

MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V GYNEKOLOGII A PORODNICTVÍ

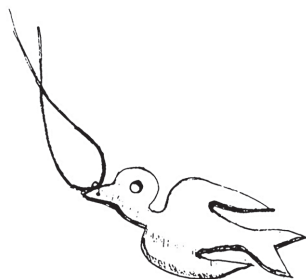
Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:



**Doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.
Prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.
Prof. MUDr. Jaromír Mašata, CSc.
a kolektiv**

MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V GYNEKOLOGII A PORODNICTVÍ

3. aktualizované a přepracované vydání



DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobce léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Tomáš Fait, Michal Zikán, Jaromír Mašata, 2014, 2017, 2019

© Maxdorf, 2014, 2017, 2019

Illustrations © Maxdorf, 2014, 2017, 2019

Cover layout © Maxdorf, 2014, 2017, 2019

Cover Photo © iStockphoto.com / BlackJack3D

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Mgr. Zuzana Samohylová, Ing. Veronika Pátková**

Ilustrace: **MUDr. Jan Hugo, Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Sazba: **Denisa Honzalová, Blanka Filounková**

Tisk: Decibel production s.r.o

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-607-8

HLAVNÍ AUTOŘI

- **Doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.**, Gynekologicko–porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **Prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha
- **Prof. MUDr. Jaromír Mašata, CSc.**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

KOLEKTIV SPOLUAUTORŮ

- **MUDr. Kateřina Anderlová, Ph.D.**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.**, Výukové pracoviště tropické a cestovní medicíny, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví v Praze, Ústav epidemiologie 2. LF UK v Praze, Centrum očkování a cestovní medicíny, Hradec Králové
- **MUDr. Andrej Černý**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Julie Dudášová**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Michael Fanta, Ph.D.**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **Prof. MUDr. Martin Haluzík, Ph.D.**, Endokrinologický ústav, Praha
- **MUDr. Petr Horák**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha, GYNIA s.r.o., Praha
- **MUDr. Hana Hrbáčková**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Hana Hrušková**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Radka Jarošová**, Centrum reprodukční medicíny a genetiky – GENNET, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **Doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.**, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Dita Kašparová, Ph.D.**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Michal Kníže**, Gynekologicko–porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **MUDr. Michal Koucký**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **Mgr. Markéta Koutná**, Klinika anestezie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Hana Krejčí**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Zdeňka Lisá**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Karin Malíčková**, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha
- **Doc. MUDr. Michal Mára, CSc.**, Soukromá ambulance pro léčbu děložních myomů a gynekologickou endoskopii, Praha, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Adam Neumann**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Jana Skřenková**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **Renata Šalová**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Patrik Šimják**, Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Petra Šrámková**, OB klinika a.s., Centrum pro léčbu obezity a metabolických poruch, Praha
- **MUDr. Lenka Štěpánková, Ph.D.**, Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky – kliniky endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

RECENZENT DRUHÉHO VYDÁNÍ

- **MUDr. Roman Chmel, Ph.D., MHA**, Gynekologicko–porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Léčivý přípravek Wobenzym®

(Kombinace enzymů – trypsin, chymotrypsin, pankreatin, bromelain, papain, amyláza, lipáza a flavonoid rutin)

Lék Wobenzym má prokázané terapeutické účinky v gynekologii a porodnictví jak v pooperační fázi, tak při zánětlivých onemocněních:

- **Optimalizuje průběh hojení**
 - ✓ *pozitivně ovlivňuje reologické vlastnosti krve a lymfy*
 - ✓ *zlepšuje cévní a lymfatickou mikrocirkulaci*
 - ✓ *urychluje vstřebávání otoků (hematomů)*
 - ✓ *tlumí bolest*
 - ✓ *snižuje riziko případných následných komplikací*
 - ✓ *podporuje průnik antibiotik do tkání*
- **Zkracuje tak proces hojení jak po chirurgickém zákroku, tak při akutních a chronických zánětlivých onemocněních**



Wobenzym® - zkrácená informace o přípravku:

Složení: pancreatinum 300 Protease Ph. Eur.-j., trypsinum 360 F.I.P.-j., chymotrypsinum 300 F.I.P.-j., bromelaina 225 F.I.P.-j., papainum 90 F.I.P.-j., amylasum 50 F.I.P.-j., lipasum 34 F.I.P.-j., rutosidum trihydricum 50 mg. **Celková proteolytická aktivita:** 570 F.I.P.-j., celková amylolytická aktivita: 4030 F.I.P.-j., celková lipolytická aktivita: 4525 F.I.P.-j. v 1 enterosolventní tabletě. **Farmakoterapeutická skupina:** Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému, enzymy. **Indikace:** Jako alternativa k dosud užívaným postupům – poúrazové otoky, lymfédém, fibrocystická mastopatie. Jako podpurná léčba – některé pooperační stavy v chirurgii, záněty povrchových žil, potrombotický syndrom dolních končetin, revmatoidní artritida, revmatismus měkkých tkání, artróza (pokročilá stádia), mnohočetná mozkomíšň skleróza, chronické a recidivující záněty (v oblasti ORL, horních i dolních cest dýchacích, močového a pohlavního ústrojí, trávicí trubice, kůže aj.), jako podpurná léčba při podávání antibiotik. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na složky přípravku, situace spojené se zvýšeným sklonem ke krvácení nebo se zvýšenou fibrinolýzou. **Zvláštní upozornění:** Příležitostně může při chronických onemocněních po začátku léčby Wobenzymem nastat zhoršení příznaků. V tomto případě by neměl být lék vysazen, ale mělo by se zvážit eventuelní přechodné snížení dosavadního dávkování. **Nežádoucí účinky:** Ojedinelé změny konzistence, barvy a zápachu stolice, alergické reakce. Při užívání vyšších jednotlivých dávek se mohou objevit pocity plnosti, nadýmání, výjimečně nevolnost. **Dávkování:** Léčba se zahajuje dávkou 3x5 až 3x10 tbl. denně. S ústupem chorobných projevů se dávkování postupně snižuje až na udržovací dávku 3x3 tbl. denně. Při infekčních zánětech nenahrazuje léčbu antibiotiky, ale zvyšuje jejich účinek. **Děti:** 1 tableta na 6 kg tělesné hmotnosti. Během těhotenství a kojení by mělo být podávání Wobenzymu kriticky zváženo. **Balení:** po 40, 200, 300 a 800 enterosolventních tabletách. **Uchovávání:** při teplotě do 25°C. **Způsob výdeje a úhrady:** Volně prodejný lék. Bez úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Mucos Pharma GmbH & Co. KG, Německo, reg.č.: 87/322/91-C. **Datum poslední revize textu:** 20.3.2018.

Úplné informace o léku jsou k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku a na adrese: MUCOS Pharma CZ, s. r. o., Uhrňěveská 448, 252 43 Průhonice, tel.: 800 160 000, +420 267 750 003, e-mail: mucos@mucos.cz

Určeno pro odbornou veřejnost.

