Riziko tromboembolické nemoci mladistvých uživatelů hormonální antikoncepce – aktuální pohled – 2. díl

MUDr. Miroslav Havlín

Poliklinika Anděl – Gynekologie, Praha

Článek se podrobněji zabývá etiopatogenezí tromboembolické nemoci a analyzuje hlavní rizikové mechanismy jejího vzniku. Probírá vztah trombofilních mutací k hormonálním léčbám a uvádí preskripční doporučení pro rizikové skupiny žen. Text především zdůrazňuje multifaktoriálnost vzniku tromboembolických stavů.

Klíčová slova: dospívající dívka, nežádoucí gravidita, hormonální antikoncepce, rizikové faktory trombózy, trombofilní mutace, preskripční doporučení.

Hormonal contraception used by adolescents and the risk of thromboembolic disease – topical look – part 2

This article deals in detail with pathogenesis of thromboembolic disease and analyzes the major risk factors for its occurrence. It discusses the relationship between thrombophilic mutations to hormonal treatment and presents prescribing recommendations for risk groups of women. This text mainly underlines that the emergence of thromboembolism is multifactorial.

Key words: adolescent girl, unwanted pregnancy, hormonal contraception, risk factors of thromboembolism, prescribing recommendations.

Tromboembolická nemoc (TEN)

V současné době jde o nejdiskutovanější problém hormonální antikoncepce (HA), navíc umocněný značnými mediálními kampaněmi, obvykle velmi pochybné objektivitu. Je třeba si uvědomit, že problematika TEN se netýká jen antikoncepce, ale hormonálních terapií obecně:

- HA je u mladistvých nejrozšířenější hormonální léčbou,
- gestagenní či kombinovaná estrogen-gestagenní léčba ke korekci nepravidelného cyklu je v dětské a dorostové gynekologii hojně využívána,
- HRT (hormonal replacement therapy) se užívá v dorostové gynekologii vzácně, především při těžších formách hormonálních

ních deficitů (dysgeneze gonád, předčasná selhání ovariální funkce apod.),

- metodiky asistované reprodukce se této věkové skupiny netýkají, u dívek starších 18 let nastupuje otázka stimulace při darování oocytů.

První podrobnější popis tromboembolismu podal v 60. letech 19. století profesor Rudolf Virchow, který její etiopatogenezi popsal jako hemodynamickou poruchu mikrocirkulace v periferních cévách. Připomeňme si, že v té době pohlavní hormony byly prozkoumány minimálně a neexistovaly hormonální terapie. Virchow stanovil dodnes uznávanou (a po autorovi pojmenovanou) trias:

- oblenění krevního toku
- poškození cévní stěny

- nadměrná krevní srážlivost

V posledních dvou dekáдах problematika TEN byla bohužel redukována pouze na vztah k HA a trombofilním mutacím, byť se jedná o komplexní multifaktoriální onemocnění.

Epidemiologie a etiologie TEN

Frekvence TEN je výrazně vázána na věk – u žen do 45 let je incidence onemocnění 1/10 000 žen, ve vyšším věku 10/10 000. Specifická data pro adolescentky nejsou k dispozici. Nejsou žádná objektivní data, že incidence TEN v ČR narůstá – natož pak v adolescenci. Proto není prokázán vztah mezi nárůstem preskripce HA a hypotetickým vzestupem TEN, kterým rádi operují odpůrci HA.

V roce 2012 užívalo HA cca 1,1 milionu uživatelů – téměř 45 % žen ve fertilním věku. Ve věkovém pásmu 15–49 let byl výskyt trombózy cca 30/100 000 žen, tj. cca 350 trombotických příhod za rok. Z nich je cca 90 % vázáno na hormonální terapie – čili jde o zhruba o 310–320 případů TEN spojených s HA. Riziko plicní embolie při hluboké žilní trombóze je 1–2 %, což znamená 3–6 případů ročně. Mladistvé tvoří zhruba 9 % uživatelů HA – to značí cca 30 případů žilní trombózy za rok v této věkové skupině a s výskytem embolizačních příhod jednou za několik let. Jde o prvouživatelky s možností neodhalených trombofilních mutací, ale toto riziko je vyváženo lepším zdravotním stavem oproti dospělým ženám a nižší pravděpodobností TEN v tomto věkovém pásmu.

