k plicní embólii časně po nasazení kombinované hormonální antikoncepce (obsahující 100 µg mestranolu). Trombogenicita HA je poté potvrzena celou řadou studií (Šmírová et al., 2002). Trombogenicita těchto preparátů byla připisována zejména množství obsaženého estrogenu (100 µg a více ethinylestradiolu-EED). Proto byla v dalších letech vyvinuta kontraceptiva s nižším obsahem EED, což skutečně mělo za následek snížení venózního tromboembolismu (VTE) (Battiger LE et al 1980, Gerstman et al. 1991, Meade 1980). Hranice obsahu tohoto estrogenu, jejíž další snižování nevede ke snížení rizika VTE, je 50 µg EDD (Rosendaal 1999). V tabulce 1. je ukázáno rozdělení hormonální antikoncepce:

Typ HAK	Obsah estrogenu	Obsah progestinu
preparáty 1. generace	EDD – 50-100 µg	nortestosteron, norethisteron, lynestrenol
preparáty 2. generace	EDD – 30-40 µg	levonorgestrel (LNG)
preparáty 3. generace	EDD – 20-30 µg	desogestrel, gestoden, norgestimate- metabolizován na LNG

Tabulka 1. Rozdělení hormonální antikoncepce

Srovnání preparátů obsahujících 30 µg a 50 µg EED neprokázalo rozdílné riziko VTE (Dulíček et al., 2007).

Riziko žilního tromboembolismu není při užívání hormonální antikoncepce závislé jen na přítomnosti EED, ale i na přítomnosti progestinu a jeho typu (Rosendaal 1999). Překvapením byl průkaz vyššího výskytu TEN u žen užívajících hormonální antikoncepci s gestagenem tzv. 3. generace (Šmírová et al., 2002). Hormonální kontraceptiva III. generace, která obsahují desogestrel či destoden, jsou spojena s dvakrát větším rizikem VTE než kontraceptiva II. generace obsahující levonorgestrel (Dulíček et al., 2007).

Relativní riziko tromboembolické nemoci u uživatele kombinované hormonální antikoncepce je 4 násobné ve srovnání s ženami, které hormonální tablety neužívají. Navíc bylo prokázáno, že na vznik tromboembolické nemoci má vliv nejen estrogenní složka preparátu, ale i typ použitého gestagenu (Šmírová et al., 2002).

Studie Světové zdravotnické organizace retrospektivně prokázala, že riziko VTE u uživatelek kontraceptiv obsahujících pouze progestin je 1,3× vyšší než u ženy neužívající tento typ antikoncepce (WHO Collaborative Study 1998).

Dle dánské národní studie je riziko VTE v prvním roce užívání 5,1×větší, od 1. do 5. roku 2,5× větší a po 5. roce užívání 2,1×větší než u ženy bez orální kontracepce (Dulíček et al. 2007).

2.5.1. Vliv hormonální antikoncepce na koagulační faktory

Estrogeny stimulují proteosyntézu v hepatocytech, proto dochází ke zvýšení hladiny fibrinogenu a vitamín K dependentních faktorů koagulační kaskády, tj. II, VII a IX (Beller Et al., 1994, Levi et al., 1999). Statisticky významný je zejména vzestup F VII (32% : 12%) u orální kontracepce III. generace oproti orální kontracepci II. generace (Middeldrop et al., 2000). U hormonální antikoncepce s nižším obsahem estrogenu se mohou hodnoty těchto faktorů zvyšovat, stále však zůstávají ve fyziologickém rozmezí (Šmírová et al., 2002).

Změny koagulačních faktorů jsou patrné již v 1. měsíci užívání a dlouhodobě přetrvávají po celou dobu užívání hormonální antikoncepce (Daume 1990).

2.5.2. Vliv hormonální antikoncepce na inhibitory koagulace

Hladiny protein C byly nalezeny zvýšené, hladiny proteinu S naopak snižené (Levi et al., 1999, Klufft et al., 1997). Kontraceptiva III. generace vedou ve srovnání s II. generací přípravků též k významnějším poklesům celkového a volného proteinu S a k významnější APC-R (Trans et al., 2002). Při užívání estrogen-gestagení antikoncepce dochází k poklesu senzitivity faktoru V k aktivovanému proteinu C - můžeme hovořit o získané rezistenci V faktoru k proteinu C (APC-R) (Šmírová et al., 2002).

2.5.3. Riziko hluboké žilní trombózy u žen s vrozeným trombofilním stavem a s hormonální antikoncepcí

Riziko rozvoje VTE je u žen s trombofilním stavem větší, ale ne u všech trombofilních stavů stejné. Je to dáno faktem, že jednotlivé trombofilní stavy se liší jak svojí frekvencí výskytu v populaci, tak svojí trombofilností. Ty méně četné, jako např. deficit AT III, jsou poměrně vzácné, ale více trombofilní, než např. mutace F V Leiden a mutace F II 20210A, které jsou časté, ale poměrně málo trombofilní (Dulíček et al., 2007).

Hluboká žilní trombóza je komplexní onemocnění definované mnoha interakcemi mezi genetickými a získanými komponenty (Urbánková et al., 2002). Rizikové faktory působí synergisticky. Příkladem může být vysoký výskyt trombóz u nositelek Leidenské mutace v kombinaci s orální antikoncepcí (Šmírová et al., 2002). U žen s heterozygotní formou této mutace je riziko VTE při užívání orální kontracepce zvýšeno 35× (Vanderbroucke et al., 1999). Toto riziko je více vyjádřeno při užívání orální kontracepce III. generace až 50× (Bloemenkamp et al., 1995). Toto riziko je samozřejmě ještě větší u homozygotní formy Leidenské mutace, kde se žilní tromboembolismus vyskytl u žen v mladším věku a častěji po nasazení hormonální antikoncepce (Dulíček et al., 2007).

U žen s protrombinovou mutací, které užívají hormonální antikoncepci, je riziko VTE také zvýšeno, a to 16×, zatímco riziko VTE u žen s touto mutací, které antikoncepci neuvžívají, je riziko větší 6× (Simioni et al., 1999).

Riziko VTE u žen majících deficit AT III, proteinu C a S které užívají orální kontracepci, se vyčísluje obtížněji vzhledem k menší frekvenci a faktu, že většina údajů je získávána retrospektivně, většinou na základě analýz jednotlivých případů (Simioni et al., 1999, Girolami et al. 1991, Pabinger et al., 1994).

3. Materiál a použité metody

3.1. Kritéria výběru pro získání dat

Cílem této práce je zmapovat užívání hormonální antikoncepce v populaci, zároveň zjistit způsob, jakým jsou ženy vyšetřovány před jejím nasazením, jaká je jejich informovanost o možných rizicích a vedlejších účincích této terapie, ale také zjistit souvislosti této kontracepce s tromboembolickými příhodami. Z tohoto důvodu byly jako vhodný způsob získání informací zvoleny dva soubory dat.

Prvním je soubor pacientek Hematologické ambulance v Nemocnici v Českých Budějovicích, a. s. kde byl posuzován podíl hormonální antikoncepce v ambulanci již léčených pacientek. Jedná se tedy o retrospektivní hodnocení získaných informací, které mají objasnit souvislosti mezi užíváním hormonální antikoncepce a tromboembolickou nemocí.

Druhým souborem jsou data získaná dotazníkovou akcí, kde byly informace shromažďovány od zdravých žen. Tento soubor dat má zmapovat užívání hormonální antikoncepce ve zdravé populaci, zjistit do jaké míry jsou respondentky informovány o možných rizicích této kontracepce a kým, v kolika letech je tato medikace v průměru předepisována a jak dlouho je v průměru užívána.