OBSAH

FARMAKOTERAPIE V GYNEKOLOGII

1	Plánované rodičovství	12
1.1	Antikoncepce	12
1.2	Indukce potratu v I. trimestru	23
1.3	Indukce potratu ve II. trimestru	26
2	Farmakoterapie asistované reprodukce	31
2.1	Léky pro kontrolovanou hyperstimulaci	32
2.2	Ovariální hyperstimulační syndrom	39
2.3	Receptivita endometria	44
3	Gynekologie dětí a dospívajících	48
3.1	Vulvovaginitida – zánět zevních rodidel a pochvy	48
3.2	Adnexitida	54
3.3	Poruchy puberty a menstruačního cyklu	56
4	Farmakoterapie endometriózy	63
5	Farmakoterapie syndromu polycystických ovarií	69
5.1	Hormonální léčba	69
5.2	Nehormonální léčba	75
6	Farmakoterapie děložních myomů	77
6.1	Klasifikace myomů	78
6.2	Terapie děložní myomatózy	79
7	Ektopická gravidita	85
8	Farmakologická léčba v urogynologii	89
8.1	Hyperaktivní močový měchýř	89
8.2	Infekční a zánětlivá onemocnění močových cest u žen	97
8.3	Podpůrná a preventivní opatření při léčbě infekce močových cest	108
9	Farmakoterapie klimakterického syndromu	110
10	Léčba gynekologických zánětů	122
10.1	Vulvovaginální infekce	122
10.2	Infekce cervixu	137
10.3	Sexuálně přenosná onemocnění	139
10.4	Pánevní zánětlivá nemoc	146

11	Chemoterapie a cílená léčba v terapii gynekologických zhoubných nádorů	155
11.1	Chemoterapie	155
11.2	Cílená (biologická) léčba	161
11.3	Zhoubné nádory vaječníků	162
11.4	Zhoubné nádory dělohy	167
11.5	Karcinom děložního hrdla	169
11.6	Léčba nežádoucích účinků chemoterapie	169
11.7	Chemoprevence karcinomu prsu	177
12	Farmakoterapie kondylomat	183
13	Pooperační péče	186
13.1	Profylaxe tromboembolické nemoci	186
13.2	Profylaktické podávání antibiotik – prevence chirurgické infekce	190
13.3	Infuzní terapie	194
13.4	Analgetická terapie	204
13.5	Antiemetika v léčbě pooperační nevolnosti a zvracení	211
13.6	Hemoterapie	213
13.7	Závěr	223
14	Využití terapeutických materiálů k hojení ran v gynekologii	226
15	Mastodynie	251
15.1	Mastodynie cyklická	251
15.2	Mastodynie acyklická	253

FARMAKOTERAPIE V PORODNICTVÍ

16	Rekurentní těhotenské ztráty	256
17	Suplementace výživy těhotných a kojících žen	264
18	Farmakoterapie nemocí štítné žlázy v graviditě, po porodu a u infertilních žen	274
19	Farmakoterapie jaterních onemocnění v těhotenství	285
19.1	Hepatopatie v těhotenství	285
19.2	Hyperemesis gravidarum	286
19.3	Intrahepatální cholestáza v těhotenství	289
19.4	Syndrom HELLP	291
19.5	Akutní steatóza jater	293
19.6	Virové hepatitidy v těhotenství	295
19.7	Autoimunitní hepatitida	300
19.8	Primární sklerozující cholangitida	301
19.9	Primární biliární cirhóza	302
19.10	Wilsonova nemoc	302

NOVĚ
od 1. září 2018
hrazena
v udržovací
léčbě ovariálního
karcinomu*

Lynparza™
olaparib
capsules 50 mg

Mám rakovinu vaječniku.
OTESTUJTE MĚ
na BRCAm.
ZAČNĚTE MĚ LÉČIT
přípravkem Lynparza (olaparib).

Lynparza, jako udržovací léčba, prokázala významné prodloužení PFS (11,2 vs. 4,3 měs.; HR=0,18; 95% IS 0,10–0,31; P<0,00001) u pacientek s relabujícím karcinomem vaječniku s BRCA mutací citlivým na léčbu platinou.¹

Otestujte každou svou pacientku s karcinomem vaječniku² na přítomnost mutace BRCA a najděte tu, která bude mít užitek z léčby přípravkem Lynparza.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU LYNPARZA® 50 mg tvrdé tobolky

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje olaparibum 50 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s recidivujícím high-grade serózním epitelálním karcinomem vaječniku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomem s mutací BRCA (germinální a/nebo somatickou) citlivým k platině, u nichž došlo k recidivě a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. **Dávkování a způsob podání:** Přítomnost mutace genu (buď zárodečná nebo v nádoru) náchylnosti k rakovině prsu (BRCA) musí být u pacientky potvrzena před zahájením léčby přípravkem Lynparza. Doporučená dávka přípravku Lynparza je 400 mg (osm tobolek) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 800 mg. Léčba pacientek přípravkem Lynparza má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky režimu s deriváty platinou. V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávku na 200 mg 2× denně. Pokud je potřeba výsledné dávkování ještě snížit, může být zváženo snížení na 100 mg 2× denně. Souběžné podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A se nedoporučuje a má se uvažovat o alternativních látkách. Pokud musí být silné a středně silné inhibitory CYP3A podávány souběžně, doporučená snížená dávka olaparibu je 150 mg dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 300 mg) se silnými inhibitory CYP3A nebo 200 mg dvakrát denně (ekvivalentní celkové denní dávce 400 mg) se středně silným inhibitorem CYP3A. Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování. U pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lynparza 300 mg dvakrát denně (to odpovídá celkové denní dávce 600 mg). Použití přípravku Lynparza se nedoporučuje u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min), protože nejsou k dispozici údaje o těchto pacientkách. Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class A) bez úpravy dávkování. Přípravek Lynparza se nedoporučuje používat u pacientek se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, protože bezpečnost a účinnost nebyla u těchto pacientek studována. Populační analýza dostupných dat neodhalila žádné údaje, že by hmotnost pacientky ovlivňovala plazmatické koncentrace olaparibu, a neprokázala vztah mezi plazmatickými koncentracemi olaparibu a věkem pacientky. Přípravek Lynparza je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení v průběhu léčby a 1 měsíc po podání poslední dávky. **Zvláštní upozornění:** Hematologická toxicita: Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML): Pokud je v průběhu léčby přípravkem Lynparza potvrzen rozvoj MDS a/nebo AML, pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. Léčba přípravkem Lynparza má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek Lynparza se nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. Pneumonitida: Pokud se u pacientek objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky, jako například dušnost, kašel a horečka, nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka by měla být okamžitě vyšetřena. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. **Embryofetální toxicita:** Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP) může olaparib podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Souběžné podávání olaparibu se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A se nedoporučuje. Pokud se silné nebo středně silné inhibitory CYP3A musí podávat souběžně, dávka olaparibu se má snížit. Souběžné podávání olaparibu se silnými induktory CYP3A se nedoporučuje. V případě, že pacientka užívající olaparib má být léčena silným induktorem CYP3A, předepisující lékař si má být vědom, že účinnost olaparibu může být zásadně snížena. V případě, že pacientka, která užívá olaparib, má být léčena inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky olaparibu a doporučit tyto nežádoucí účinky snížením dávky. Kombinace olaparibu s vakcínami nebo imunosupresivy nebyla studována. Pokud se tyto léčivé přípravky podávají souběžně s olaparibem, je třeba opatrnosti a pacientky mají být pečlivě sledovány. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Lynparza se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci v průběhu léčby a dále ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit snížení expozice substrátům pro CYP3A olaparibem cestou enzymové indukce, může být účinnost hormonální antikoncepce snížena při souběžném užívání olaparibu. Proto je třeba zvážit dodatečnou nehormonální metodu antikoncepce a pravidelné provádění těhotenských testů v průběhu léčby. Přípravek Lynparza je kontraindikován v průběhu kojení a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Monoterapie olaparibem byla provázena nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti, které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. K velmi častým nežádoucím účinkům patří anémie, snížená chuť k jídlu, zvracení, bolest hlavy, dysgeuzie, kašel, zvracení, průjem, nauzea, dyspnoe a únava (včetně astenie). K častým nežádoucím účinkům patří neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, stomatitida, bolest horní části břicha a zvýšený kreatinin v krvi. Jako méně časté byly zaznamenány lymfopenie, hypersenzitivita a dermatitida. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Veškeré tobolky, které zmrzly, musí být zlikvidovány. Přípravek Lynparza tobolky lze uchovávat až 3 měsíce při teplotě do 30 °C. Po této době musí být tobolky zlikvidovány. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Balení přípravku:** Plastová HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 112 tvrdých tobolek. Balení obsahuje 448 tobolek (4 lahvičky po 112 tobolekách). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/001. **Datum revize textu SPC:** 26. 7. 2018. **Referenční číslo dokumentu:** 26072018API.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 222 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Registovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2018