Po nasazení HA dochází ke komplexním změnám hemostázy:

- stoupání aktivity koagulačních faktorů (fibrinogen, FII, F VII, F VIII, F X)
- snížení inhibitorů krevního srážení (protein S, někdy i antitrombin)
- změny fibrinolýzy (stoupá trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy TAFI a plazminogen, klesá tkáňový aktivátor plazminogenu tPa a inhibitor tkáňového aktivátoru plazminogenu PAI-I)

Výsledkem těchto změn je mírné vychýlení hemostázy k většímu trombotickému potenciálu a k nepřiměřeně zvětšené reakci na drobný trombotický podnět. Tyto změny jsou velmi individuální a podílí se na nich estrogenní i gestagenní složka HA. Po 3–6 měsících hormonální léčby se koagulační poměry stabilizují na nové rovnováze hemostázy a hormonální vliv se zmenšuje.

Snížování dávek EE vedly ke klesajícímu výskytu TEN, pokles na 50 µg EE vedl k signifikantnímu poklesu TEN, další pokles byl již méně výrazný. Dávka 30–35 µg EE snížila riziko TEN na polovinu. V současné době nejsou jednoznačné důkazy o poklesu výskytu TEN vázaném na snížení estrogenní dávky na 15–20 µg EE. Shoda je na faktu, že gestageny III. generace zvyšují riziko TEN 1,7 až 3krát oproti II. generaci. Na druhou stranu gestageny III. generace svým pozitivním efektem na aterogenní index více chrání cévní stěnu. Pro zdravou ženu jsou rozdíly mezi gestageny II. a III. generace nevýznamné, u žen rizikovějších je vhodnější volit kontraceptiva s II.

Tab. 1. Nejčastější trombofilní mutace

	Výskyt v populaci (%)	Relativní riziko TEN
Leidenská mutace	3–6	heterozygot 3–7 homozygot 80
Mutace protrombinu	1–2	heterozygot 3 homozygot 15–18
Deficit antitrombinu	0,002	25–50
Deficit proteinu C	0,2	7–10
Deficit proteinu S	0,1	12
MTHFR s hyperhomocysteinémií	< 0,1	2,5–4

Tab. 2. Frekvence trombofilních mutací v české populaci

	Heterozygot (%)	Homozygot (%)
Leidenská mutace	8,2	0,42
Mutace protrombinu	2,4	0,07

Tab. 3. Rizikové faktory TEN

	Relativní riziko
Gravidita	7–9
Porod a šestinedělí	10–15
Hormonální antikoncepce	2,5–4
I. v. aplikace drog	20–40 (?)
Tzv. měkké drogy (marihuana, amfetaminy)	5–10 (?)
Závažné trombofilie	6–80
Tabakismus	3–7
Nehybné sezení (cestování, počítače)	2–5
Varixy dolních končetin	2–4
Deficitní pitný režim	2–4
Obezita (BMI > 30)	2–5
Úrazy dolních končetin, polytraumata, imobilizace, maligní tumory, kardiopatie...	2–6

generací. Konstrukce konkrétního kontraceptiva (monofázický, bifázický či jiný typ) nemá žádný vliv na incidenci TEN.

Trombofilní mutace

Rozvoj molekulárně genetických vyšetření v posledních dvou dekáдах přinesl zvýšený zájem o vrozené vady ovlivňující hemokoagulační poměry – tzv. trombofilní mutace. Jejich výskyt je udáván 3–8 % u bílé populace, u ostatních ras je významně nižší. Trombofilní mutace se vyskytují v heterozygotní a rizikovější homozygotní formě. Tabulka 1 ukazuje nejčastější trombofilní mutace, jejich výskyt v populaci a míru rizikovosti. Izolovaná mutace genu pro enzym MTHFR (methylentetrahydrofolátreduktáza) bez zvýšené hladiny homocysteinu není rizikovým faktorem pro vznik TEN.