3.2. Data získaná z kartotéky Hematologické ambulance v Nemocnici v Českých Budějovicích, a.s.

Informace získané z kartotéky hematologicky léčených pacientek byla získána za účelem zjištění souvislostí mezi užíváním hormonální antikoncepce a tromboembolickou nemocí a případné zjištění jiných možných souvislostí.

Pacienti jsou na oddělení Hematologické ambulance posíláni na základě žádostí ošetřujících lékařů. A to splňují-li jednu z následujících indikací: výskyt opakovaných trombóz, trombóza do čtyřicátého roku věku nebo opakované potraty. Pacienty tohoto oddělení se mohou stát i lidé bez klinického projevu trombózy, a to na základě rodinných screeningů. Tyto screeniny jsou prováděny u pacientů, u jejichž blízkého rodinného příslušníka došlo k záhytu některého z dědičně podmíněných defektů hemokoagulace. Tato kartotéka tedy zachycuje soubor pacientů, kteří buď sami prodělali trombotickou příhodu, nebo ji prodělal někdo v rodině.

Data k této práci byla získána ze záznamů kartotéky v průběhu září 2007, zahrnují tedy pacienty sledované v tomto období na Hematologické ambulanci v Nemocnici v Českých

Budějovicích, a.s.. Celkem bylo zpracováno 324 karet pacientů. Ty byly vybírány chronologicky podle abecedy, přičemž z důvodů vytiženosti tohoto oddělení a tedy jistých časových omezení byly zařazeny karty pacientů pouze do písmene K.

Z těchto 324 pacientů bylo 98 mužů a 226 žen. Pro tuto práci byly použity pouze informace získané z karet žen. Jedná se o skupinu žen s rozmezím věku od 15 do 76 let, průměrným věkem 38,1 let a mediánem věku 30 let.

U těchto pacientek byly zjišťovány vrozené trombofilní stavy zahrnující mutace F V Leiden, mutace F II protrombinu a polymorfismy MTHFR. U těchto protrombofilních stavů byla následně zjišťována frekvence těchto mutací a i to v jaké formě se vyskytují-tedy jsou-li v heterozygotní nebo v homozygotní formě.

V rámci získávaných dat byla zjišťována i rodinná a osobní anamnéza. Dále pak počet trombotických příhod a věk při první příhodě. Ze získaných dat bylo také zjišťováno jaký vliv má na tromboembolickou příhodu hormonální antikoncepce. A to, zdali pacientka užívala v době příhody tuto kontracepci. Aby nedošlo ke zkreslení dat, byly do souboru pacientek, které užívaly hormonální antikoncepci zařazeny i ženy po menopauze, které tuto kontracepci předtím užívaly. Dále byly zjišťovány laboratorně určené hodnoty proteinu C (PC) a proteinu S (PS), dále vyšetření rezistence plazmy na aktivovaný protein C (APCR).

Získaná data byla zpracována, i když jejich vyhodnocení bylo zatíženo chybou nenáhodného výběru, tedy tím, že všechny sledované pacientky měly buď screeningově zjištěný protrombotický faktor nebo prodělaly trombotickou příhodu. Z tohoto důvodu je v tomto souboru mnohem vyšší pozitivní rodinná anamnéza, než jaká by byla zjištěna při náhodném výběru.

3.3. Data získaná z dotazníkové akce

Dotazníková akce byla zaměřena na zmapování užívání hormonální antikoncepce v populaci, na zjištění informovanosti žen o nežádoucích účincích hormonální antikoncepce a také na to, jakým způsobem jsou ženy vyšetřovány před nasazením této kontracepce a zdali jsou lékařem informovány o možných rizicích.

Cílová skupina, kterou tvořily respondentky od 17 do 64, s průměrným věkem 28,76 let a mediánem věku 18 let byla rozdělena na dvě menší podskupiny, a to podle věku.

První skupina je zaměřena na ženy od 17 do 25 let, s průměrným věkem 19,1 let a mediánem věku 18 let. V tomto souboru dat jsou zahrnuty jednak studentky gymnázia, jednak studentky vysoké školy. Tento soubor zahrnuje celkem 51 dotazníků, vyplněných respondentkami.

Druhá skupina je zaměřena na starší ženy, a to ve věku od 25 let výše. Tvoří ji respondentky od 25 do 64 let, s průměrným věkem 40,11 let a mediánem věku 30 let. Tuto skupinu tvoří studentky postgraduální jazykové školy, které poskytly celkem 46 vyplněných dotazníků.

Dotazník se skládá z 11 otázek a 10 podotázek (viz. příloha). Z celkového množství 260 dotazníků se podařilo získat zpět vyplněných 97, což představuje 37,31%. První část dotazníku je formulována tak, aby z ní bylo možné zjistit, jakou formu antikoncepce ženy užívají a to, jestli hormonální antikoncepci, jiný druh kontracepce (přerušovaný styk nebo mechanické a chemické prostředky) nebo kombinovanou antikoncepci (hormonální antikoncepce společně s jiným druhem kontracepce). Zároveň bylo cílem odhalit, které faktory jsou pro ženy podstatné a méně důležité při výběru metody zábrany početí (ohodnocovaly jednotlivé položky v rozmezí 1-5 bodů, přičemž 1 bod znamenal velkou důležitost a 5 bodů znamenalo, že je faktor pro ženy nepodstatný).

Další část dotazníku je zaměřená na údaje spojené s užíváním hormonální antikoncepce. Zjišťuje, zdali žena užívá nebo užívala tuto kontracepci, v kolika letech jí tato medikace byla předepsána, kolik let ji bere nebo brala a jestli se u ní v souvislosti s užíváním těchto léků vyskytly nějaké nežádoucí vedlejší účinky. Respondentky jsou dotazovány, jestli byly před preskripcí vyšetřovány a jakým způsobem a zdali byly lékařem informovány o možných nežádoucích účincích a rizicích hormonální antikoncepce.

Následně jsou otázky v dotazníku zaměřeny na zjištění stavu rodinné a osobní anamnézy. Jestli se u dotazované nebo u jejích blízkých rodinných příslušníků nevyskytly trombosy, plicní embolie, cévní mozkové příhody nebo infarkty myokardu. V případě pozitivní osobní anamnézy je dále zjišťováno, v jakém věku byla prodělána první tromboembolická příhoda, zdali jich neměly více než jednu a jestli nebraly v době příhody hormonální antikoncepci. Následně se zjišťuje i to, jestli dotazované ženy neprodělaly spontánní potrat. V této části byl zjišťován i další rizikový faktor, kterým je kouření.

Dále byl dotazník zaměřen na posouzení informovanosti respondentek ohledně nežádoucích účinků a možných rizik hormonální antikoncepce. Následně je zjišťováno, jestli se respondentky subjektivně domnívají, že jsou o této problematice dostatečně informovány. Po té byly otázky kladeny takovým způsobem, aby bylo možné objektivně ověřit, jakým způsobem jsou ženy informovány o možných rizicích této kontracepce a jaké jsou jejich znalosti v tomto směru. Toto bylo ověřeno otázkou, která obsahovala nežádoucí účinky a možná rizika hormonální antikoncepce, a to jak opravdové, tak fiktivní, přičemž dotazované ženy označovaly tvrzení, o nichž se domnívaly, že jsou správné a pravdivé (za správnou

odpověď jim byl přidělen bod a za špatnou jim byl odečten). Ze zapsaných odpovědí pak byly získány údaje o skutečné informovanosti respondentek.