* high-grade serózní epitelální nádor vaječniku, vejcovodu, nebo primárně peritoneální

Literatura: 1. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology [online]. 2014, vol. 15, issue 8, s. 852–861 [cit. 2015-04-03]. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.

AstraZeneca

20	Farmakoterapie diabetu v těhotenství	305
20.1	Farmakoterapie gestačního diabetes mellitus	308
20.2	Farmakoterapie pregestačního diabetu	313
21	Hypertenze v těhotenství a preeklampsie	318
22	Anemie	328
23	Předčasný porod	332
24	Indukce porodu	343
25	Analgezie z rukou porodníka	348
25.1	Farmakoterapie porodní bolesti	349
25.2	Způsoby podání lokálních analgetik a anestetik	354
26	Poporodní krvácení	357
27	Diseminovaná intravaskulární koagulopatie	364
28	Zástava laktace	374

SPECIÁLNÍ ČÁST

29	Prevence a léčba osteoporózy	380
30	Léčba obezity	386
31	Farmakoterapie závislosti na tabáku v gynekologické praxi	406
32	Žilní městnání	415
33	Očkování v gynekologicko-porodnické praxi	421
34	Antiadhezivní a hemostatické přípravky v gynekologii	434
34.1	Antiadhezivní přípravky	434
34.2	Hemostatické přípravky	440
35	Imunomodulační terapie v gynekologii a porodnictví	446
36	Systémová enzymoterapie	464
	Přehled použitých zkratk	468

PŘÍLOHA – MECHANISMY ÚČINKU vybraných látek užívaných v gynekologii a porodnictví	473
--	-----

LÉKOVÁ PŘÍLOHA	539
---------------------------------	-----

Seznam obrázků	605
---------------------------------	-----

Medailonky hlavních autorů	607
---	-----

Rejstřík	610
---------------------------	-----

FARMAKOTERAPIE V GYNEKOLOGII

1 PLÁNOVANÉ RODIČOVSTVÍ

Tomáš Fait

1.1 ANTIKONCEPCE

Antikoncepce (kontracepce) je každá metoda zabráňující početí.

Antikoncepci lze rozdělit na reverzibilní s jednoduchým návratem plodnosti po jejím vysazení a ireverzibilní, která ukončuje možnost přirozeného oplodnění. Dále se liší mechanismem a účinností (tab. 1.1).

Kombinovaná hormonální antikoncepce

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CC) je po chemické stránce směs estrogenu a progestinu, proto se také používá výraz estrogen-gestagenní antikoncepce.

Mechanismus jejího účinku je kombinovaný. Dominantní je inhibice ovulace ovlivněním zpětných vazeb v ose hypothalamus-hypofýza-ovarium, přidává se vliv progestinu na motilitu vejcovodů, trofiku sliznice a cervikální hlen. Tento poslední antikoncepční mechanismus snižuje současně výskyt pánevního zánětu.

Pearl index CC je udáván mezi 0,0 a 0,4 při bezchybném užívání, které však není samozřejmostí. CC toleruje bez snížení účinnosti chybu uživatelky po dobu 12 hodin, ale opomenutí v užívání a doba jeho trvání jsou překvapivě časté. Proto se ve většině studií pohybuje Pearlův index kolem 1,0. Spolehlivost může být ovlivněna narušením enterohepatálního oběhu omezením střevní flóry významné pro dekonjugaci ethinyl-estradiolu (EE) působením antibiotik (tetracykliny, cefalosporiny) nebo indukci enzymatických systémů jater (tuberkulostatika, některá antikoncepční).

Vyšetření doporučená k nasazení CC zahrnují:

- řádnou anamnézu (tab. 1.2)
- preventivní onkogynekologickou prohlídku
- měření krevního tlaku – před nasazením, za tři měsíce a dále jednou ročně
- u rizikových žen jaterní testy (tři měsíce po zahájení užívání) a trombofilní mutace

Studie prokazují *návrat plodnosti* za 1–3 měsíce od vysazení v míře úměrné věku pacientky. Není nutný žádný odstup od užívání při snaze o koncepci. První cyklus po vysazení může být delší, při období delším než tři měsíce hovoříme o post-pill amenoree, ale její léčba a diferenciální diagnostika je stejná jako u ostatních sekundárních amenoreí.

Donedávna byla výhradní formou hormonální kombinované antikoncepce perorální antikoncepce (COC) s aplikací jedenkrát denně.

Chytrá volba

ornibel®

etonogestrel/
ethinyl estradiol

0,120/0,015 mg za 24 hodin
vaginální inzert

- **Kroužek uvolňuje** za 24 hodin v průměru 0,120 mg etonogestrelu a 0,015 mg ethinylestradiolu po dobu 3 týdnů¹
- **Omibel® je ohebný, průhledný až téměř bezbarvý kroužek s vnějším průměrem 54 mm a průměrem v průřezu 4 mm¹**
- **Omibel® je určen pro ženy ve fertilním věku.** Bezpečnost a účinnost byla prokázána u žen ve věku 18 až 40 let¹
- **Nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování¹**