Aktuální distribuci dvou nejpodstatnějších mutací v české populaci znázorňuje tabulka 2. Prognosticky je důležitá lokalizace případné trombózy – pro Leidenskou mutaci je charakteristický méně rizikový výskyt v distálních částech

těla, především lýtku. Mutace protrombinu je častější (cca 27 %) spojena s rizikovějšími lokalizacemi (pánevní plexy, cerebrální splavy), a proto je klinicky závažnější – naštěstí méně častá.

Trombofilní mutace jsou dobře vystopovatelné v pečlivě odebrané rodinné (spíše rodové) anamnéze, kde nacházíme zvýšený výskyt samotné TEN či stavů spojených s hyperkoagulací (infarkt myokardu, cévní mozkové příhody apod.). Varovnou známkou jsou tato onemocnění v mladším věku (pod 50 let).

Pro vznik tromboembolických stavů je charakteristický vznik krátce po nasazení HA – vyskytují se obvykle v prvních 3 až 6 měsících užívání. Zde často nenajdeme výrazný spouštěcí mechanismus trombózy. Pro vznik TEN při dlouhodobějším užívání je třeba masivnější trombogenní podnět (např. úraz dolní končetiny).

Rizikové faktory vzniku TEN

Ženy užívají HA především proto, aby neotěhotněly. Od toho banálního faktu se ale odvíjí častá nedorozumění mezi gynekology a lékaři

jiných oborů, kteří s gravidními ženami přichází do kontaktu podstatně méně či vůbec. Značná část studií je koncipována jako žena užívající versus neužívající HA a není zahrnuta populace gravidních. Nezapomínejme, že přes všechny pokroky moderní medicíny období gravidity, porodu a šestinedělí představuje pro ženu zdravotně rizikovější životní etapu. Proto v tabulce 3 porovnávám hlavní rizikové faktory vzniku TEN s riziky gravidity a porodu.

Z uvedeného jasně vyplývá, že s výjimkou závažných trombofilních mutací a zřejmě i drogového abúzu jsou všechny rizikové faktory (včetně HA) méně rizikové než těhotenství, porod a šestinedělí.

Drogová scéna mladistvých v ČR patří mezi nejaktivnější v Evropě a v konzumaci marihuany máme evropský primát. Téma ale není u nás ani ve světě významněji studováno a je proto málo relevantních dat. Nicméně i z nečetných sdělení se zdá, že drogy (především marihuana a amfetaminy) mají významný protrombotický efekt. U nitrožilních drog hraje významnou roli i znečištění a nedokonalá sterilizace aplikovaného roztoku.

Významným rizikovým faktorem TEN je tabakismus. V ČR kouří okolo 35 % populace a zhruba 55 % tvoří ženy. V adolescentní populaci je procento obdobné jako u dospělých.

V posledních dekádách narůstá výskyt obezity v mladé populaci. U dívek s BMI nad 35 je relativní riziko až 10. Je otázkou, jakou měrou se na nárůstu TEN u obezních podílí pasivnější životní styl a jakou změny v metabolismu lipidů.

Literárně bývá zdůrazňován syndrom turistické třídy – ale jak často létáme přes Atlantik? Podobný protrombotický efekt mají každodenní hodiny nehybného sezení ve školách, zaměstnání či u počítačů. Není žádným tajemstvím, že značná část mládeže v těchto „disciplínách“ vyniká. Analogickým problémem je dlouhé sezení při autokarových zájezdech. Nedostatečný pitný režim tyto rizikové faktory výrazně potencuje.

Pro mladší generaci je též typická vyšší míra sportovních aktivit přinášejících úrazy dolních končetin.

Preskripční doporučení

Co tedy učinit pro redukci rizika TEN u ženy s hormonální léčbou? Především začít již zmiňovanou podrobnou anamnézou – během studií medicíny jsme se dozajista setkali s výrokem

„anamnéza je polovina diagnózy“. Vhodnou pomůckou mohou být různé dotazníky s výčtem rizikových faktorů, které buď pacientka vyplní sama či lékař během odebrání anamnézy. Tímto postupem se snižuje pravděpodobnost opomenutí některé z důležitých informací.