Cílem poslední otázky bylo určit, které z uvedených vedlejších účinků by pro respondentky znamenaly, že je pro ně tento druh kontracepce nepřijatelný. Jako v předchozí otázce, byly i v této jak opravdové, tak i fiktivní nežádoucí účinky hormonální antikoncepce. Z odpovědí pak byly získány pro ženy nepřijatelné vedlejší účinky tohoto typu zábrany početí.

Data získaná z těchto dotazníků byla následně zpracována. A to po jednotlivých, podle věku rozdělených, souborů respondentek. Hodnocení těchto dat není zatíženo chybou nenáhodného výběru.

4. Výsledky

V této práci jsou shrnuta jednak data získaná z Hematologické ambulance v Nemocnici České Budějovice, a.s., jednak data získaná z dotazníkové akce. Se zaměřením na zjištění souvislostí mezi užíváním hormonální antikoncepce a výskytem tromboembolické nemoci u pacientek hematologické ambulance v nemocnici. Data získaná z dotazníků mají zmapovat užívání hormonální antikoncepce ve zdravé populaci a ověřit informovanost žen o vedlejších účincích a možných vedlejších účincích hormonální antikoncepce.

4.1. Výsledky získané z kartotéky Hematologické ambulance Nemocnice České Budějovice, a.s.

Celkem bylo zpracováno 324 karet pacientů, z nichž bylo 98 karet mužů a 226 karet žen. Z těchto 226 žen byla celkem u 212 žen (93,81%) zjištěna protrombofilní mutace, pouze u 14 (6,19%) nebyla nalezena žádná mutace. Mutace V F Leiden v heterozygotní konstituci byla zjištěna u 127 pacientek (56,19%), tato mutace v homozygotní konstituci byla nalezena u 7 pacientek (3,10%). Mutace F II protrombinu v heterozygotní konstituci byla odhalena u 34 pacientek (15,04%), v homozygotní konstituci se pak vykytovala u 3 pacientek, tedy u 1,33%. Jeden polymorfismus MTHFR byl nalezen u 74 pacientek (32,74%), dva polymorfismy MTHFR pak u 18 pacientek (7,97%). Celkem u 37 žen ze všech zúčastněných (16,37 %) se vyskytovala kombinace dvou mutací.

Typ zjištěné mutace	Neprokázána mutace		Heterozygoti		Homozygoti	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
F V Leiden	92	40,71	127	56,19	7	3,10
F II protrombin	189	83,63	34	15,04	3	1,33
Polymorfismus MTHFR	134	59,29	74	32,74	18	7,97

Tabulka č. 1: Výskyt mutací v souboru karet pacientů v Hematologické ambulanci v Nemocnici v Českých Budějovicích, a. s. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v celém souboru 226 vyšetřených pacientů.

Dále byla zjišťována funkční hladina proteinu S, která je stanovována koagulační metodou, výsledky jsou udávány v procentech po odečtení z kalibrační křivky. Hodnoty proteinu S vyšší než 70% jsou považovány za normální, hodnoty v rozmezí 50 – 70% jsou pak shledávány jako mírný deficit a hodnoty nižší než 50% jsou chápány jako klinicky významný deficit. V souboru 226 pacientek byla funkční hladina proteinu S stanovena u 175 pacientek (77,43%), vyšetření nebylo provedeno u 51 žen (22,57%). Z toho počtu mělo

normální hladinu proteinu S 91 (40,27%) patientek, mírný deficit byl zjištěn u 49 (21,68%) a klinicky významný deficit byl nalezen u 35 žen (15,49%).

Vyšetření	V normě		Mírný deficit		Klinicky významný deficit		Vyšetření nebylo provedeno	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Protein S	91	40,27	49	21,68	35	15,49	51	22,57

Tabulka č. 2: Zjištěné funkční hladiny proteinu S. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v celém souboru 226 vyšetřovaných patientek.

Vyšetření plazmy na aktivovaný protein C (APC-rezistenci) bylo provedeno u 180 patientek (79,65%) a neprovedeno u 46 žen (20,35%). Toto vyšetření se provádí koagulační metodou. Hraniční hodnotou je 120 sekund, přičemž vyšší hodnoty jsou považovány za negativní výsledek a hodnoty pod 110 s jsou brány jako snížené a tedy pozitivní hodnoty. APCR sníženo pod tuto hladinu bylo naměřeno u 87 patientek (38,50%). Negativní APCR bylo zjištěno u 93 patientek (41,15%).

Vyšetření	V normě		Zjištěn deficit		Vyšetření nebylo provedeno	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
APC-R	93	41,15	87	38,50	46	20,35

Tabulka č. 3: Zjištěné hodnoty APCR. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v celém souboru 226 vyšetřovaných patientek.

Dále byla u patientek zjišťována hladina homocysteinu v krevním séru, přičemž, za normální hladinu je považováno 5-12 μ mol/l a jakákoli vyšší hladina je chápána jako hyperhomocysteinémie. Hladina Homocysteinu byla vyšetřena u 192 patientek (84,96%), nevyšetřeno zůstalo 34 žen (15,04%). Hyperhomocysteinémie byla zachycena u 35 patientek (15,49%). Normální hladinu homocysteinu mělo 157 žen (69,47%).

Vyšetření	Výsledek v normě		Hyperhomocysteinémie		Vyšetření nebylo provedeno	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
homocystein	157	69,47	35	15,49	34	15,04

Tabulka č. 4: Zjištěné hodnoty homocysteinu. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v celém souboru 226 vyšetřovaných patientek.

V celém souboru 226 pacientek byly vyčísleny počty trombóz. Z této skupiny pacientek prodělalo jednu a více trombóz 91 pacientek (40,26%), přičemž plicní embolie se vyskytla u 16 vyšetřovaných (7,08%). Trombózu neprodělalo 135 žen (59,74%). Jedna trombóza se vyskytla u 71 pacientek (31,41%) dvě a více trombóz u 20 vyšetřovaných (8,85%). Dvě trombózy se vyskytly u 12 žen (5,31%), tři u 3 vyšetřovaných (1,33%), čtyři ve dvou případech (0,88%), pět u jediné pacientky (0,44%) a šest trombóz prodělaly dvě ženy (0,88%).

Typ příhody	Jedna tromb. příhoda		Dvě a více tromb. příhod		Bez trombotické příhody	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Trombóza	71	31,41	20	8,85	135	59,74

Tabulka č. 5: Zjištěné hodnoty homocysteinu. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v celém souboru 226 vyšetřovaných pacientek.

Následně byla zjišťována rodinná anamnéza. Z celkového počtu 226 žen byla zjištěna pozitivní rodinná anamnéza u 126 žen (55,75%) a negativní u 100 vyšetřovaných (44,25%). Z daného souboru vyšetřovaných užívalo 111 žen (49,12%) hormonální antikoncepci a 115 (50,88%) ji neužívalo.

U pacientek s klinicky významným snížením funkční hladiny proteinu S bylo zjišťováno, zdali užívaly hormonální antikoncepci (HAK). V souboru 35 žen s tímto deficitem HAK neužívalo 15 pacientek (42,86%) a užívalo ji 20 žen (57,14%).

Hladina proteinu S	Uživatelky HAK		Ženy bez HAK	
	Počet	%	Počet	%
Klinicky významně snížená hladina	20	57,14	15	42,86

Tabulka č. 6: Zjištěné užívání HAK v souboru pacientek se sníženým PS. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v souboru 35 vyšetřovaných pacientek s klinicky významným snížením funkční hladiny proteinu S

U pacientek se zjištěnou APC-R bylo dále zkoumáno, jestli tyto ženy užívaly HAK. V souboru 87 žen se zjištěným deficitem APC-R HAK neužívalo 36 pacientek (41,38%) a užívalo ji 51 žen (58,62%).