Zkrácená informace o přípravku: Ornibel 0,120/0,015 mg za 24 hodin, vaginální inzert. Složení: Ornibel obsahuje 11,0 mg etonogestrelu a 3,474 mg ethinylestradiolu. Kroužek uvolňuje etonogestrel a ethinylestradiol ve velmi malém množství 0,120 mg a 0,015 mg za 24 hodin po dobu 3 týdnů. **Indikace:** kontraceptivum. **Dávkování:** Přípravek Ornibel si můžete sama zavést i odstranit. Váš lékař Vám poradí, kdy poprvé začít přípravek Ornibel používat. Vaginální kroužek musí být vložen ve správný den Vašeho menstruačního cyklu a zůstane nepřetržitě zaveden po dobu 3 týdnů. Pravidelně kontrolujte, že je Ornibel stále v pochvě (např. před a po pohlavním styku), aby byla zajištěna ochrana před otěhotněním. Po třech týdnech odstraňte přípravek Ornibel a budete mít jeden týden přestávku. Během tohoto období bez kroužku budete obvykle menstruat. **Kontraindikace:** pokud máte (nebo jste měla) krevní sraženinu v krevní cévě v nohách (hluboká žilní trombóza, DVT), plicích (plicní embolie, PE) nebo v jiných orgánech; pokud víte, že máte poruchu postihující krevní srážlivost – například deficit proteinu C, deficit proteinu S, deficit antitrombinu III, faktor V Leiden nebo protilátky proti fosfolipidů; pokud potřebujete operaci nebo dlouhou dobu nechodíte (viz bod „Krevní sraženiny“); pokud jste někdy měla srdeční záchvat nebo cévní mozkovou příhodu; pokud máte (nebo jste někdy měla) anginu pectoris (stav, který způsobuje těžkou bolest na hrudi a může být první známkou srdečního záchvatu) nebo tranzitní ischemickou atakou (TIA – dočasné příznaky cévní mozkové příhody); pokud máte některé z následujících onemocnění, která zvyšují riziko sraženiny v tepnách: těžký diabetes s poškozením krevních cév; velmi vysoký krevní tlak; velmi vysokou hladinu tuku v krvi (cholesterol nebo triglyceridy); onemocnění označované jako hyperhomocysteinemie; pokud máte (nebo jste někdy měla) typ migrény označovaný jako „migréna s auroou“; jestliže máte (měla jste) závažné onemocnění jater a Vaše játra zatím nepracují normálně; jestliže máte (měla jste) benigní (nezhoubný) nebo maligní (zhoubný) nádor jater; jestliže máte (měla jste) nebo je u Vás podezření, že byste mohla mít rakovinu prsu nebo pohlavních orgánů; jestliže máte vaginální krvácení, jehož příčina nebyla objasněna; jestliže jste alergická na ethinylestradiol nebo etonogestrel nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku. **Nežádoucí účinky:** Časté: bolest břicha, nevolnost (nauzea), kvasinková infekce pochvy (jako je „moučnicka“), vaginální diskomfort způsobeny kroužkem; svědění genitálií; výtok z pochvy; bolest hlavy nebo migréna; depresivní nálady; snížená sexuální touha; bolest prsou; bolest pánevní; bolestivá menstruace; akné; zvýšení tělesné hmotnosti; vypuzení kroužku. **Více viz:** Uplná informace o přípravku. **Důležité rozhodnutí o registraci:** Exeltis Czech s.r.o., Želetavská 1449/9, 140 00 Praha 4 – Michle, Česká republika. **Reg. č.:** 17/562/16-C. **Datum revize textu:** 2. 8. 2017. Vydání přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravků si, prosím, přečtěte Souhrn údajů o přípravku, který je k dispozici na internetové adrese držitele rozhodnutí o registraci – www.exeltis.cz. 1SPC Ornibel, datum revize textu 08/2017



■ **Tabulka 1.1** Procento žen s neočekávaným těhotenstvím během prvního roku používání antikoncepční metody (Trussell J, 2011)

Metoda	Ženy s neočekávaným těhotenstvím během prvního roku užívání metody (%)		Procento žen, které s metodou v 1. roce od začátku užívání pokračují
	typické užívání (nedůsledné a s chybami)	perfektní užívání (důsledné a správné)	
žádná metoda	85	85	
přerušovaná soulož	22	4	46
přirozené metody periodické abstinence	24		47
– výpočet plodné/neploďné dny		5	
– hodnocení hlenu děložního		4	
– symptotermální metoda		0,4	
spermicidy	28	18	42
pesar	12	6	57
ženský kondom (bez spermicidu)	21	5	41
mužský kondom (bez spermicidu)	18	2	43
pilulky	9	0,3	67
transdermální náplast	9	0,3	67
vaginální kroužek	9	0,3	67
injekce	6	0,2	56
podkožní implantát	0,05	0,05	84
hormonální nitroděložní tělísko	0,2	0,2	80
nitroděložní tělísko s mědí	0,8	0,8	78
ženská sterilizace	0,5	0,5	100
mužská sterilizace	0,15	0,1	100

Nejčastější režim pracuje s podáváním 21 účinných tablet a sedmidenní pauzou nebo sedmi placebovými tabletami. Velmi nízko dávkované přípravky a novější přípravky s drospirenonem mají 24 účinných tablet a čtyři tablety placebové. Ve dnech bez podávání hormonů dochází vlivem propadu jejich hladin k děložnímu krvácení – pseudomenstruaci.

CC lze dělit podle konstrukce, tedy podle dávky estrogenu a progestinu v jednotlivých tabletách měsíčního balení. Pokud jsou dávky obou složek konstantní, jde o monofazický přípravek, zvýšení dávky progestinu v druhé polovině cyklu je charakteristické pro bifazický model, trifazické přípravky mění dávku dvakrát, event. sou-

■ **Tabulka 1.2** Kontraindikace CC

Relativní kontraindikace	Absolutní kontraindikace
<ul style="list-style-type: none"> • vrožené koagulopatie • rodinná anamnéza TEN a ICHS do 45 let • hemodynamicky významná srdeční vada • hepatopatie a cholecystolitíáza • hyperlipidemie • diabetes mellitus bez komplikací • některá systémová onemocnění (SLE ad.) • srpková anemie • porfyrie • antifosfolipidový syndrom • hyperprolaktinemie 	<ul style="list-style-type: none"> • anamnéza TEN, CMP a ICHS • akutní onemocnění jater, tumory jater • primární plicní hypertenze • neléčená hypertenze • diabetes mellitus s orgánovými komplikacemi • karcinom prsu a endometria • endometroidní karcinom ovaria • bolesti hlavy s neurologickými symptomy • těhotenství • kojení do 6 měsíců věku kojence • dlouhodobá imobilizace • kouření u ženy nad 35 let

časně mění dávku EE. V kombifazické konstrukci se v polovině cyklu změni hladina EE i progestinu.

Ve většině dostupných CC je jako estrogenní složka použit ethinylestradiol. Dále existují přípravky s estradiolvalerátem a estradiolem.

Podle dávky EE dělíme COC na:

- vysokodávkové (40–50 µg)
- nízkodávkové (30–37,5 µg)
- velmi nízkodávkové (15–20 µg)

Někteří autoři definují dávku velmi nízkou 25–20 µg a extrémně nízkou < 20 µg.

Transdermální antikoncepční systémy se aplikují jednou týdně a vaginální kroužky na tři týdny s vynecháním týdne čtvrtého. Oba systémy jsou monofazické. Za dominantní přínos těchto systémů se považuje to, že není nutná každodenní aplikace, čímž se eliminují možné chyby pacientek.

