

Název studijního předmětu	Základní farmakologie
Téma	
Název kapitoly	Farmakoterapie bolesti
Autor - autoři	Mgr. Pavlína Štrbová, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Vlastní opora:

1. Motivační úvod ke kapitole

Brainstorming

Hlavní téma: bolest a její léčba (vše, co si pod tím studenti představí)

2. Studijní cíle, vztahující se k obsahu kapitoly

- Objasnit problematiku rozdělení analgetik
- Objasnit problematiku nežádoucích účinků analgetik
- Objasnit problematiku léčby bolesti u dětí
- Objasnit problematiku léčby bolesti u starších pacientů

3. Vlastní obsah kapitoly – text, možno doplnit odkazem na externí zdroje - video, foto, tabulky, animace, schémata, prezentace

ANALGETIKA

Dělení:

A. **Opioidní analgetika (anodyna)** - agonisté opioidních receptorů v CNS

- Silná (Morfin)
- Slabá (Codein)

Nežádoucí účinky opioidních analgetik - nauzea, zvracení, ospalost, zmatenost, obstipace, retence moči, útlum dechového centra, závislost

B. **Neopoidní analgetika (nesteroidní antiflogistika, antipyretika)**

a) **Nesteroidní antiflogistika**

- inhibitory *cox* (=cyklooxygenáza) v periférii i CNS
- protizánětlivé, antipyretické, analgetické účinky
- nejpoužívanější farmaka

Příklad: Voltaren, Ibuprofen, Indometacin, Diclofenac, Acylpyrin

Nežádoucí účinky nesteroidních antiflogistik:

- **GIT**- snížené prokrvení žaludeční sliznice, snížená tvorba hlenu, zvýšená tvorba HCl, což má za následek poškození žaludeční sliznice a vznik gastroduodenálních vředů
- **Ledviny**- retence Na a vody, renální selhání, akutní zhoršení renálních funkcí, tvorba demů, nefropatie
- **Bronchy**- bronchokonstrikce, alergie, astmatický záchvat
- **Trombocyty**- narušení agregace destiček, což má za následek zvýšenou krvácivost

Kyselina acetylsalicylová a její deriváty

- nejstarší nesteroidní antiflogistikum
- v dnešní době stále hojně používána

Hlavní účinky: analgetický, antiflogistický, antiedematózní, antipyretický (centrální účinek) a antitrombotický (blokáce agregace trombocytů)

Př. Acylpyrin, Aspirin, Anopyrin

Kontraindikace u dětí do 2 let - riziko Reyova syndromu

b) Analgetika-antipyretika

- účinky podobné jako NSAID
- základní rozdíl v protizánětlivém účinku (zde chybí nebo je dosažen při vyšších dávkách)
- tlumí bolest a horečku

Př. Paracetamol

- vhodný i pro děti
- nejhojněji užívaný derivát anilinu a celé skupiny analgetik-antipyretik
- při předávkování hrozí poškození jater
- specifické antidotum - ACC= acetylcystein
- srovnatelné s kys. acetylsalicyl. bez NÚ na GIT a krvácivost

C. Adjuvantní látky

- skupina léčiv primárně určených pro jinou indikaci, než-li pro léčbu bolesti
- pro svůj analgetický efekt se užívají samostatně nebo jako doplněk základní analgetické terapie

Př. antidepresiva
anxiolytika
kortikoidy

Ošetřovatelské diagnózy

- Akutní bolest související s konkrétním onemocněním, tělesnou kondicí a jiné patologické projevy vedoucí k různým typům a úrovním bolesti
- Chronická bolest související s konkrétním onemocněním, tělesnou kondicí nebo syndrom způsobující bolest

- Zácpa související s tlumivými účinky CNS na GIT (z důvodu užívání ovoidních analgetik)
- Deficitní znalost související s nedostatečnou obeznámeností s užíváním opioidů a jejich nežádoucími účinky
- Zhoršená výměna plynů související s opioidy indukovanými účinky na CNS a útlum dýchání
- Riziko infekce močových cest souvisejících s nežádoucími účinky na vylučovací systém a následná močová stáze
- Riziko poranění související se snížením smyslového vnímání nebo úrovně vědomí z důvodu užívání opioidních nebo neopioindních analgetik
- Riziko poranění z důvodu předávkování, závažných nežádoucích účinků nebo lékových interakcí spojených s různými druhy analgetik

Nefarmakologické postupy pro odstranění nebo zmírnění bolesti

- Akupunktura
- Akupresura
- Jóga
- Transkutánní elektrická nervová stimulace
- Behaviorální terapie
- Působení tepla a chladu
- Hypnóza
- Masáže
- Meditace
- Rozptýlení
- Terapie hudbou
- Terapie se zvířaty
- Relaxace
- Terapeutická koupel
- Terapeutická komunikace
- Biofeedback – biologická zpětná vazba
- Chirurgie

Důležité je ověřit, zda pacient zná správné dávkování a frekvenci podávání analgetik-antipyretik a také zda zná jejich nežádoucí účinky. Pacienti by měli vědět, v jakém případě se obrátit na lékařskou pomoc při horečce a měli by vědět které další léky a látky je možné užívat během analgetické-antipyretické léčby.