APC-R	Uživatelky HAK		Ženy bez HAK	
	Počet	%	Počet	%
Zjištěn deficit	51	58,62	36	41,38

Tabulka č. 7: Zjištěné užívání HAK v souboru pacientek s deficitem APC-R . Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v souboru 87 vyšetřovaných pacientek se zjištěným deficitem APC-R

U pacientek s jednou a více trombotickými příhodami bylo zjišťováno, zdali užívaly HAK a zdali se na vzniku nepodílel i jiný přídatný faktor (úraz, operce). Ze souboru těchto 91 žen byl u 8 pacientek (8,79%) při vzniku trombózy přítomen přídatný faktor, v 32 případech (35,17%) se trombóza vyskytla v souvislosti s užíváním HAK, u 12 vyšetřovaných (13,19%) nastala příhoda jednak v souvislosti s užíváním HAK, jednak s přídatným faktorem. Poslední část souboru žen s prodělanou trombózou tvoří 39 žen (42,85%), u nichž nebyla v souvislosti s příhodou ani užívána HAK ani se nevyskytl přídatný faktor.

Prodělaná příhoda	Bez HAK a přídatného faktoru		S HAK		S přídatným faktorem		S HAK i s přídatným faktorem	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Trombóza	39	42,85	32	35,17	8	8,79	12	13,19

Tabulka č. 8: Zjištěné získané protrombotické faktory. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v souboru 91 vyšetřovaných pacientek s trombotickou příhodou.

Ze získaných údajů byl zjištěn signifikantní pokles věku první příhody žen při užívání HAK. Průměrný věk pacientek při první trombotické příhodě je 33,31 let. Ženy, u nichž se vyskytla trombóza v souvislosti s užíváním HAK prodělaly první příhodu ve věku průměrně 27,81 let, zatímco ženy, které tuto kontracepci neužívaly, prodělaly první příhodu ve věku průměrně 39,87 let. U žen, které měly trombotickou příhodu v souvislosti s užíváním HAK klesl věk první příhody o 12,06 let.

Zjišťovaný údaj	Ženy užívající HAK	Ženy neužívající HAK
Průměrný věk při první trombotické příhodě	27,81	39,87

Tabulka č. 9: Zjištěný průměrný věk první trombotické příhody.

U žen s pozitivní rodinnou anamnézou bylo dále zjišťováno, jestli jim i přes tento fakt byla lékařem předepsána HAK. Ze souboru 126 žen s pozitivní rodinnou anamnézou byla 60 ženám (47,62%) předepsána HAK. Zbýlých 66 vyšetřovaných (52,38%) tuto kontracepci neužívalo.

Zjišťovaný údaj	Uživatelky HAK		Ženy bez HAK	
	Počet	%	Počet	%
Pozitivní rodinná anamnéza	60	47,62	66	52,38

Tabulka č. 10: Zjištěné užívání HAK v souboru patientek s pozitivní rodinnou anamnézou. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v souboru 126 patientek se zjištěnou pozitivní rodinnou anamnézou.

Dalším zjišťovaným údajem byl výskyt varixů. Ze souboru 226 patientek se varixy vyskytovaly u 26 patientek (11,50 %) a nevyskytovaly se u 200 žen (88,50%). Z těchto 26 patientek prodělalo trombozu 14 žen (53,85%) a neprodělalo 12 vyšetřovaných (46,15%).

Zjišťovaný údaj	S tromboembolickou příhodou		Bez tromboembolické příhody	
	Počet	%	Počet	%
Varixy	14	53,85	12	46,15

Tabulka č. 11: Výskyt varixů. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v souboru 26 patientek s varixy.

Posledními zjišťovanými údaj se týkal kuřáctví. Z celkového počtu 226 patientek bylo 37 kuřáček (16,37%) a 189 nekuřáček (83,63%). Jako kuřáčky byly chápány ženy, které kouřily více jak 5 cigaret denně. Z těchto 37 kuřáček prodělalo tromboembolickou příhodu 12 žen (32,43%) a bez příhody 25 patientek (67,57%).

Zjišťovaný údaj	S tromboembolickou příhodou		Bez tromboembolické příhody	
	Počet	%	Počet	%
Kouření	12	23,43	25	67,57

Tabulka č. 12: Zjištěný výskyt kuřáček. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v souboru 37 kuřáček.

4.2. Výsledky získané z dotazníkové akce souhrnná data

Data, z nichž vycházejí tyto údaje byla získána dotazníkovou akcí mezi ženami ve věku od 17 do 64 let s průměrným věkem 28,76 let a mediánem věku 18 let. V tomto souboru bylo obsaženo 97 respondentek. Z nich hormonální antikoncepci užívá nebo užívalo 86 žen (88,67%) a nikdy neužívalo 11 dotazovaných (11,34%). V současné době užívá nějaký způsob zábrany početí 87 žen (89,69%) a 10 respondentek (10,31%) neužívá žádnou (z nich 4 (40%) dotazované usilují o početí a 6 žen (60%) je po menopauze). Z žen, které v současné době užívají kontracepci, užívá hormonální antikoncepci 42 žen (48,83%), jiný způsob kontracepce 27 dotazovaných (31,03%) a kombinovaný způsob 18 respondentek (20,68%).

	HAK		Jiná		Kombinovaná	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Respondentky	42	43,83	27	31,01	18	20,68

Tabulka č. 13: Zjištěný způsob kontracepce. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v souboru 87 dotazovaných užívající v současné době nějaký způsob zábrany početí.

Průměrný věk preskripce HAK v této skupině je 19,92 let. Žen užívajících HAK se vyskytovalo ve skupině užívající tuto medikaci v rozmezí 0-1 rok 7 žen (8,14%), ve skupině 1-5 let 40 respondentek (46,51%), ve skupině 5-10 let 14 žen (16,30%) a v souboru 10 a více let 25 respondentek (29,05%).

	Užíváno 0-1 rok		Užíváno 1-5 let		Užíváno 5-10 let		Užíváno více jak 10 let	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Respondentky	7	8,14	40	46,51	14	16,30	25	29,05

Tabulka č. 14: Zjištěný délka užívání HAK. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v souboru 86 dotazovaných užívající HAK.

V souvislosti s užíváním HAK se vedlejší účinky vyskytly u 25 žen (29,07%). Z toho se u 7 žen (8,14%) vyskytlo zvýšení hmotnosti, u 4 žen (5,65%) nevolnost, u 3 žen (3,49%) vyšly neuspokojivě jaterní testy, u 2 pacientek (2,33%) se objevily křeče, u 3 dotazovaných (3,49%) se vyskytly změny nálad, u 2 žen (2,33%) se vyskytly deprese, 1 respondentka (1,16%) uvedla krvácení mimo cyklus, 1 žena (1,16%) uvedla změny libida a 1 dotazovaná (1,16%) uvedla bolesti hlavy.

Pro ženy v celém souboru dotazovaných je nejpodstatnějším faktorem při výběru kontracepce spolehlivost (průměrně 1,05 bodů), následují možná zdravotní rizika (v průměru 1,21 bodů), poté jednoduché a pohodlné použití (průměrně 2,06 bodů) a jako nejméně podstatný faktor při výběru zábrany početí bylo uvedeno přání partnera (průměrně 2,99 bodů).

Pozitivní rodinná anamnéza se vyskytovala u 36 žen (37,11%) a negativní u 61 respondentek (62,89%). Pozitivní rodinná anamnéza a přesto předepsaná HAK byla zjištěna u 16 žen (16,49%). Pozitivní osobní anamnéza nebyla nalezena u 94 žen (96,91%), ale byla u 3 dotazovaných (3,09%). Přičemž jen v jednu případě (1,03%) se trombóza vyskytovala v souvislosti s užíváním HAK.