Progestiny v CC označujeme jako:

- reziduálně androgenní (norethisteron, lynestrenol, levonorgestrel)
- slabě androgenní až s téměř nulovou reziduální androgenní aktivitou (desogestrel, gestoden, norgestimát)
- antiandrogenní (cyproteronacetát, chlormadinonacetát, dienogest, drospirenon)

Na základě chemické struktury lze progestiny rozdělit na deriváty 17β-hydroxyprogesteronu (cyproteronacetát) a 19-nortestosteronu, které se dělí na estrany (norethisteron, lynestrenol, dienogest) a gonany (levonorgestrel, gestoden, desogestrel, norgestimát). Gestoden, desogestrel a norgestimát jsou pro svoji minimální androgenicitu řazeny mezi takzvané progestiny III. generace, ale obecně se od dělení progestinů do generací ustupuje. Samostatnou skupinu tvoří derivát spironolaktonu drospirenon (tab. 1.3).

■ Tabulka 1.3 Srovnání některých vlastností progestinů

	progestagenní	androgenní	antiandrogenní	antiandosteronová	glukokortikoidní	estrogenní	antigonadotropní	antiestrogenní
progesteron	+	-	(+)	+	(+)	-	+	+
drospirenon	+	-	+	+	-	-	+	+
cyproteron acetát	+	-	+	-	(+)	-	+	+
desogestrel	+	(+)	-	-	-	-	+	+
dienogest	+	-	+	-	-	-	+	(+)
gestoden	+	(+)	-	(+)	-	-	+	+
chlormadinonacetát	+	-	+	-	+	-	+	+
levonorgestrel	+	(+)	-	-	-	-	+	+
lynestrenol	+	+	-	-	-	+	+	+
medroxyprogesteronacetát	+	(+)	-	-	(+)	-	+	+
norethisteron	+	+	-	-	-	+	+	+
norgestimát	+	(+)	-	-	-	-	+	+

+ klinicky významné

(+) klinicky nevýznamné

- nulová aktivita

Častější nežádoucí účinky CC (tab. 1.4) jsou charakteru diskomfortu bez dlouhodobého ohrožení zdraví ženy. Patří sem bolesti hlavy, napětí v prsou, zvětšení prsou, nervozita, podrážděnost a zvýšení hmotnosti. Za nejčastější mechanismus jejich vzniku je považována retence tekutin.

Mezi vzácné komplikace se někdy řadí migrény, změny libida, kožní změny, změny nálady, emoční labilita, zvracení a nesnášenlivost kontaktních čoček.

Velmi vzácnými, ale potenciálně smrtícími komplikacemi jsou tromboembolická nemoc, arteriální komplikace ve smyslu infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody, hypertenze, tumor jater a cholestatická žloutenka. Varovnými příznaky těchto stavů jsou dyspnoe a bolest na hrudi, silná bolest hlavy, poruchy vidění, nejasné bolesti břicha a bolesti dolních končetin.

Mezi nejčastější komplikace užívání hormonální antikoncepce vedoucí k přerušení jejího užívání patří nepravidelnosti menstruačního cyklu, zejména krvácení, a přibírání na hmotnosti. Pro nepravidelnosti cyklu platí, že je vhodné vyčkat minimálně tři cykly, zda nedojde k úpravě.

■ Tabulka 1.4 Přínosy a rizika COC

Přínosy – snížení rizika		Zvýšení rizika	
prokázané	možné	prokázané	možné
<ul style="list-style-type: none"> • kontrola krvácení • hyperandrogenní syndrom • sideropenická anemie • pánevní záněty • funkční ovariální cysty • karcinom ovaria • karcinom endometria • mimoděložní těhotenství • dysmenorea • kongestivní pelvipatie 	<ul style="list-style-type: none"> • benigní nemoci prsu • kolorektální karcinom • děložní myomy • revmatoidní artritida • thyreopatie • žaludeční vředy • kostní hmota – změna 	<ul style="list-style-type: none"> • kardiovaskulární komplikace 	<ul style="list-style-type: none"> • karcinom hrdla děložního • karcinom prsu

Tromboembolická nemoc (TEN) se v populaci vyskytuje s incidencí 1 : 1000, ve věku do 45 let jen 1 : 10 000. Kombinovaná hormonální antikoncepce je jedním z nejčastějších získaných rizikových faktorů. Relativní riziko tromboembolické nemoci u uživatelky CC je 2–4. U žen s pozitivní rodinnou anamnézou TEN je vhodné vyšetření vrozených trombofilií:

- leidská mutace (mutace faktoru V)
- mutace protrombinu (mutace faktoru II 20210A)
- deficit inhibitorů koagulační kaskády – proteinu C, proteinu S, antitrombinu III
- hyperhomocysteinemie
- hyperlipoproteinemie (a)

Nález deficitu AT III, proteinu C, proteinu S, homozygotní formy leidské mutace, homozygotní formy mutace protrombinu F II nebo hyperhomocysteinemie (doprovázející např. Marfanův syndrom) je absolutní kontraindikací CC.

Nález heterozygotní formy leidské mutace, mutace protrombinu a hyperlipoproteinemie (a) je relativní kontraindikací CC.

Relativní riziko *infarktu myokardu* pro uživatelky CC je 2–3,2. Prakticky není zvýšeno u žen do 35 let. Nicméně v kombinaci s kouřením se situace razantně mění, u kuřáček do 35 let je relativní riziko 10, nad 35 let 120. Zavedení progestinů III. generace do praxe vedlo díky snížení rizika infarktu myokardu k rozšíření preskripce COC i pro rizikové skupiny žen.

Indikací k podání CC je nejen její antikoncepční účinek, ale také takzvané *neantikoncepční terapeutické účinky* (viz tab. 1.4).

Monofazická CC umožňují spojování účinných tablet měsíčních balení nejčastěji do tříměsíčních cyklů. Přináší to zvýraznění příznivých účinků na dysmenoreu i hyperandrogenní syndrom. Většina žen vítá delší amenoreu. Tuto výhodu přináší přípravek s 30 µg EE a 150 µg levonorgestrelu v režimu 84 účinných tablet a 7 tablet s minimální dávkou 10 µg EE k vynechání intervalu bez hormonů.

Čistě gestagenní antikoncepce

Všechny formy gestagenní kontracepce ovlivňují dávkou použitého hormonu nejen viskozitu cervikálního hlenu a růst endometria, ale i motilitu vejcovodů, a přestože neinhibují zcela ovulaci, narušují folikulogenezi.

Při nasazování gestagenní kontracepce nejsou nutná žádná laboratorní vyšetření, doporučuje se podrobná anamnéza a preventivní onkogynekologické vyšetření.

Vyjma těhotenství a karcinomu prsu nemá gestagenní kontracepce absolutní kontraindikaci podání.

V některých doporučeních, ale nikoli v doporučení WHO, je jako kontraindikace uvedena akutní žilní tromboza a cévní mozková příhoda. Riziko TEN při čistě gestagenní antikoncepci není podle většiny studií významně zvýšeno. Dlouhodobé podávání depotního medroxyprogesteronacetátu není vhodné u žen v riziku osteoporózy.

Aplikace gestagenní kontracepce může být spojena s amenoreou, což nebývá problémem, pokud je žena o tomto efektu informována. Některé ženy dokonce dávají amenoree přednost.