V případech pozitivní rodinné či osobní anamnézy je indikováno molekulárně-genetické vyšetření. Přehledné je doporučení Molekulárně-genetického vyšetření u trombofilních stavů spojených s žilním tromboembolismem a jeho komplikacemi – konsenzus České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP a Společnosti pro lékařskou genetiku ČLS JEP z roku 2010.

- I. Tromboembolická nemoc (žilní trombóza a plicní embolie) je multifaktoriální onemocnění, a proto nelze při hodnocení rizika trombofilie v současné době vycházet jen z určení molekulárně genetických znaků.
- II. Z molekulárně-genetických vyšetření mají při pátrání po trombofilním stavu spojeného s TEN za dnešního stavu vědomostí zásadní klinický význam pouze určení mutace FV Leiden (1691 G>A) a mutace genu pro protrombin (20210 G>A).
- III. Vyšetření těchto 2 genetických vyšetření doporučujeme zdravotnickým zařízením indikovat pouze selektivně:
 - a) před zahájením kombinované perorální hormonální kontracepce a/nebo hormonální substituční léčby estrogeny (HRT) u žen s pozitivní osobní anamnézou prodělané TEN, nebo s pozitivní rodinnou anamnézou výskytu TEN u blízkých příbuzných (matky, otce, jejich rodičů a u sourozenců),
 - b) u osob se stavem po prodělané idiopatické TEN, při pátrání po vyvolávající příčině a kvůli rozhodování o délce anti-koagulační léčby,
 - c) u žen po opakovaných 3 potratech v 1. trimestru gravidity, nebo u každé ztráty plodu po tomto období gravidity,
 - d) u těhotných žen s pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézou prodělané TEN (viz 3a) nebo s těmito komplikacemi v graviditě: při těžkých formách preeklampsie, retardaci plodu a po abrupci placenty.
- IV. Mimo vyšetření FV Leiden (1691 G>A) a mutace genu pro protrombin (20210 G>A) jsou vyšetření jiných polymorfismů, spojených

s TEN indikována ve vybraných případech pouze trombotickými centry, nebo Ústavem hematologie a krevní transfuze v Praze.

- V. Molekulárně genetická vyšetření spojená s TEN provádějí pouze laboratoře s ověřenou, 1x ročně prováděnou externí kontrolou kvality provedenou Referenční laboratoří ÚHKT, nebo jinou mezinárodně uznávanou referenční laboratoří, například INSTAND, UKNEQUAS aj. Dalším předpokladem je dokumentovaná pravidelná vnitřní kontrola kvality u každé série vyšetření.
- VI. Při pozitivním záchytu uvedených mutací je vhodné provést tato vyšetření i u jejich blízkých příbuzných, pokud se u nich vyskytují další rizika spojená s trombofilii. U dětí ale až po 12 letech jejich věku, pokud k tomu nejsou jiné důvody.

Hojně diskutovanou otázkou je testování na trombofilní mutace. Při počtu cca 1,1 milionu uživatelů a ceně za vyšetření okolo 2000 Kč by se jednalo u zhruba 2,2 miliardy Kč. Testování pouze nových uživatelů HA (cca 50 000 žen za rok) by vyšlo na zhruba 100 milionů Kč. Náklady na léčbu TEN jsou vyčíslovány na zhruba 5 milionů Kč. Z uvedených ekonomických důvodů žádný zdravotní systém na světě nepřistoupil na plošné testování trombofilních mutací. Lékař rozhoduje o medicínsky indikovaném vyšetření při rizikových faktorech. V případě obav nerizikových pacientek je možno doporučit dostupné komerční, pacientkou hrazené testování trombofilních mutací.

Pochopení multifaktoriální etiologie TEN vede k závěru, že prodělaná TEN či trombofilní mutace nejsou jednoznačnou absolutní kontraindikací HA či jiné hormonální léčby, nýbrž důvodem k přísně individuálnímu posouzení stavu pacientky. Je nutno zohlednit následující kritéria:

- A. Anamnéza a celkový zdravotní stav
- B. Trombofilie (pokud je prokázána)
 - typ
 - homo či heterozygotní forma
- C. Prodělaná TEN
 - vazba na hormonálně změněnou situaci
 - obecné vlivy zvyšující riziko TEN

Za absolutní kontraindikaci je považována TEN vázaná na hormonálně změněnou situaci (gravidita, HA či jiná hormonální léčba) bez výrazného trombotického podnětu a při homozygotní formě Leidenské mutace a mutace protrombinu.