Ze souboru 86 žen užívajících HAK bylo před nasazením medikace informováno lékařem o možných nežádoucích účincích léku 61 žen (70,93%), poučeno nebylo 25 respondentek (29,07%).

	Informovány lékařem		Neinformovány lékařem	
	Počet	%	Počet	%
Respondentky	61	70,93	25	29,07

Tabulka č. 16: Zjištěné informování o nežádoucích účincích HAK lékařem. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v celém souboru 86 žen užívajících HAK.

Lékařem nebylo vyšetřeno před nasazením 15 respondentek (17,44%) a vyšetřeno bylo 71 žen (82,56%).

	Vyšetřeny lékařem		Nevyšetřeny lékařem	
	Počet	%	Počet	%
Respondentky	71	82,56	15	17,44

Tabulka č. 17: Zjištěné údaje o lékařem před nasazením HAK. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v celém souboru 86 žen užívajících HAK.

Ze souboru vyšetřených žen bylo běžným vyšetřením vyšetřeno 35 žen (49,30%), u 18 dotazovaných (25,35%) byly kromě k běžné prohlídce provedeny i krevní testy (KT), u 6 žen (8,45%) byla provedena běžná prohlídka i ultrazvuk, u 2 respondentek (2,82%) bylo k běžnému vyšetření přidáno měření krevního tlaku (TK). Ve 3 případech (4,22%) bylo provedeno běžné vyšetření, ultrazvuk a měření KT. U 2 pacientek (2,82%) bylo provedeno běžné vyšetření, odběr krve i ultrazvuk. Jedna žena (1,4%) byla před preskripcí vyšetřena jak běžným vyšetřením, tak ultrazvukem a byl jí změřen KT. Hormonální antikoncepce byla nasazena u 11 žen (12,79%) bez vyšetření i bez poučení o možných nežádoucích účincích této kontracepce.

V tomto souboru uvádí nejvíce respondentek, že jsou o problematice informovány od svého lékaře (56x), dále pak od známých (45x), z příbalového letáku (43x), z internetu (20x), z tisku (16x) a jako poslední informační zdroj je uváděna televize (2x).

V uvedeném souboru si 72 žen (74,23%) myslí, že je dostatečně informováno o nežádoucích účincích HAK. 25 žen (25,77%) se toto nedomnívá.

	Subjektivně informovány		Subjektivně neinformovány	
	Počet	%	Počet	%
Respondentky	72	74,23	25	25,77

Tabulka č. 18: Zjištěné subjektivní ohodnocení znalosti problematiky nežádoucích účinků HAK. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v celém souboru 97 dotazovaných žen.

Z žen, které se domnívají, že jsou dostatečně informovány je 28 respondentek (28,87%) dostatečně informováno, zatímco 44 žen (45,36%) není. Ze souboru žen, jež se domnívají, že nejsou informovány je přesto 9 respondentek (9,27%) informováno, ale 16 žen (16,49%) není. Celkově, bez ohledu na to, jak své znalosti hodnotí, je dobře informováno 37 respondentek (38,14%) a 60 respondentek (61,86%) nemá dobré znalosti této problematiky. Přičemž jako hranice informovanosti byl brán zisk alespoň dvou bodů.

	Objektivně informovány		Objektivně neinformovány	
	Počet	%	Počet	%
Respondentky	37	38,14	60	61,86

Tabulka č. 19: Zjištěné objektivní ohodnocení znalosti problematiky nežádoucích účinků HAK. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v celém souboru 97 dotazovaných žen.

Pro dotazované ženy by byly jako tři nejvíce nepřijatelné vedlejší účinky HAK, které by pro ně znamenaly vysazení medikace, vyhodnoceny tyto: zvýšené riziko některých nádorových onemocnění (73x), výskyt trombózy nebo plicní embolie (70x), choroby žlučníku a jater (62x). Pouze 3 dotazované (3,09%) uvádějí, že by pro ně jakýkoli vedlejší účinek hormonální antikoncepce byl nepřijatelný.

V tomto souboru se vyskytovalo 7 kuřaček (7,22%) a 90 nekuřaček (92,78%)

4.3. Výsledky z dotazníkové akce-data, která jsou v jednotlivých skupinách odlišná

Prvními získanými daty, ve kterých se skupiny respondentek do 25 a nad 25 let lišily, byly kontracepční prostředky používané v současné době. U první skupiny, souboru mladších respondentek, užívá HAK 26 dotazovaných (50,98%), jiný druh kontracepce 10 žen (19,61%) a kombinovanou kontracepci 15 respondentek (29,41%). V současné době tedy užívá HAK 44 žen (86,27%) a neužívá 7 dotazovaných (13,77%).

	HAK		Jiná		Kombinovaná	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Respondentky	26	50,98	10	19,61	15	29,41

Tabulka č. 20: Zjištěný způsob kontracepce. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v souboru 51 dotazovaných užívající v současné době nějaký způsob zábrany početí.

Zatímco u druhé skupiny, souboru starších respondentek, užívá HAK 16 dotazovaných (44,44%), jiný druh kontracepce 17 žen (47,22%) a kombinovanou kontracepci 3

respondentky (8,33%). V současné době tedy užívá v této skupině 19 žen (41,30%), neužívá 17 respondentek (36,96%) a 10 (21,74%) žen neužívá žádnou kontracepci.

	HAK		Jiná		Kombinovaná	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Respondentky	16	44,44	17	47,22	3	8,33

Tabulka č. 21: Zjištěný způsob kontracepce. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v souboru 36 dotazovaných užívající v současné době nějaký způsob zábrany početí.

Dalším rozdílem je věk preskripce, který byl průměrně věk 16,32 let u první skupiny a 23,69 let u druhé skupiny. Z věkového rozdělení dotazovaných se odvíjel i další rozdíl a to v době užívání hormonální antikoncepce. Žen užívajících HAK se vyskytovalo v první skupině u žen užívající tuto medikaci v rozmezí 0-1 rok 6 dotazovaných (13,64%), ve skupině 1-5 let 32 respondentek (72,72%), ve skupině 5-10 let 6 žen (13,64%), a v souboru 10 a více let žádná žena.

	Užíváno 0-1 rok		Užíváno 1-5 let		Užíváno 5-10 let	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Respondentky	6	13,64	32	72,73	6	13,64

Tabulka č. 22: Zjištěná délka užívání HAK. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v souboru 44 dotazovaných , užívající HAK.

V druhé skupině se vyskytovalo v souboru žen užívajících HAK vyskytlo uživatelk v rozmezí 0-1 rok 1 dotazovaných (2,38%), ve skupině 1-5 let 8 respondentek (19,05%), ve skupině 5-10 let 8 žen (19,05%), a v souboru 10 a více let 25 žen (59,52%).

	Užíváno 0-1 rok		Užíváno 1-5 let		Užíváno 5-10 let		Užíváno více jak 10 let	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Respondentky	1	2,38	8	19,05	8	19,05	25	59,52

Tabulka č. 23: Zjištěná délka užívání HAK. Procentuální vyjádření odpovídá zastoupení v souboru 42 dotazovaných užívající HAK.

5. Diskuze

Zjištěné výsledky podporují literární prameny uvádějící, že podíl HAK na incidenci hluboké žilní trombózy v populaci není velký, ale perorální kontracepce je významným rizikovým faktorem ve věkové kategorii 15-45 let (Dulíček 2007). Podle dat získaných z Hematologické ambulance Nemocnice České Budějovice, a. s. se mezi pacientkami s proběhlou tromboembolickou nemocí snižuje průměrný věk první příhody u uživatelék hormonální antikoncepce o 12,07 let. Získané údaje potvrdily i předpoklad, že na vznik trombotické příhody má vliv přídatný faktor zahrnující úraz, operaci či imobilizaci.