Jako metoda první volby se čistě gestagenní antikoncepce doporučuje ženám s následujícími charakteristikami:

- kontraindikace estrogenů a kombinované kontracepce obecně:
 - ~ zvýšené riziko tromboembolické nemoci
 - ~ hypertenze
 - ~ srdeční vady, plicní hypertenze, riziko fibrilace síní
 - ~ nemoci jater
 - ~ diabetes mellitus s vaskulárními komplikacemi
 - ~ subjektivní nesnášenlivost estrogenů
 - ~ kouření ve věku nad 35 let
 - ~ kojení
- zvýšené riziko karcinomu endometria
- recidivující mykotické vulvovaginitidy

■ Tabulka 1.5 Čistě gestagenní antikoncepce

Aplikace	Gestagen	Dávka	Přípravek – příklad
per os	desogestrel	0,075 mg/d	Cerazette tbl. Azalia tbl. Daisnette tbl.
	lynestrenol	0,5 mg/d	Exluton tbl.
	norethisteron	0,3 mg/d	Monogest tbl.
intramuskulární	medroxyprogesteronacetát	150 mg za 3 měsíce	Depo-Provera 150 inj.
subkutánně	medroxyprogesteronacetát	114 mg za 3 měsíce	Sayana inj.
subkutánní depo	etonogestrel	1 týč 68 mg za 3 roky	Implanon inj.
	levonorgestrel	6 týčì à 36 mg za 5 let	Norplant imp.

I gestageny mají některé neantikoncepční indikace – poruchy menstruačního cyklu ve smyslu plus (menometroragie, polymenorea), hyperplazie endometria, endometrióza, vaskulární migréna, klimakterický syndrom. Gestagení antikoncepce snižuje až o 80 % riziko karcinomu endometria.

Přípravky čistě gestagení terapie se liší užitým progestinem i aplikační cestou (tab. 1.5).

Postkoitální (emergentní) antikoncepce

Postkoitální, emergentní či záchranná antikoncepce (EC), někdy také označovaná jako intercepce, je určena pro páry s velmi nízkou frekvencí styku, či spíše pro případy styku náhodného nebo při selhání jiné metody (v praxi nejčastěji pro selhání prezervativu).

Nejznámějším přípravkem – a vzhledem k výbornému poměru přínos/riziko přípravkem volby – byl po dlouhou dobu Postinor. Svým složením patří k čistě gestagení kontracepci, neboť obsahuje 0,75 mg levonorgestrelu. Při podání do 1 hodiny od styku stačí jedna dávka, při podání s větším odstupem až do 72 hodin se doporučuje aplikace druhé tablety za 12 hodin po první s průměrnou udávanou účinností více než 85 % (do 24 hodin 95 %, 48–72 hodin 66 %). V roce 1998 byla publikována rozsáhlá studie, která prokázala účinnost při podání do 72 hodin od pohlavního styku s rizikem selhání jen 1,1 %.

Prokazatelně stejně účinná při podání do 72 hodin od styku je jednorázová aplikace 1,5 mg levonorgestrelu (Escapelle tbl.). Mechanismus účinku spočívá v narušení ovulace, desynchronizaci endometria a porušení motility tub. Má lepší snášenlivost než dříve doporučovaná Yuzpeho metoda – jednorázové podání 0,1 mg EE + 0,5 mg levonorgestrelu do 72 hodin po styku, která má jen o něco nižší účinnost. Podle srovnávacích studií má podání levonorgestrelu do 24 hodin selhání 0,4 %, Yuzpeho metoda 2,4 %, podání do 72 hodin 2,7 % a 4,7 %. V poloviční dávce 0,05 mg EE + 0,25 mg levonorgestrelu má 74% účinnost. Nicméně pro obě dávkování platí kontraindikace jako pro kombinovanou hormonální antikoncepci.

Další možností je jednorázové podání 30 mg ulipristalacetátu (EllaOne tbl.) do 120 hodin od styku. Jde o selektivní modulátor progesteronového receptoru (SPRM) blokující nebo oddalující ovulaci. Účinnost byla ověřována v souboru 1241 žen. Očekávaná míra otěhotnění (pregnancy rate) bez medikace je 5,5 %, při podání ulipristalacetátu (UPA) byla očekávaná míra 2,1 % (CI 95 %: 1,4–3,1 %). Účinnost byla srovnatelná po celých 120 hodin – 2,3 % pro podání 48–72 hodin po styku, 2,0 % pro 73–96 hodin a 1,3 % pro 97–120 hodin.

Studie prokázala, že podání UPA oddálí ve 100 % ovulaci o 5 dní při aplikaci před peakem luteinizačního hormonu (LH) a v 46 % i při aplikaci po peaku LH. Srovnání UPA a levonorgestrelu (LNG) v souboru prokázala pro UPA významně nižší výskyt poruch menstruačního cyklu a nevolností.

U nás nepoužívanou metodou je podání 10 mg mifepristonu do 120 hodin od styku s účinností 81 %.

Do pěti dnů od nechráněného styku lze zavést intrauterinní tělísko, které zabrání event. nidaci.

Nitroděložní tělíška

Intrauterinní tělísko je prokazatelně nejvýhodnější metodou kontracepce ve srovnání cena – spolehlivost – zdravotní bezpečnost. Podle některých studií je její efektivita obdobná tubární sterilizaci při neoddiskutovatelné výhodě reverzibilitnosti.

Tělo tělíška je tvořeno nejčastěji směsí ethylenu a vinylacetátu, přidaný síran barnatý umožňuje ultrazvukovou kontrolu lokalizace tělíška. Tělíška se liší tvarem ramének a celkovou plochou použitého měděného drátku. Podle dávky mědi se doporučují pro inzerci na 3–10 let. K mechanismu účinku, který pravděpodobně vychází z vyvolání chronického aseptického zánětu v dutině děložní cizím tělesem, se přidává spermiocidní efekt použité mědi. To zvyšuje účinnost metody.

Intrauterinní tělísko (IUD) procházelo vývojem tvaru a použitého materiálu od spirály z inertního plastu DANA (dnes je na trhu Goldlily Plastic) k IUD tvaru T s mědí (Multiload Cu 375, Arianna, Neo-Safe T Cu 380, Multi-Safe Cu 375, T-Safe Cu 380A QL).

Tělíška mohou mít i více ramének (Medusa normal, Medusa mini), u některých typů tělíšek je k mědi přidáno zlato (Goldring Medusa normal, Goldring Medusa mini, Goldlily) nebo stříbro (Silverlily).

Nitroděložní kulička (IUB) je tělísko vyrobené ze slitiny s tvarovou pamětí, která nese několik měděných perel. Po zavedení do dutiny děložní se stočí do kuličky.

Nitroděložní tělísko bez těla a ramének Gynefix se ukotvuje vpíchnutím vodícího vlákna, na kterém jsou navlečeny měděné kroužky, do fundu děložního. Je určeno především pro dosud netěhotné ženy.

Nitroděložní systém s levonorgestrelm

Přidáním levonorgestrelu do IUD vzniká intrauterinní systém uvolňující levonorgestrel (LNG-IUS). Dochází k tak významné kvalitativní změně IUD včetně mechanismu působení, že mnozí autoři nezařazují LNG-IUS k nitroděložním tělíškům, ale mezi čistě gestagenní hormonální antikoncepci, se kterou má částečně společné indikace (tab. 1.6) i kontraindikace (tab. 1.7).