Podávání opioidních analgetik dětem

- posouzení stavu dětského pacienta je náročné a je nutné pečlivě sledovat jakékoliv projevy chování, které by mohly být projevem bolesti, jako jsou svalová ztuhlost, neklid, křik či omezení pohybu
- je obtížné určit adekvátnost léčby bolesti u pediatrických pacientů z důvodu jejich neschopnosti se vyjádřit; častým důvodem, proč nejsou děti schopny nebo ochotny

verbalizovat svou bolest je jejich strach z vlastní léčby (injekční podání); v takových případech je nutné zvážit alternativní cesty podání

- analgetika by měla být podána dříve, než se bolest dostane do fáze silné bolesti, měla by být použita léková forma per os, pokud je to možné
- pro kalkulaci dávky jsou důležité parametry pacienta: věk, tělesná hmotnost, tělesná výška
- v případě výskytu příznaků CNS: nevolnost, závratě, ospalost, halucinace, poruchy vědomí nebo pomalé reakce pupil, musí být ihned nahlášeny lékaři a nesmí být podávána terapie až do rozhodnutí lékaře
- sestra monitoruje a zaznamenává vitální funkce před, během a po podání opioidních analgetik, podání opioidních analgetik dětem je zamítnuto v případě, že je dechová frekvence nižší než 12 dechů/min nebo je nějak porušen stav vědomí dítěte
- u pediatrických pacientů jsou opioidy podávány v menších dávkách a jsou úzce a pravidelně monitorovány; podávání perorálních léčiv společně s jídlem může zmírnit gastrointestinální obtíže u dětí
- pokud jsou u dětí aplikovány analgetika ve formě čípků, je třeba dbát opatrnosti, aby nedošlo k podání dávky stejně velké jako pro dospělého člověka
- v případě aplikace látky subkutánně, intramuskulárně nebo intravenózně je vhodné u dětí zajistit tzv. traumatické podání; pro traumatické podání je možné použít anestetický krém, který je nutné podat 1 a 2,5 hodiny před aplikací injekce
- pro rozptýlení starších dětí (starší batolata, předškolní děti) je možné využít kreativní obrázky

Podávání opioidních analgetik starším lidem

- sestra by měla zaznamenat do dokumentace tělesnou hmotnost a výšku pacienta před zahájením léčby opioidními analgetiky; pacienti by měli být sledováni pro případné změny vitálních funkcí, stav vědomí, dechovou činnost a případné snížení funkcí centrálního nervového systému; v případě výskytu těchto poruch je nutné provést záznam do dokumentace
- mnoho nemocnic a institucí ústavní péče zaujímá dnes velmi stoický postoj k bolesti; u mnoha starších pacientů se mohou choroby projevovat poněkud odlišně než u populace středního věku, stejně tak i bolest; mnohdy mají starší pacienti problémy s popisem bolesti a s tím jak se celkově cítí; každý pacient – bez ohledu na věk – má právo na důkladné zhodnocení bolesti a na její dostatečnou a vhodnou léčbu; hlavní překážkou při hodnocení bolesti jsou různé kognitivní poruchy nebo demence
- sestra by měla mít na paměti, že ne vždy pacient sdělí, že je něco bolí, mnohdy právě starší pacienti nechtějí být tzv. na obtíž a o svých problémech nemluví
- u starších pacientů je obecně indikováno podávání nižších dávek opioidních analgetik a to z důvodu zvýšené citlivosti CNS a snížení renálních a hepatických funkcí; také výskyt neočekávaných a nežádoucích reakcí na podaná léčiva je u této skupiny pacientů daleko vyšší než u mladší populace
- je třeba dbát velké opatrnosti také u starších mužů, u nichž se objevuje hyperplazie prostaty nebo obstrukční choroby močového systému, které mají za následek retenci

moči; opioidní analgetika mohou průtok moči vylučovacím systémem ještě více snížit a tím může docházet k vyššímu výskytu nežádoucích reakcí nebo jiných komplikací; je na místě provést úpravu dávkování u těchto pacientů