V naší analýze jsme nepotvrdili pokles proteinu S nebo C způsobený HAK. Důvodem může být především načasování odběru k vyšetření těchto hodnot. Prvním krokem u žen s tromboembolickou příhodou užívajících HAK je totiž její okamžité vysazení spolu s ihned nasazenou antikoagulační léčbou. Odběry k hematologickému vyšetření jsou často prováděny až po přeléčení akutních problémů, což způsobuje určitou časovou prodlevu mezi atakou trombózy a prvním laboratorním vyšetřením určujícím sérové hladiny těchto proteinů. Tyto časové nesrovnalosti a vysazení HAK pak způsobí, že hladiny proteinů C a S v krvi v době kontrolního odběru vykazují normální hladinu nebo jen mírný deficit, protože již nemusejí být ovlivněny působením HAK.

Dalším výsledkem bylo zjištění, že pouze 91 žen z 226 sledovaných na Hematologické ambulanci v Nemocnici Českých Budějovicích, a.s. prodělalo tromboembolickou příhodu. To je zřejmě způsobeno tím, že ambulance zahrnuje i ty pacientky, kterým byl při rodinném screeningu zjištěn vrozený trombofilní marker, avšak samy tromboembolickou příhodu neprodělaly. Tento genetický screening je prováděn u členů rodiny, u jejichž blízkého rodinného příslušníka byl objeven vrozený trombofilní marker. Tito členové rodiny pak zvyšují počty pacientů bez trombofilní příhody a zároveň v souboru uměle zvyšují pozitivní rodinnou anamnézu.

Ze získaných údajů se nepotvrdilo, že by vznik trombózy byl ovlivněn kouřením nebo výskytem žilních varixů dolních končetin, ale tyto údaje mohou být ovlivněny nedostatečným množstvím dat, a tedy chybou malého čísla.

Zajímavým výsledkem bylo zjištění, že 60 ženám (47,62%), které užívaly HAK, byla tato medikace předepsána navzdory pozitivní rodinné anamnéze.

Z dat získaných dotazníkovou akcí vyplývá, že HAK je velice běžně užívanou metodou zábrany početí. Dá se říci, že u respondentek do 25 let je užívána téměř plošně a

předepisována v mnohem mladším věku než ve skupině žen nad 25 let. I v tomto souboru žen byla hormonální antikoncepce předepsána navzdory pozitivní rodinné anamnéze, a to v 16 případech.

Dále vyplynulo, že při volbě antikoncepce je pro ženy nejpodstatnější spolehlivost metody, možná zdravotní rizika, poté jednoduché a pohodlné užívání a až na posledním místě je přání partnera.

V souvislosti s užíváním HAK se vyskytly u pěti dotazovaných žen nežádoucí účinky. To představuje 5,81% z 86 dotázaných žen, které užívaly HAK. Překvapující byl fakt, že jediným vedlejším účinkem, který vedl u mladší generace k vysazení hormonální antikoncepce, a tedy změně kontracepce, byl nárůst tělesné hmotnosti. Přičemž tolerovány byly vedlejší účinky jako nevolnost, křeče, změny nálad, deprese, krvácení mimo cyklus, změny libida a bolesti hlavy. Ve starší generaci byla důvodem k vysazení této kontracepce hlavně snaha otěhotnět nebo fakt prodělaného klimakteria.

Co se týče vyšetření předcházející preskripci hormonální antikoncepce, je klinické gynekologické vyšetření u 82,56% žen běžnou praxí. Co se týče informovanosti o možných rizicích této kontracepce, je lékařem informováno 70,93% žen. Avšak celková míra znalostí tomu neodpovídá. 74,23 % žen se sice subjektivně domnívá, že možná zdravotní rizika zná, ale objektivně je toto číslo mnohem menší, a to 38,14 % z dotazovaných.

Zajímavý je i fakt, že více jak 70,93% žen si protiřečí tím, že uvádí, že by pro ně byl nějaký vedlejší účinek nepřijatelný. Domnívají se, že HAK tento účinek vyvolává. Přesto ji užívají.

Ze získaných dat vyplývá, že hormonální antikoncepce je velice široce užívanou kontracepční metodou, ale její užívání je spojeno s rizikem dřívějšího vzniku tromboembolické nemoci. Toto riziko činí 12,07 let. Ze zjištěných dat dále plyne, že klinická vyšetření před nasazením kontracepce jsou v praxi běžně prováděna. Ve většině případů lékař informuje své pacientky o možných rizicích a nežádoucích účincích HAK, ale zřejmě ne dostatečně, poněvadž znalosti dotazovaných žen v tomto směru nejsou uspokojující.

V optimálním případě by ženy měly získat znalosti o hormonální antikoncepci z obecného vzdělání (při sexuální výchově) a lékař by jim měl pouze zdůraznit možné vedlejší účinky a rizika s tímto problémem související. Ale skutečnost je jiná. Informovanost žen ohledně tohoto problému není dostatečná. Proto by zřejmě bylo vhodné více se zaměřit na zvýšení informovanosti o možných rizicích a upozornit i na jiné možné metody antikoncepce. Zvláště pak by bylo vhodné poukázat na jednu z nejméně významných nevýhod hormonální antikoncepce a to fakt, že narozdíl od mechanické kontracepce, tedy kondomu, snižuje

riziko přenosu pohlavních chorob včetně AIDS. Z tohoto důvodu je narůstající počet těchto chorob ve vyspělých zemích dáván do souvislosti s přechodem od mechanických prostředků zábrany početí k hormonální antikoncepci.

Vyšetření před nasazením hormonální antikoncepce by neměla být soustředěna pouze na gynekologické vyšetření, ale měla by se zaměřit i na zjištění rodinné a osobní anamnézy, aby se nemohlo přihodit, že je tento způsob kontracepce předepisován běžně ženě s pozitivní rodinnou nebo dokonce osobní anamnézou. Zjištěním anamnézy se dají zjistit získané rizikové faktory. Otázkou však zůstává, jestli je vhodné plošně u všech žen, kterým je předepisována hormonální antikoncepce, zjišťovat vrozené protrombofilní markery. Je nutné si uvědomit, že úmrtí způsobené komplikacemi při užívání této kontracepce jsou extrémně vzácná a náklady na plošné stanovování těchto markerů jsou velmi vysoké. Na prevenci jediného úmrtí způsobeného těmito komplikacemi by pak byly vynaloženy neúměrně vysoké finanční prostředky. Z těchto důvodů není takový plošný screening provozován nikde na světě.

Před první preskripcí hormonální antikoncepce je tedy nutné zjistit jak rodinnou, tak zejména osobní anamnézu. Je-li rodinná anamnéza pozitivní a u vyšetřované se vyskytuje jasně prokázaná tromboembolická příhoda, má tedy pozitivní osobní anamnézu, je u ní užívání tohoto typu antikoncepce kontraindikováno. Pacientka musí být následně odeslána k hematologické prohlídce a stanovení vrozených protrombofilních markerů.