Za dominantní mechanismus působení je považována změna cervikálního hlenu bránící průniku spermií, atrofizace endometria, ovlivnění motility tub. LNG-IUS vykazuje dobrou kontrolu proliferace endometria.

Antikoncepční účinnost LNG-IUS je blízka sterilizaci, s kumulativní mírou otěhotnění v prvním roce 0,2 % a v pátém roce 1,1 %.

Ze svislého ramene LNG-IUS (Mirena, Levosert) tvaru T o délce 32 mm se denně uvolňuje 20 µg levonorgestrelu. Obsah 52 mg je dávka na pět let. Důležité je, že tato dávka netlumí ovulaci, a tak estrogenizace organismu není snížena. LNG-IUS vyvolá-

■ **Tabulka 1.6** Stav s preferencí čistě gestagenní antikoncepce nebo IUD/LNG-IUS

- Migrény s fokálními neurologickými příznaky
- Obezita a kouření u žen starších 35 let
- Anamnéza tromboembolické nemoci
- Hypertenze u žen s kardiovaskulárním onemocněním nebo starších než 35 let
- Systémový lupus erythematoses s cévním postižením, nefritidou nebo antifosfolipidovými protilátkami
- Hypertriacylglycerolemie
- Ischemická choroba srdeční
- Měštnavé srdeční selhání
- Cerebrovaskulární poruchy

■ **Tabulka 1.7** Kontraindikace LNG-IUS

Absolutní	Relativní
<ul style="list-style-type: none"> • puerperální sepse, aktuální pánevní zánětlivá nemoc • nevysvětlené krvácení z rodidel • karcinom prsu do 5 let po léčbě, karcinom čípku nebo endometria • choriokarcinom • vrozené vady dělohy 	<ul style="list-style-type: none"> • do 4 týdnů od porodu • aktuální TEN • nemožnost zavedení tělíška • aktivní jatrní porucha • vysoké riziko PID • karcinom prsu v anamnéze

vá zahuštění cervikálního hleu a tím snižuje riziko ascendentně vzniklého pánevního zánětu a zvyšuje antikoncepční účinek.

Dále je prokázáno snížení rizika mimoděložního těhotenství na 0,02–0,06 na 100 žen za rok, snížení výskytu dysmenorey v 35 % a omezení růstu myomů. Z atrofizace endometria logicky vyplývá zkrácení a oslabení menstruace, které s 82–92% snížením menstruačních ztrát je výraznější než u kyseliny tranexamové nebo flurbiprofenu. Pokud žena vzácně při selhání LNG-IUS otěhotní, riziko GEU se zvyšuje ve srovnání se selháním jiné než nitroděložní antikoncepce.

Denzitometrická studie 53 žen ve věku 25–51 let neprokázala žádný vliv sedm let zavedeného LNG-IUS na kostní denzitu.

Nejen pro dosud netěhotné ženy je určeno menší LNG-IUS Jaydess s obsahem 13,5 mg levonorgestrelu na tři roky či LNG-IUS Kyleena s obsahem 19,5 mg LNG na pět let.

Spermicidy

Lokální (chemická) kontracepce je založena na principu imobilizace spermií v ejakulátu, který vychází z jiného složení buněčné stěny spermií oproti buňkám poševní sliznice. Po léta byl dostupný pouze nonoxinol-9, který byl spojen s vysokým Pearl indexem 3–21 a rizikem poškození poševní sliznice.

Benzalkoniumchlorid má srovnatelnou antikoncepční účinnost s perorální kombinovanou kontracepcí. Spermicidní aktivita benzalkonia je rovněž spojena se schopností narušovat buněčnou stěnu mikroorganismů. Benzalkonium je účinné vůči gram-pozitivním kokům (*Streptococcus*, *Staphylococcus*), gramnegativním tyčkám (*E. coli*, *Enterobacter*) i některým gram-pozitivním tyčkám (*Corynebacterium*). Zasahuje významné patogeny přenášené pohlavním stykem (*Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*). V koncentraci od 0,1 % ničí herpes simplex virus 2 a cytomegalovirus. *In vitro* byl prokázán i účinek na HIV. Nekonstantní je vliv na kvasinky. Není účinný proti *Lactobacillus*, a nenarušuje tedy přirozenou poševní flóru.

Benzalkoniumchlorid má 4× vyšší spermicidní schopnost a je účinnější v antiinfekční aktivitě (5× vyšší účinnost proti *Neisseria gonorrhoeae*, 20× vyšší účinnost proti *Chlamydia trachomatis*) než nonoxinol. Ve dvou šestiměsíčních prospektivních studiích se 199 ženami bylo prokázáno snížení přenosu sexuálně přenosných chorob o 42 %.

Působí výhradně lokálně, nepřestupuje do krve ani do mateřského mléka.

Pharmatex® obsahuje 1,2 % benzalkoniumchloridu. V různých aplikačních formách (krém, pesar, tampon) s různým trváním účinnosti (10 hodin, 4 hodiny, 24 hodin) představuje zajímavou variantu vysoce účinného kontraceptiva s výrazným antiinfekčním potenciálem.

Nezpůsobuje léze sliznice poševní a má současně vysokou lubrikační účinnost. Pharmatex lze užívat současně s kondomem, aniž se tyto metody vzájemně ovlivňují.

Pro udávanou vysokou účinnost Pharmatexu (Pearl index 0,68–2,6) je nezbytné dodržovat základní pravidla užívání.

Bariérová antikoncepce

Nejjednodušší a nejsnáze použitelnou pomůckou je *kondom* neboli prezervativ. Nesmí přijít do styku s mastnými krémy, které narušují jeho strukturu a zvyšují propustnost. Pearlův index je udáván kolem 14.

Nově se na trhu objevuje i ženská forma prezervativu, tzv. *femidom*.

Pro ženy s nepřilíhčím častým pohlavním stykem se za vhodnou metodu považuje též *vaginální pesar*, který si ženy zavádějí před stykem do horizontální polohy mezi zadní stěnu poševní a symfýzu. Je možno jej v pochvě ponechat 72, resp. 24 hodin. Udávaný Pearl index pro pesar je 1–20. Nevýhodou pesaru je vysoká míra selhání, závislost účinnosti na správném zavedení, výtok a pocit tlaku. Kontraindikací užití jsou vaginální a urogenitální záněty, anatomické abnormality pochvy, stavy po vaginálních operacích a alergie na pryž.

KYSELINA ACETYSALICYLOVÁ A PARACETAMOL

Léková příloha → str. 539–604

Tyto dvě látky ukazují modelově dva odlišné, ale komplementární mechanismy inhibice cyklooxygenázy. Paracetamol není inhibitorem cyklooxygenázy v pravém slova smyslu. Avšak detailní pochopení funkce cyklooxygenázy odhalilo, že i účinek paracetamolu je založen na její inhibici, jen místo zásahu je odlišné. Cyklooxygenáza, klíčový enzym konverze arachidonové kyseliny na prostaglandiny, má dvojí funkci, a tedy i dvě aktivní místa – blíže membrány je hydrofobní kanál, v němž probíhá cyklooxygenázová reakce (COX), vzdálenější je místo s aktivitou peroxidázy (POX – její inhibice vysvětluje účinek paracetamolu, který má indikaci jen jako antipyretikum a analgetikum).