- velkým problémem je polyfarmacie, která je u starších pacientů velmi častá; sestra by měla mít k dispozici kompletní seznam všech současně užívaných léčiv a mělo by být posouzeno riziko lékových interakcí nebo možné duplicity léčiv
- u starších pacientů je nutné častěji provádět hodnocení bolesti; zejména je důležité věnovat pozornost stavu vědomí, pozornosti a kognitivních funkcí; je nutné zajistit, aby bylo prostředí v okolí pacienta dostatečně bezpečné
- snížení cirkulace krve má za následek změnu v absorpci intramuskulárních a intravenózních lékových forem, všeobecně dochází k pomalejší absorpci parenterálních forem opioidů; je preferováno perorální podání pro analgesii
- u starších pacientů užívajících opioidní analgetika je vyšší riziko hypotenze a deprese respiračního systému, proto je velmi důležité monitorování celkového stavu pacientů

Poučení pacientů:

- opioidy by neměly být užívány s alkoholem nebo jinými látkami, které tlumí CNS
- holistický přístup k léčbě bolesti by měl probíhat za použití následujících doplňujících postupů: biofeedback, relaxace, hluboké dýchání, terapie se zvířaty, muzikoterapie, masáže, aplikace tepla a chladu nebo užití rostlinných produktů
- závratě, potíže s dýcháním, nízký krevní tlak, nadměrná spavost, zmatenost, ztráta paměti by měli být oznámeny všeobecné sestře, lékaři nebo jiným pracovníkům poskytujících zdravotní péči
- opioidy mohou vést ke vzniku zácpy, proto je nutné dodržovat dostatečný pitný režim (3l/den), dostatek vlákniny a tělesného pohybu ve vhodné míře vzhledem k věku i zdravotnímu stavu
- v případě výskytu nauzey a zvracení, by měl být tento stav nahlášen zdravotnímu personálu a mohou být případně potřeby předepsány antiemetika
- vyhnout se činnostem, které vyžadují zvýšenou pozornost a bdělost
- důležité je informovat pacienta o možném vzniku závislosti na opioidních analgetikách
- v případě, že je problematické zvládnout bolest za použití monoterapie, je mnohdy zapotřebí podávat kombinaci léčiv; jiná léčiva, která mohou být zároveň podávána, zahrnují anxiolytika, sedativa, hypnotika a antikonvulziva.
- u onkologických pacientů nebo u pacientů se speciálními potřebami lékař kontroluje průběh bolesti a může upravit dávkování analgetik a zvažuje užití dalších možností terapie; příkladem je: užití transdermálních náplastí, bukalních tablet a kontinuální infuzní podávání analgetik; je velmi důležité uvědomit se, že v případě podávání morfinu nebo přípravků podobných morfinu se zvyšuje také riziko vzniku závislosti; existují ovšem situace, kdy zájem o kvalitu života a léčbu bolesti převyšuje strach ze vzniku závislosti

4. Shrnutí kapitoly

Léčiva selektivně tlumící bolest bez ovlivnění percepce jiných podnětů nazýváme analgetika. K nejúčinnějším analgetikům patří analgetika opioidní, která jsou schopna potlačit somatickou i viscerální bolest a dokážou utlumit emotivní náboj a psychickou složku bolesti. Jedním z nepříjemných průvodních jevů bývá ovlivnění vědomí ve smyslu sedace až hypnotických účinků, útlum dechového centra a vznik obstipace. U opioidních analgetik je také možné riziko vzniku závislosti. Z důvodu rizika vzniku závislosti jsou proto léky první volby spíše látky ze skupiny nesteroidních antiflogistik. Jejich účinek není ovšem tak silný, ale kromě účinku analgetického působí tyto látky také protizánětlivě a antipyreticky. Opioidní analgetika oproti ostatním analgetikům tlumí bolest centrálně.

5. Evaluační a autoevaluační a aktivizační prvky dle charakteru obsahu kapitoly - krátké úkoly, - dlouhé úkoly, otázky k zamyšlení

- Uveďte základní rozdělení analgetik.
- Uveďte nežádoucí účinky nesteroidních antiflogistik.
- Popište specifika léčby bolesti opioidními analgetiky u dětí.
- Popište specifika léčby bolesti opioidními analgetiky u starších pacientů.
- Uveďte nefarmakologické způsoby léčby bolesti.
- Uveďte alespoň 4 ošetrovatelské diagnózy související s bolestí.

6. Pojmy k zapamatování

Opioidní analgetika; Neopoidní analgetika

Adjuvantní látky

7. Literatura

- MARTÍNKOVÁ a kol. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. 2. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-4157-4
- ŠVIHOVEC, J. et al. Farmakologie. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8
- McCUISTION, L. E., VULJOIN-DiMAGGIO, K., WINTON, M. B., YEAGER, J. J. *Pharmacology: A Patient-Centered Nursing Process Approach, 9th Edition.* 2017 by Elsevier Inc. ISBN 978-03-233-9916-6

Název studijního předmětu	Základní farmakologie
Téma	
Název kapitoly	Antitrombotika, antikoagulancia
Autor - autoři	Mgr. Pavlína Štrbová, doc.MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

1. Motivační úvod ke kapitole

Brainstorming

Hlavní téma: léky ovlivňující krevní srážlivost

2. Studijní cíle, vztahující se k obsahu kapitoly

- Popsat mechanismus účinku antitrombotik.
- Objasnit problematiku léčby tromboembolické nemoci.
- Objasnit základní rozdělení antotrombotik.