Vyskytuje-li se u vyšetřované pozitivní rodinná anamnéza a v ní případ hluboké žilní trombózy před čtyřicátým rokem života, opakované trombózy nebo opakované potraty, je nutné opět odeslání této pacientky na hematologickou prohlídku a zjištění vrozených protrombofilních markerů. V případě, je-li zjištěna nějaká protrombofilní mutace, je pak při volbě kontracepce nutné vycházet z rizikovosti orální kontracepce u jednotlivých trombofilních stavů. Výběr typu orální kontracepce pak záleží na gynekologovi, ale z hlediska rizika trombotické příhody je výhodnější volba hormonální antikoncepce II.generace než III.generace. V případě deficitu antitrombinu III, proteinu C a proteinu S, homozygotní konstituci mutace F V Leiden a mutace F II protrombinu je hormonální antikoncepce kontraindikována. Jestliže je odhalena heterozygotní konstituce mutace F V Leiden nebo F II protrombin pak se preskripce HAK nedoporučuje, ale užívá-li pacientka tuto zábranu početí již několik let bez pozitivní osobní anamnézy, tak je seznámena s možnými riziky a volba způsobu kontracepce je ponechána na jejím rozhodnutí.

V případě pozitivní rodinné anamnézy, kdy se ale trombotická příhoda u blízkého rodinného příslušníka vyskytuje ve vyšším věku, nebo ve věku nad čtyřicet let v souvislosti

s nějakým přídatným faktorem (úraz, operace) se u pacientky vrozený trombofilní stav neurčuje. V tomto případě není hormonální antikoncepce kontraindikována.

6.Závěr

Na Hematologické ambulanci v nemocnici v Českých Budějovicích bylo v období září 2007 v kartotéce vybráno 324 pacientů, a to podle abecedy do písmene K. Z tohoto souboru bylo vybráno 226 žen k následné analýze dat. Retrospektivní analýzou těchto dat pak bylo zjištěno, že průměrný věk první tromboembolické příhody se u uživatelék hormonální antikoncepce snižuje průměrně o 12,07 let.

Z dotazníkové akce vyplývá, že hormonální antikoncepce je v populaci hojně užívanou metodou zábrany početí. Je nebo byla užívána 88,67% respondentek, přičemž ve věkové kategorii do 25 let je užívána téměř plošně.

Dalším zjištěným údajem je fakt, že dotazované ženy mají tendence nadhodnocovat své znalosti týkající se možných rizik a vedlejších účinků hormonální antikoncepce. Přitom objektivně informováno je o této problematice jen 38,14% žen. Lékařem je sice informováno 70,93% žen, ale zřejmě ne dostatečně, protože objektivní znalost žen tomu neodpovídá.

Z výsledků také plyne, že klinické vyšetření před nasazením orální kontracepce je u 82,56% žen běžnou praxí.

7. Citace

Ascherman M., Bělohávek J., Dytrych V., Linhart A., Plicní embólie: stále akutní problém, *Sanquis*, 26, 44/2006

Battiger LE, Boman G, Eklung G, Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of low estrogen content. *Lancet* 1980, 1:1097-1101

Beauchamp, N., J., Makris, M., Preston, F., E., et al. (2000). Major structural defects in the antithrombin gene in four families with type I antithrombin deficiency. Partial/complete deletions and rearrangement of the antithrombin gene. *Thromb. Haemost.*, 83, 715 – 721.

Bajchman, M., A. (1994). An overview of the mechanism of action of antithrombin and its inherited deficiency states. *Blood Coagulation. Fibrinolysis, Suppl. 1*, 5 – 11.

Beller FK, Cardiovascular system: Coagulation, Thrombosis, and Contraceptive steroids- Is There a Link? *Pharmacology of Contraceptive steroids*. Ed. JW Goldzieher. New York, Raven Press 1994, 309-333.

Berkow R., Fletcher A.J., Chir B., *MSD Kompendium klinické medicíny The Merck manual, X-Egem* 1996, 596, 1057-1068

Bertina RM, Koelman RPC, Koster T, Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C, *Nature* 1994, 346, 1593-1596

Bertina RM. Genetics aspects of venous thrombosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001; 95; 189-192

Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Enhancement by factor V Leiden status of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestogen. *Lancet* 1995, 346: 1593-1596

Bonnar J, Green R., Norris L., Perinatal aspects of inherited thrombophilia. *Semin Thromb Haemost* 1999, 25 (5): 481-485

Cmunt, E. (1998). Antikoagulační léčba. *Remedia*, 1, 15 – 28.

Comp PC, Nixon RR, Cooper MR and Esmon CT, Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J clin Invest* 1984, 74, 2082-2088

Dahlback, B., Carlsson, M., Svensson, P., J. (1993). Familial thrombophilia due to a previously and recognised mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90, 1004 – 1008.

Daume E., Adv. Contracept. 1990, Suppl. : 51-68

De Visser MCH, Rosendaal FR, Bertina RM, A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor F V Leiden increases the risk of venous thrombosis, Blood 1999, 93, 1271-1276

De Stefano V., Casorelli I., Rossi E., Zapacosta B., Leone G., Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism, Sem Thromb Haemost, 2000, 26, 305-311

Dulíček P., Kalousek I., Malý J., Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc-jak je to ve skutečnosti, Interní medicína-mezioborové předměty, 2007, 6-9

Edgren RA, Oral contraception:a review. Int. J Fertil.,1991, 36 (suppl 3): 16-25

Erben K., Homocystein-podivuhodná molekula nebezpečná pro člověka, Vesmír 83, 433, 2004/8

Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 1995; 10: 111–118.

Gehring N.H., Frede U., Neu-Yilik G., Hundsdoerfer P., Vetter B. et al. Increased efficiency of mRNA 3' end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. Nat. Genet., 2001, 28, p. 389-392

Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. Am J Epidemiol 1991, 133 (1): 32-37

Girolami A, Simioni P, Girolami B, The role of drugs, particularly oral contraceptives, in triggering thrombosis in congenital defects of coagulation inhibitors: a study of six patients. Blood Coag Fibrinol 1991, 2: 673-678.

Green D.,Maliekek K., Sushko E., Activated protein C resistance in cancer patients. Thromb Haemost 1997, Suppl. 1:316

Griffin JH, Evatt B., Zimmermann T.S., Kleiss A.J., Wideman C., Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease, J. Clin. Invest. 1981, 68, 1370-1373

Jordan WM, Pulmonary Embolism. Lancet 1961, II, 1146-1147

Kampushien PW, Houwing-Duistermaat JJ, von Houwelingen JC et al. Familial clustering of factor VIII and von Willebrand factor levels. Thromb Haemost 1998, 79, 323-327

Kolektiv autorů, vedoucí odborný redaktor Štork A., Lékařské receptorium, Avicentrum-zdravotnické nakladatelství 1981,927

Koster T., Rosendaal FR, de Ronde H. Venous Thrombosis due to a poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study, Lancet 1993, 342, 1503-1506

Kluft C., Lansink M., Effect of oral Contraceptives on Haemostasis Variables. Trombosis and Hemostasis 1997, 78, 315-326

Kvasnička, J. (2003). Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Grada Publishing a. s.