U těchto žen je na místě rozvaha o gestagenní antikoncepci či nehormonálních metodikách (zvláště při souběhu více rizikových faktorů). Heterozygotní formy trombofilních mutací jsou řazeny mezi kontraindikace HA spíše z opatrnosti – nejsou přesvědčivá data o jejich rizikovosti. Diskutabilní je zákaz kombinované HA u dlouhodobé, nerizikové uživatelské, která prodělala TEN ve vazbě na výrazný zevní podnět (např. úraz dolní končetiny). Podobně je sporná i anamnestická TEN bez vazby na hormonální léčbu či graviditu. V těchto situacích je na místě důkladné hematologické vyšetření dalších koagulačních parametrů a vysoce individuální rozvaha.

Heterozygotní formy uvedených mutací jsou dnes chápány spíše jako relativní kontraindikace HA. Její případná preskripce může následovat po vyloučení dalších rizikových faktorů TEN. Je možno použít gestagenní HA a při kombinované HA preferovat přípravky s II. generací gestagenů. V případě jiných trombofilních mutací či při souběhu více mutací je vhodná spolupráce s hematologem.

Nasazení HA – a především u mladých prvouživatelek – je vhodné spojit se zdravotní osvětou, především s poučením o nevhodnosti tabakismu a dalších abúzů a propagací zdravého životního stylu (boj proti obezitě, pohybové aktivity, pitný režim apod.). Osvědčilo se mi krátké poučení o příznacích TEN. U rizikových dívek je potřeba poučení podstatně důkladnější.

LITERATURA

1. Bailly C, Merceron O, Hammoudi N, et al. Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female. *Int J Cardiol.* 2010; 6: 143.
2. Botzenhardt S, Toni I, Rascher W, et al. Venous thromboembolism in adolescents associated with fourth-generation oral contraceptives. *Klin Padiatr.* 2013; 225(5): 268–276.
3. Cibula D, Henzl MR, Živný J, et al. Základy gynekologické endokrinologie. Grada Publishing. 2002.
4. Dinger J, Assman A, Mohner S, et al. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest – and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health.* 2010; 3: 123–129.
5. Duchene C, Olindo S, Chausson N, et al. Cannabis-induced cerebral and myocardial infarction in a young woman. *Rev Neurol (Paris).* 2010; 166(4): 438–442.
6. Dulíček P. Riziko venózního tromboembolismu. *Moderní gynekologie, Supplementum B.* 2010; 19(1): 86–92.
7. Elikowski W, Małek M, Kurosz J, et al. Severe pulmonary embolism in a young marijuana smoker. *Kardiolog Pol.* 2011; 69(11): 1168–1170.
8. Hořejší J a kol. Dětská gynekologie, Mladá fronta 2017.
9. Hadačová I. Trombóza a hormonální antikoncepce u mladistvých dívek. *Pediatr. praxi* 2012; 13(4): 225–226.
10. Havlín M. Použití nízkodávkované antikoncepce u mladistvých, *Lékařské listy* 2001; 32: 29–35.

Postkoitální antikoncepce

Vhodné řešení pro havarijní situace – neplánovaný nechráněný styk či selhání jiné metody (např. prasknutí či sklouznutí prezervativu), zvláště pokud k havárii došlo v potenciálně plodném období. Principem metody je podání gestagenního nárazu v jedné či dvou dávkách do 72 hodin po nechráněném styku (výhodnější je časnější aplikace). Výhodou je snadná dostupnost, přípravky jsou volně prodejné. Nevýhodou je poměrně významný podíl vedlejších efektů – cca 40 % žen udává nauzeu až zvracení a u cca 60 % dojde k atypickému krvácení. Proto je třeba zdůraznit, že se jedná o výjimečnou „záchrannou brzdu“ při antikoncepční havárii, nejde o metodu častějšího použití. Doporučuje se užít postkoitální HA jednou, maximálně dvakrát za cyklus. Častější potřeba postkoitální HA by měla pacientku vést k přehodnocení stávajících antikoncepčních zvyklostí z důvodů zdravotních i finančních (měsíční balení HA je obvykle levnější než postkoitální antikoncepce).