3. Vlastní obsah kapitoly – text, možno doplnit odkazem na externí zdroje - video, foto, tabulky, animace, schémata, prezentace

Antitrombotika, antikoagulancia

Antitrombotika

- Antitrombotika jsou látky snižující srážlivost krve

Řadíme mezi ně:

- **Antikoagulancia**
- **Protidestičkové látky**
- **Fibrinolytika (trombolytika)**
- k prevenci a léčbě venózního trombu se používají **antikoagulancia**
- k prevenci a léčbě arteriálního trombu se používají **protidestičkové látky** a **fibrinolytika** (trombolytika)

Antikoagulancia

- blokují koagulační faktory
- používají se především k profylaxi žilní a nitrosrdeční trombózy a následné embolie
- používají se *in vivo* (pacient) a také *in vitro* (laboratoř)

Podle mechanismu účinku lze antikoagulancia rozdělit na:

- ❖ **Přímá** – inaktivují samotné koagulační faktory přítomné v plazmě
- ❖ **Nepřímá** – ovlivňují koagulační faktory snížením jejich tvorby v játrech

Antikoagulancia - přímá

- Blokují především *trombin* a/nebo faktor **Xa**

Lze je rozdělit na:

- ❖ **Přímé inhibitory trombinu / faktoru Xa** – *heparin a jeho deriváty*
- ❖ **Nepřímé inhibitory trombinu / faktoru Xa** – *gatrany, hirudiny, xabany*

Antikoagulancia - přímá

- ❖ Nefrakcionovaný heparin
- ❖ Nízkomolekulární hepariny
- ❖ Pentasacharidy – dražší, nemají antidotum

-heparin je směs kyselých mukopolysacharidů, které se běžně vyskytují v organismu

Nefrakcionovaný heparin

- Neprochází placentou – vhodné použití v těhotenství
- Má specifické antidotum – *protamin sulfát*
- Špatné vstřebávání
- Podávání *i.v.*, při *s.c.* aplikace nástup účinku po 2 hodinách
- Potřebná pravidelná kontrola **APTT**

NÚ: krvácení, trombocytopenie, osteoporóza (dlouhodobá léčba)

Nízkomolekulární hepariny

- Působí podobně jako nefrakcionovaný heparin, jsou bezpečnější
- lepší antikoagulační účinek, méně NÚL, lepší farmakokinetika
- Lépe se vstřebávají – aplikace *s.c.* (nejčastěji oblast břicha)
- Delší účinek
- Není třeba kontrolovat **APTT**
- Antidotum – *protamin sulfát*

- Nesmí se aplikovat *i.m.* (těžké krvácení do svalu)

NÚ: krvácení, trombocytopenie (méně než u nefrac.hep.)

Př. *nadroparin* (Fraxiparine), *enoxaparin* (Clexane)

Hirudiny

- Hirudin je přírodní antikoagulační peptid produkovaný pijavicemi (*Hirudo medicinalis*)

Gatransy

- Rychlý nástup účinku, dlouhodobé působení
- Aplikace per os

Př. *dabigatran* (Pradaxa)

Xabany

- Aplikace per os

Př. rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis)

Antikoagulancia – nepřímá

Warfarin

- Komepetitivní antagonist **vit. K** (blokuje vit. K)
- Účinnost léčby může být ovlivněna množstvím vitamínu K v potravě nebo jeho vstřebáváním
- Existuje také celá řada lékových interakcí (amiodaron, klopidogrel, NSAf, fluvastatin,..)
- Potřeba kontroly **INR**
- Možné podávat během kojení

Kontraindikace: krvácení, gravidita (prostupuje přes placentu)

NÚ: krvácení (intrakraniální, krvácení do GIT, hematurie, epistaxe, hematomy)

Protidestičkové látky

- Brání vzniku trombu inhibicí funkcí destiček (antiagregační účinek)
- Patří sem *kyselina acetylsalicylová* a *ostatní protidestičkové látky* (klopidogrel, tiklopidin, ...)