Levi M., Middeldrop S., Büller HR. Oral contraceptives and hormonal replacement therapy cause an imbalance in coagulation and fibrinolysis which may explain the increased risk of venous thromboembolism. Cardiovascular Research 1991, 41: 21-24

Linquist PG, Svensson PJ, Maršál K., Activated protein C resistance (f V Q 506) and pregnancy. Thromb Haemost 1999, 81, 532-537

Meade TW, Greenberg G, Thompson SG, Progestagens and cardiovascular reactin associated with oral contraceptives and comparison of the safety of 30-50 microgram estrogen preparatins, Br Med J 1980, 280, 84: 9-14

Meinerid JR, Henkens CMA, Heringa I. Acquired APC resistance related to oral contraceptives and pregnancy and its possible implications for clinical practise. Blood Coag Fibrinol 1997, 8, 152-154

Middeldrop S, Meijers JCM, van den Ende. Effects on coagulation of levonorgestrel-and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. Thromb Haemost 2000, 84: 4-8

Musil D., Hluboká žilní trombóza-současný pohled na etiopatogenezu a diagnostiku, Interní medicína pro praxi 8/2001, 347-354

Pabinger I, Schneider B, and the GTh study group on Natural Inhibitors. Thrombotic risk of women with hereditary antitrombin III-, protein C- and protein S deficiency taking oral contraceptive medication. Thromb Haemost 1994, 71: 548-552

Paseka J. Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc II. Patofysiologický podklad, ČS gynekologie 1998, 63: 330-334

Poort SR, Rosendaal FR, Reistma PH and Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996, 88, 3698-3703

Preissner K.T. Biochemistry and physiology of blood coagulation and fibrinolysis. Hemostaseologie, 2004, 24, 2, 84-93

Raušová E., Hadačová I., Macek M., Hereditární trombofilie - jeden z modelů molekulární medicíny, Klinická biochemie a metabolismus 2/2005, 68-74

Rosendaal FR, Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost State of the Art 1999, 82, (NO. 2): 610-619

Rosendaal FR Venous thrombosis: A multifactorial disease, 1999,353, 1167-73

Rosendaal FR, Koster T., Vandenbroucke JP, High risk of thrombosis in patients homozygot for factor V Leiden (activated protei C rezistence), Blood 1995, 85, str. 1504-1508

Seghatchian, M.J., Samama, M., M., Hecker, S. P. (1996). Hypercoagulable states: Fundamental aspects, acquired disorders, and congenital thrombophilia. CRC Press, Inc.

Shirlyn, B., McKenzie. (1996). Textbook of hematology: Primary hemostasis. 2nd edition, San Antonio, Texas.

Simmonds, R., E., Zoller, B., Ireland, H., Thompson, E., Defrutos, P., G., Dahlback, B., Lane, D., A. (1997). Genetic and phenotypic analysis of a large (122 – member) protein S – deficient kindred provides an explanation for the familial coexistence of type I and type III plasma phenotypes. Blood, 89, 4364 – 4370.

- Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999, 81: 15-21
- Šmírová S., Chochola M., Aschermann M., Hluboká žilní trombóza v souvislosti s užíváním estrogen-gestagenní perorální antikoncepce, *Kardiologická revue*, 4/2002, 279-281
- Trait R.C., Walker I.D, Reistma P.H. et al, Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb. Haemost.*, 1995, 73, 87-93
- Trans G, Curves J, Middeldorp S. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel-and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulation pathways. *Thromb Haemost* 2000, 84: 15-21
- United Nations Population Division, Department of Economic and Social Affairs, World contraceptive use 2001, New York, NY: United nations, 2002
- Urbánková J., Chochola M., Vařejka P., Jirát S., Heller S., Karetová D., Aschermann M., Hyperkoagulační stav a hluboká žilní tromboza, *Kardiologická revue* 4/02, 282-284
- Van Cott, E., M., Laposata, M., Hartnett, M. E. (2004): Prothrombin gene mutation G20210A, homocysteine, antiphospholipid antibodies and other hypercoagulable states in ocular thrombosis. *Blood Coag Fibrinolysis*, 15(5), 393 – 397.
- Vandenbroucke JP., Helmerhorst FM, Briet E., Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who carries of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1999, 344: 1453-1457
- Vokurka M. (1994). *Praktický slovník medicíny*, Maxdorf, 332
- Walker, F., J. (1981). Regulation of activated protein C by protein S, the role of phospholipid in factor Va inactivation. *J. Biol. Chem.*, str. 256, 1128 – 1131.
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception* 1998, 57, 315-324

8. Přílohy

Dotazník

Věk: let

1. Jaký způsob zábrany početí užíváte?

Hormonální antikoncepce

Přerušovaný styk

Mechanické a chemické prostředky (kondom apod.)

Jiné

(při použití kombinace metod zatrhněte všechny možnosti)

2. Které faktory jsou pro Vás důležité při volbě metody zábrany početí?

	Velmi důležité			Nepodstatné	
Spolehlivost	1	2	3	4	5
Možná zdravotní rizika	1	2	3	4	5
Přání partnera	1	2	3	4	5
Jednoduché a pohodlné použití	1	2	3	4	5

(zatrhněte počet bodů pro každou položku – rozmezí od 1-velmi důležité až po 5-nepodstatné)

3. Užívala jste nebo užíváte hormonální antikoncepci nebo hormonální substituci:

ano

ne

Pokud jste odpověděla na otázku 3 ano

- a. Udejte věk v jakém jste užívala antikoncepci nebo hormonální substituci:

Od do let věku

- b. Jak dlouho jste užívala/užíváte hormonální antikoncepci nebo hormonální substituci:

Počet let

- c. Měla jste nějaké komplikace v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce nebo substituce?

ano

ne

Pokud ano, jaké?

.....
.....

d. Vyšetřoval Vás nějakým způsobem Váš gynekolog před nasazením hormonální antikoncepce nebo hormonální substituce?

- ano
- ne

Pokud ano, jaká vyšetření u Vás byla provedena?

.....
.....

e. Byla jste lékařem poučena o možných nežádoucích účincích předepisovaných léků?

- ano
- ne

4. Vyskytují se u Vás v rodině trombosy, plicní embolie, cévní mozkové příhody nebo infarkty myokardu?

- ano
- ne

5. Prodělala jste někdy trombosu, plicní embólii, cévní mozkovou příhodu nebo infarkt myokardu?

- ano
- ne

Pokud jste odpověděla na otázku 5 ano

a. V jakém věku?

..... let

b. Kolik příhod jste prodělala?

..... počet příhod

c. Užívala jste v době příhody hormonální antikoncepci nebo substituci?

- ano
- ne

6. Jste kuřačka?

- ano
- ne

a. Pokud ano, kolik cigaret za den vykouříte?

..... počet cigaret

7. Prodělala jste někdy spontánní potrat?

- ano
- ne

a. Pokud ano, kolikrát jste potratila?

..... Počet spontánních potratů

8. Myslíte, že jste dostatečně informována o nežádoucích účincích hormonální antikoncepce?
- ano
 ne
9. O rizicích spojených s užíváním hormonální antikoncepce nebo hormonální substituce jste se dozvěděla:
- od svého lékaře
 od známých
 z příbalového letáku léku
- z tisku
 z televize
 z internetu

jiným způsobem:

10. Co podle Vašeho názoru patří k nežádoucím účinkům nebo rizikům hormonální antikoncepce?

- vypadávání vlasů
 choroby žlučníku a jater
 žaludeční vředy
 nárůst tělesné hmotnosti
 poruchy spánku
 výskyt trombózy nebo plicní embolie
 zvýšené riziko některých nádorových onemocnění
- zažívací obtíže
 možnost vzniku diabetu
 zvýšení krevního tlaku
 odvápnění kostí
 ztráta chuti k jídlu
 oslabení imunitního systému

jiné:

(zatrhněte více možností – tabulka obsahuje správné i nesprávné odpovědi)

11. Který z uvedených nežádoucích účinků nebo rizik by Vás pro Vás znamenal, že je pro Vás hormonální antikoncepce nepřijatelná?

- vypadávání vlasů
 choroby žlučníku a jater
 žaludeční vředy
 nárůst tělesné hmotnosti
 poruchy spánku
 výskyt trombózy nebo plicní embolie
 zvýšené riziko některých nádorových onemocnění
 žádný
- zažívací obtíže
 možnost vzniku diabetu
 zvýšení krevního tlaku
 odvápnění kostí
 ztráta chuti k jídlu
 oslabení imunitního systému

(můžete zatrhnout více možností)

Děkuji Vám za spolupráci