Ilustrace A Nesteroidní analgetika blokují vstup arachidonové kyseliny do hydrofobního kanálu, přičemž kyselina acetylsalicylová **+1** inhibuje COX ireverzibilně kovalentní vazbou acetylu, u ostatních NSA **+2** je inhibice reverzibilní (jako příklad je uveden ibuprofen). COX-2 se s COX-1 shoduje v sekvenci aminokyselin z 80 %, hydrofobní kanál však u COX-2 **+3** obsahuje hydrofilní postranní rozšíření (side pocket), které umožňuje vstup látek s objemnou hydrofilní skupinou (podstata selektivity **coxibů**). Paracetamol není běžně řazen mezi NSA, jak pro minimální antiflogistický účinek, tak pro neschopnost blokovat hydrofobní kanál cyklooxygenázy. Paracetamol totiž blokuje peroxidázou aktivitu, která je s cyklooxygenázovou spojená. **+4** Pochopení detailního mechanismu účinku tedy paracetamol látkám ze skupiny NSA přiblížilo. **B** Jak bylo uvedeno výše, enzym označovaný zjednodušeně **cyklooxygenáza** má ve skutečnosti dvě samostatné enzymové aktivity – cyklooxygenázovou a peroxidázovou (systematický název **prostaglandin H syntáza**: PGHS = COX + POX). Klíčovým místem cyklooxygenázového aktivního místa je reaktivní tyrozylový radikál 385 **+5** obrácený do hydrofobního kanálu. AA po vstupu do aktivního místa odevzdá tomuto tyrozylu atom vodíku z uhlíku 13, **+6** čímž nastartuje sérii přesunů elektronů z okolních atomů, které umožní vstup dvou molekul kyslíku (cyklo-oxygenáza) a následnou cyklizaci na prostaglandin PGG2 **+7** s reaktivním peroxidem na 15. uhlíku. Tento peroxid je pak přeměněn na PGH2 **+8** odebráním kyslíku peroxidázou.

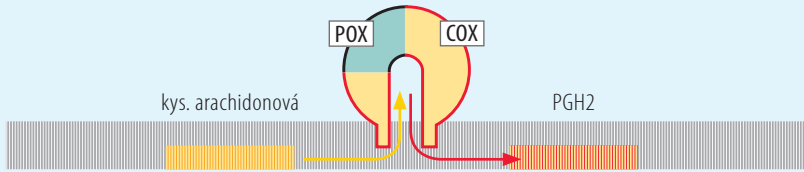
AA – arachidonová kyselina; COX – cyklooxygenáza; ER – endoplasmatické retikulum; NSA – nesteroidní antirevmatika; PG – prostaglandin; PGHS – prostaglandin H syntáza; Tyr – tyrosin; POX – peroxidáza

Zatímco **cyklooxygenáza 1 (COX-1)** je enzym s převážně homeostatickým a protektivním významem (prokrvní tkáň, ochrana žaludeční sliznice aj.), hlavní podíl na rozvoji zánětu má indukovatelná **cyklooxygenáza 2**. Selektivní inhibitory COX-2 (coxiby, tedy „COX-iby“) byly očekávány s nadějí na oddělení žádoucích a nežádoucích účinků, zejm. v oblasti GIT. Po uvedení na trh se však potvrdily obavy, že coxiby budou zvyšovat riziko trombotických příhod, neboť zatímco coxiby tlumí tvorbu prostacyklinu (PGI₂) cyklooxygenázou 2, nemají žádný vliv na produkci tromboxanu (TXA₂) tvořeného prakticky výhradně izoenzymem COX-1. **Cyklooxygenáza 3** jako třetí izoenzym je kódována stejným genem jako COX-1 (jde o sestřihovou variantu), u pokusných zvířat vykazuje větší citlivost k paracetamolu, u člověka je však její význam sporný, obecně se pochybuje, že přepisem vzniká funkční protein.

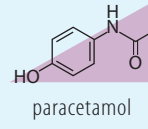
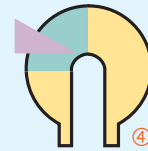
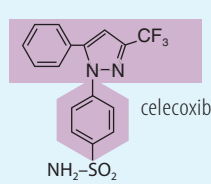
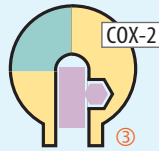
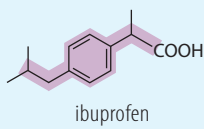
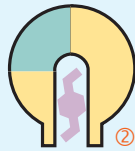
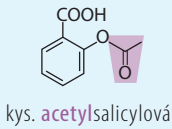
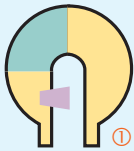
Terminologie: synonymem pro paracetamol je **acetaminofen** – oba termíny jsou odvozeny od chemického názvu látky **N-acetyl-para-aminofenol**: první v přesmyčce (**par-acet-amol**), druhý název jen vypouští předponu „para-“ a koncovky „-yl“ a „-ol“ (**acet-aminofen**).

Pojem **tyrozylový radikál** označuje aminokyselinu tyrosin, která ztratila atom vodíku a díky přítomnosti nepárového elektronu na kyslíku je velmi reaktivní. Radikál Tyr 385 je klíčový pro destabilizaci AA, která spouští řetěz reakcí směřujících k prostaglandinu. Paracetamol inhibicí POX nejen zpomalí rozpad peroxidu na 15. uhlíku AA, ale především zablokuje přenos elektronu mezi COX a POX, kterým se obnovuje reaktivita Tyr 385.

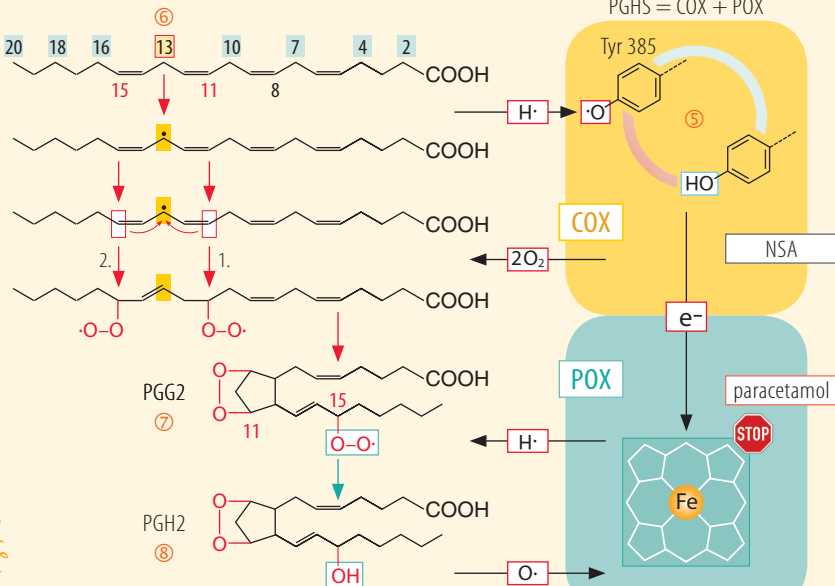
Detailní pohled na cyklooxygenázu



A



Paracetamol



B

© Van Hagen, MD