NÚ: krvácení

Fibrinolytika

- Léčiva používaná k rozpuštění již vytvořených trombů (fibrinolýza)
- Aplikace i.v. nebo i.a. k obnovení průtoku krve koronárními arteriemi
- Účinek musí být navozen co nejdříve po ucpání cévy trombem

Indikace:

- Akutní infarkt myokardu (během 12 hodin od prvních příznaků)
- Akutní trombotická cévní mozková příhoda (během 3 hodin od prvních příznaků)
- Trombotizované shunty a kanyly
- Akutní arteriální trombembolismus

NÚ: krvácení

Fibrinolytika

❖ **Streptokináza**

- Může vyvolávat alergickou reakci
- Protein získaný z kultury streptokoků

❖ **Urokináza**

- Působí lýzu fibrinu i fibrinogenu
- Polypeptid získaný z lidských fetálních ledvinných buněk

❖ **Tkáňový aktivátor plazminogenu**

- *altepláza*
- Podává se i.v. infuzí

4. Shrnutí kapitoly

Neadekvátní aktivací hemostázy je vyvolána patologická tvorba krevních sraženin (trombů). K prevenci a léčbě venózního trombu se používají látky zvané antikoagulantia a pro léčbu a prevenci arteriálního trombu pak prostidestičkové látky a fibrinolytika. Tromboembolické příhody patří k nejčastějším příčinám morbidity a mortality ve světě. Jejich výskyt činí v současnosti 6,5 milionu případů ročně. Po řadu let byly naše terapeutické možnosti omezeny na parenterálně podávané hepariny, antagonisty vitamínu K (warfarin) a jiné, méně účinné léky. V poslední dekádě byla do klinické praxe postupně zaváděna nová antitrombotika. Jejich mechanismus působení je nicméně rozdílný. Jde především o přímé inhibitory trombinu (dabigatran) a inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban a jiné). Ve srovnání s warfarinem jsou tyto jmenované léky výhodnější zvláště v prevenci a léčbě cévních mozkových příhod provázejících fibrilaci síní.

5. Evaluační a autoevaluační a aktivizační prvky dle charakteru obsahu kapitoly - krátké úkoly, - dlouhé úkoly, otázky k zamyšlení

- Vyjmenujte základní rozdělení antitrombotik.
- Která léková skupina se užívá k léčbě venózního trombu a která k léčbě arteriálního trombu?
- Uveďte zástupce ze skupiny fibrinolytik.
- Jaké jsou kontraindikace podávání Warfarinu?
- Vyjmenujte možné nežádoucí účinky heparinu a jeho derivátů.
- Jaké existuje antidotum pro heparin?

6. Pojmy k zapamatování

INR – vyšetření krevní srážlivosti prováděné při podávání Warfarinu

APTT – vyšetření krevní srážlivosti, prováděné při podávání nefracionovaného heparinu

Antidotum – látka schopná vyblokovat působení určité látky, antidotum pro heparin je protamin sulfát

7. Literatura

- MARTÍNKOVÁ a kol. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. 2. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-4157-4
- ŠVIHOVEC, J. et al. Farmakologie. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8
- McCUISTION, L. E., VULJOIN-DiMAGGIO, K., WINTON, M. B., YEAGER, J. J. *Pharmacology: A Patient-Centered Nursing Process Approach, 9th Edition*. 2017 by Elsevier Inc. ISBN 978-03-233-9916-6
- URBÁNEK, K. *Klinická farmakologie přímých perorálních antikoagulancií*. Acta medicae 2016, 10: 24 – 30.
- NOVOTNÝ, J., MICHALCOVÁ, J., PENKA, M., Antikoagulační léčba 2018. Interv Akut Kardiol 2018; 17(2): 113-122

Název studijního předmětu	Základní farmakologie
Téma	
Název kapitoly	Hormonální antikoncepce
Autor - autoři	Mgr. Pavlína Štrbová, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Vlastní opora:**1. Motivační úvod ke kapitole**

Brainstorming

Hlavní téma: hormonální antikoncepce (vše, co si pod tím studenti představí)

2. Studijní cíle, vztahující se k obsahu kapitoly

- Objasnit základní rozdělení hormonální antikoncepce.
- Objasnit problematiku nežádoucích účinků hormonální antikoncepce.
- Vysvětlit mechanismus účinků hormonální antikoncepce.

3. Vlastní obsah kapitoly – text, možno doplnit odkazem na externí zdroje - video, foto, tabulky, animace, schémata, prezentace

Hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce (HAK) je jednou ze základních metod plánovaného rodičovství. V současnosti užívá v České republice hormonální antikoncepci přibližně 40 % žen ve fertilním věku. Hormonální antikoncepce je z hlediska rizika možného selhání metoda velmi spolehlivá. Spolehlivost antikoncepčních metod je vyjadřována tzv. Pearlovým indexem, který udává počet gravidit na 100 uživatelék dané kontracepční metody v průběhu jednoho roku. Pearlův index hormonální antikoncepce se pohybuje od 0,3 do 0,9, v závislosti na typu hormonální antikoncepce.