Variantou postkoitální HA je Yuzpeho metoda spočívající v podání minimálně 100 µ ethinylestradiolu a adekvátní dávky gestagenu. Obvykle se použije několik tablet klasické HA a dávka se opakuje po 12 hodinách. Se snadnou dostupností gestagenní postkoitální HA význam metody klesá.

Závěr

Volba vhodné antikoncepční metody pro mladistvou je náročný a zodpovědný úkol, který by měl s pacientkou řešit gynekolog dobře znalý problematiky dorostového věku. Musí se zohlednit nejen medicínské, ale i společensko-psychologické aspekty a přihlídnout k postoji dívky k případnému těhotenství. Při jednoznačně odmítavém postoji je na místě spolehlivé zabezpečení, nejlépe pomocí HA. Nehormonální metody jsou spíše vhodné pro dívky, které si graviditu nepřejí, ale případné selhání metody by nebylo řešeno interupčně.

Adolescentkám dává moderní hormonální antikoncepce účinný nástroj ochrany před nežádoucím početím, což ve svém důsledku vede k redukci umělých přerušení těhotenství, a tím i ke zlepšení budoucího reprodukčního zdraví. Celospolečensky přínosný je též pokles porodů mladistvých matek se všemi následnými sociálně-společenskými problémy.

Každá medikace má klady i zápory a obě stránky je třeba hodnotit ve světle medicíny založené na důkazech. Respektování indikací a kontraindikací, dobrá rodová anamnéza případně doplněná dotazníkem rizikových faktorů významně snižuje riziko preskripční chyby. Při dodržení těchto pravidel klady hormonální antikoncepce výrazně převyšují nad jejími riziky.

11. Havlín M. Prevence chyb při užívání hormonální antikoncepce. *Gynekolog*, 2004; 6: 266–268.
12. Hořejší J. Dětská gynekologie. Avicenum 1990.
13. Kessler P. Trombofilní stavy. *Interní Med.* 2006; 9: 374–379.
14. Křepelka P. Hormonální antikoncepce a kardiovaskulární systém. *Postgrad Med.* 2012; 3: 255–260.
15. Kvasnička J. Doporučený postup pro indikaci molekulárně genetických vyšetření v rámci diagnostiky trombofilních stavů v žilním systému. *Vnitř Lék* 2010; 56(12): 1251.
16. Lidegaard O. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009; 13: 339.
17. Martínez F, Avelilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007; 12(2): 97–106.
18. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO, 2010.
19. Pillai P, Bonny AE, O'Brien SH. Contraception-related venous thromboembolism in a pediatric institution. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26(3): 186–188.
20. Rott H. Contraception, venous thrombosis and biological plausibility. *Minerva Med.* 2013; 104(2): 161–167.
21. Rott H. Hormonal contraception in thrombophilic adolescents: risk of thrombosis and recommendations. *Hemostaseologie.* 2012; 32(1): 15–21.

22. Roztočil A. Moderní gynekologie. Grada Publishing. 2011.
23. Schramm G, Schrah B. The Efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadiononacetate: result of pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception* 2011; 84: 390–401.
24. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception.* 2013; 87(1): 93–100.
25. Verhaeghe J. Clinical practice: Contraception in adolescents. *Eur J Pediatr.* 2012; 171(6): 895–899.
26. van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood.* 2011; 118(8): 2055–2061.
27. Sultan C. Pediatric and Adolescent Gynecology. Karger 2012.
28. Unzeitig V, Čepický P, Dvořák V, et al. Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. *Česká gynekologie* 2012; 6: 597–599.
29. Weiss P, Zvěřina J. Sexuální chování v ČR. *Portál* 2001.
30. Weiss P, Zvěřina J. Sexuální chování české populace. *Urol. Praxi.* 2009; 10(3): 160–163.