HAK je možné rozdělit podle několika hledisek. Podle složení jednotlivých přípravků dělíme HAK na kombinovanou hormonální antikoncepci (*COC - combined oral contraception*) a gestagenní antikoncepci. Podle hladin hormonů v různých fázích cyklu je HAK dělena na přípravky monofázické, bifázické, trifázické a kombifázické. Podle aplikační formy na perorální a depotní (injekční, transdermální, podkožní implantáty, vaginální kroužek, nitroděložní tělísko s levonorgestrem) přípravky. Podle velikosti dávky estrogenní složky dělíme HAK na přípravky s vysokou dávkou (nad 40 µg ethinylestradiolu), s nízkou dávkou (30-37,5 µg) a s velmi nízkou dávkou (15-20 µg ethinylestradiolu - přípravky s obsahem 15 µg ethinylestradiolu jsou někdy označovány za přípravky s extrémně nízkou dávkou).

Mechanismus účinku kombinované i gestagenní kontracepce je inhibice ovulace supresí hypotalamických releasing faktorů s následnou inhibicí gonadotropinů (tzv. negativní zpětná vazba). Estrogenní složka přípravku zajišťuje zejména pravidelnost cyklu a progestin pak zajišťuje vlastní kontracepční účinnost. Dalším mechanismem účinku kontracepce jsou změny v charakteru cervikálního hlenu (zvýšení jeho viskozity znemožňuje prostupnost pro spermie), změny v endometriu (atrofizace znesnadňující nidaci oplodněného vajíčka) a tubární změny.

A. Kombinovaná hormonální antikoncepce

Kombinovaná hormonální kontracepce je klinicky využívána nejen v prevenci početí, ale také v léčbě poruch menstruačního cyklu, dysmenorhey a endometriózy. V některých případech může být využívána také před zahájením stimulační léčby v rámci in vitro fertilizace (IVF). Některá kontraceptiva jsou využívána také při léčbě pacientek s hyperandrogenním stavem (hirsutismus, akné, syndrom polycystických ovarií). Kombinovaná kontracepce má také příznivý vliv na snížení rizika výskytu karcinomu ovarií, endometria, funkčních ovariálních cyst, adenomatozních polypů a prekanceróz tlustého střeva. Kombinovaná kontracepce je vyráběna jak v perorální lékové formě, tak i ve formě depotních přípravků (vaginální kroužek, transdermální náplast).

a) Perorální kombinovaná antikoncepce

Perorální kontracepce je dostupná na trhu ve formě monofázických, bifázických, trifázických a kombifázických přípravků. Obvyklý způsob užívání tohoto typu kombinované antikoncepce je cyklický. Zpravidla se jedná o preparáty s 21 tabletami, které jsou pravidelně užívány každý den ve stejnou hodinu, poté následuje sedmidenní pauza bez užívání tablet, kdy se dostaví pseudomenstruační krvácení ze spádu hormonálních hladin. K dispozici jsou ovšem také preparáty s 28 tabletami, přičemž 24 tablet obsahuje účinné látky a 4 tablety tvoří placebo nebo 21 tablet s účinnými látkami a 7 placebo tablet.

Přípravky s vysokým obsahem hormonů jsou indikovány pouze u žen, u kterých přípravky s nižší dávkou hormonů vyvolávají krvácení z průniku nebo u žen, které trvale užívají léky k indukci jaterních enzymů.

Přípravky s nízkou dávkou jsou indikovány u žen, u nichž přípravky s velmi nízkou dávkou vyvolávají krvácení z průniku nebo špinění nepravidelného charakteru.

- **Monofázické přípravky** - obsahují ve všech tabletách stejné množství obou hormonů (ethinylestradiol a progestin).
Přípravky: Harmonet, Lindynette, Diane 35, Jeanine, Cilest, Chloe, Gravistat a další
- **Bifázické přípravky** - v obou fázích obsahují stejné množství ethinylestradiolu, ovšem v druhé fázi obsahují vyšší dávky progestinu než ve fázi první.
Přípravky: Gracial
- **Trifázické přípravky** - dávky progestinu se každých 7 dní postupně zvyšují, dávka ethinylestradiolu zůstává po celou dobu zpravidla stejná.
Přípravky: Tri-Regol, Tri-Novum, Milligest, Triquilar, Pramino a další

- **Kombifázické přípravky** - ve druhé fázi se snižuje dávka ethinylestradiolu a současně se zvyšuje dávka progestinu. Vhodný u žen, kde ostatní přípravky vyvolávají nepravidelné krvácení či špinění.
Přípravky: Dienogest

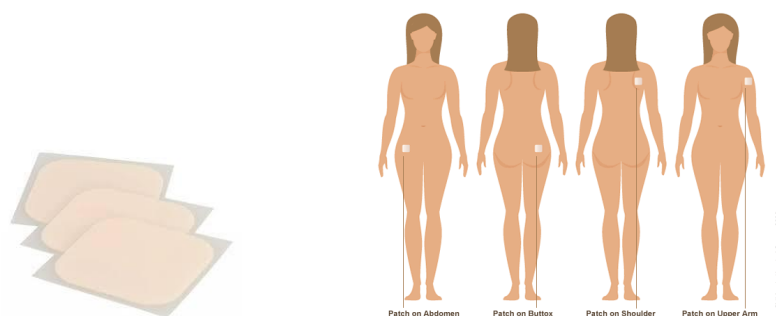
b) Depotní kombinovaná antikoncepce

Zlepšování compliance v oblasti užívání hormonální antikoncepce vedlo k vývoji nových preparátů, u nichž odpadá každodenní užívání. Stejně tak dochází ke snížení výskytu gastrointestinálních obtíží spojených s užíváním perorálních tablet a odpadá také výskyt first-pass efektu v játrech. Mezi depotní hormonální přípravky řadíme vaginální kroužek a transdermální náplasti.

- **Vaginální kroužek** (NuvaRing) obsahuje 15 μg ethinylestradiolu a 120 μg etonogestrelu. Zavádí se do pochvy na dobu tří týdnů. Poté je z pochvy odstraněn na 7 dní, kdy se objeví pseudomenstruační krvácení. Po uplynutí 7denní pauzy se opět zavede nový kroužek do pochvy. Pro zavedení NuvaRingu není třeba asistence gynekologa, zavedení je snadné a klientka jej zvládne sama bez obtíží. Ke spontánnímu vypuzení kroužku dochází přibližně ve 2,6 % případů, což často může být příčinou odmítnutí této lékové formy ze strany uživatelék.



- **Transdermální náplast** (Evra) obsahuje 20 μg ethinylestradiolu a 150 μg norelgestrominu. Aplikuje se na kůži 1x týdně a je ponechána po dobu celého týdne. Takto se opakovaně aplikuje náplast po dobu tří týdnů. Poslední 4. Týden se náplast neaplikuje a dochází k pseudomenstruačnímu krvácení ze spádu hladin hormonů. Náplasti mají vysokou přilnavost i v náročnějších podmínkách (vlhko, horko, fyzická zátěž). Kontracetční náplast se aplikuje na suchou, čistou, neochlupenou a neporušenou kůži v oblasti hýždí, břicha, horní zevní části paže nebo horní části trupu, tedy místa, kde nedochází ke tření s těsnými oděvy.



Nežádoucí účinky kombinované hormonální antikoncepce

Nežádoucí účinky (NÚ) kombinované hormonální antikoncepce můžeme rozdělit na méně závažné, středně závažné a vážné. Mezi méně závažné NÚ řadíme zejména napětí v prsou, snížení libida, špinění, psychická labilita až depresivní změny nálad a možná nárůst tělesné hmotnosti. Mezi středně závažné NÚ řadíme vaskulárně podmíněné bolesti hlavy (migrény), benigní nitrolební hypertenze, cholelithiáza, cholestáza a benigní tumory jater (adenomy). Jako závažné NÚ označujeme riziko tromboembolické nemoci (TEN) a s tím také související riziko vzniku infarktu myokardu či cévní mozkové příhody a v neposlední řadě také kancerogenita. Relativní riziko TEN uživatelék kombinované hormonální antikoncepce je 2-4 krát vyšší zejména v prvním roce užívání přípravku. Riziko fatální plicní embolie je přibližně 1-2 %. Jako rizikové faktory pro vznik TEN u uživatelék HAK boznačujeme obezitu, dehydrataci, imobilizaci, malignitu a trombofilní mutaci. Současně je riziko vzniku TEN vyšší u kuřáček a žen nad 40 let. Výskyt těchto nežádoucích účinků se snižuje zejména u přípravků s nižším obsahem hormonů. Při hodnocení rizika kancerogenity u uživatelék COC mnohé studie poukazují na vyšší riziko vzniku karcinomu cervixu. Toto riziko je spojováno zejména s vyšším počtem sexuálních partnerů uživatelék HAK a všeobecně s rizikovým sexuálním chováním.

Absolutní kontraindikace kombinované hormonální antikoncepce

Mezi absolutní kontraindikace patří šestinedělí, dekompenzovaná hypertenze nad hodnoty 160/100, akutní hluboká žilní trombóza, trombofilní mutace, ženy ve věku na 35 let kuřáčky, které vykouří více jak 15 cigaret denně, tromboembolická nemoc v anamnéze, dlouhodobá imobilizace, akutní nebo anamnestická ICHS, cévní mozková příhoda v anamnéze, komplikované srdeční vady, migrény vznikající při užívání kontracepce, hormonálně dependentní nádory (nádory endometria, ovaria, atypické dysplazie prsu, karcinom prsu), primární plicní hypertenze, krvácení z dělohy nejasné etiologie, akutní a chronické onemocnění jater (hepatitis, cirhóza, benigní a maligní nádory jater). Z důvodu lékové interakce je kontraindikací léčba rifampicinem a antiepileptiky metabolizujícími cytochrom P450.

B. Gestagenní hormonální antikoncepce

Gestagenní antikoncepce je indikována zejména u žen vyššího věku, u diabetiček, kuřáček a také u žen v období laktace a u žen s kontraindikací estrogenů. Nevýhodou těchto přípravků jsou zejména poruchy menstruačního cyklu (oligomenorea, menoragie). Tyto poruchy se

objevují hlavně v počátku užívání a při delší aplikaci dochází k pozvolné úpravě cyklu. K dispozici jsou přípravky jak v perorální formě, tak i ve formě depotních přípravků.

Mechanismus účinku depotní kontracepce je komplexní stejně jako u přípravků ze skupiny kombinované HAK.

Zvláštním typem gestagenní antikoncepce je tzv. postkoitální antikoncepce.

a) Perorální gestagenní antikoncepce

Jedná se přípravek obsahující progestinový hormon (desogestrel, lynestrenol a další). Tento přípravek se užívá každý den ve stejnou hodinu a to nepřetržitě bez sedmidenní pauzy bez ohledu na případné krvácení.



b) Depotní gestagenní antikoncepce

Mezi depotní přípravky gestagenní antikoncepce patří přípravky neperorálních lékových forem, jako jsou injekce, podkožní implantáty a nitroděložní tělísko s levonorgestremem.

- **Injekční gestagenní antikoncepce** (Depo-Provera, Sayana) se aplikuje každé 3 měsíce hluboko do svalu. Při aplikaci dochází k vytvoření rezervoáru, odkud poté dochází k postupnému uvolňování hormonu do krevního oběhu uživatelky.
- **Podkožní implantát** (Implanon) je aplikován uživatelce subkutánně na vnitřní stranu paže v místním znecitlivění. Pokožní antikoncepční implantát je drobná ohebná tyčinka o délce asi 4 cm. Implantát zůstává zaveden po dobu 3 let.
- **Nitroděložní tělísko s levonorgestremem** (Mirena) je vhodné pro ženy se zhoršenou compliance. V České republice má tělísko tyto indikace: kontracepce, léčba metroragie, léčba děložních myomů a ochrana endometria při substituci estrogeny. Kontraindikace zavedení nitroděložního tělíska Mirena jsou akutní pánevní zánět, anatomické poměry znemožňující zavedení tělíska do děložní dutiny, karcinom prsu do 5 let po léčbě a krvácení z rodidel nejasné etiologie. Nitroděložní tělísko zůstává v dutině děložní zavedeno po dobu 5 let.

Postkoitální antikoncepce

Postkoitální antikoncepce (Postinor, Escapelle) je metoda zabraňující otěhotnění po nechráněném pohlavním styku, kterou je nutné užít do 72 hodin od styku. Čím dříve je užita, tím je zajištěn lepší účinek. Dříve byl tento druh antikoncepce vázán na lékařský předpis, nyní je možné získat postkoitální antikoncepci i bez předpisu ovšem po předložení občanského průkazu. Přípravek postkoitální antikoncepce může být vydán pouze dívce věku 16 let a více.



4. Shrnutí kapitoly

V současné době je k dispozici široké spektrum antikoncepčních metod a přípravků, které umožňují maximálně individuální přístup při jejich volbě pro konkrétní ženu. Moderní přípravky jsou spolehlivé, bezpečné a dobře snášené a kromě kontracepčního účinku přinášejí i řadu prospěšných nekontracepčních vlastností, přináší i léčebný efekt u celé řady poruch a onemocnění. Nelze však opomenout nutnost identifikace žen, nesoucích s sebou jistá rizika, pro která by hormonální kontracepci užívat neměly.

5. Evaluační a autoevaluační a aktivizační prvky dle charakteru obsahu kapitoly - krátké úkoly, - dlouhé úkoly, otázky k zamyšlení

- Uveďte základní rozdělení hormonální antikoncepce
- Uveďte nežádoucí účinky hormonální antikoncepce a uveďte, které patří mezi závažné NÚ.
- Popište mechanismus účinku hormonální antikoncepce.
- Popište libovolný preparát ze skupiny depotních přípravků gestagenní hormonální antikoncepce.
- Popište libovolný preparát ze skupiny depotních přípravku kombinované hormonální antikoncepce.

6. Pojmy k zapamatování

Depotní přípravky

Monofázické, bifázické, trifázické a kombifázické přípravky

7. Literatura

- MARTÍNKOVÁ a kol. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. 2. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-4157-4
- ŠVIHOVEC, J. et al. Farmakologie. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8
- McCUISTION, L. E., VULJOIN-DiMAGGIO, K., WINTON, M. B., YEAGER, J. J. *Pharmacology: A Patient-Centered Nursing Process Approach, 9th Edition*. 2017 by Elsevier Inc. ISBN 978-03-233-9916-6