

Vaginální léčivé přípravky dostupné v České republice a základní principy jejich aplikace

Andrej Kováčik, Barbora Vraníková

Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Poševní aplikace léčivých látek se nejčastěji využívá v lokální terapii bakteriálních nebo mykotických infekcí, či za účelem obnovení fyziologického pH prostředí poševní sliznice u dospívajících a dospělých žen. Vaginální přípravky mohou být také aplikovány za účelem docílení systémového účinku, a to zejména při podávání hormonů (kontraceptiva, asistovaná reprodukce). Cílem tohoto článku je stručně charakterizovat vaginální lékové formy, představit dostupné komerční léčivé přípravky pro vaginální aplikaci a konečně shrnout základní principy aplikace vaginálních lékových forem.

Klíčová slova: vaginální aplikace, vaginální kuličky, vaginální inserty, vaginální tablety, polotuhé vaginální lékové formy.

Vaginal medicinal preparations available in the Czech Republic and the basic principles of their application

Vaginal application of drugs is most often used in local therapy of bacterial or fungal infections or to restore the physiological pH of the vaginal mucosa in adolescent and adult women. Vaginal preparations are also utilized to achieve a systemic effect, especially, after administration of hormones (e.g., contraception, assisted reproduction). This article aims to briefly characterize vaginal dosage forms, introduce available commercial medicinal products for vaginal administration and summarize the basic principles of applying vaginal dosage forms.

Key words: vaginal application, pessaries, vaginal inserts, vaginal tablets, semi-solid vaginal dosage forms.

Vaginálně aplikované léčivé přípravky se uplatňují zejména v lokální léčbě zánětů a dysfunkcí vaginální sliznice, které představují čteně se vyskytující gynekologické problémy. Vaginální sliznice bývá v tomto případě osídlována cizorodými mikroorganismy, a to hlavně houbami (*Aspergillus sp.*), kvasinkami (*Candida sp.*) či prvoky (např. *Trichomonas vaginalis*). Jejich přítomnost vede k posunu přirozeného kyselého pH k alkalickým hodnotám a následně k rozvinutí patofyziologických stavů, známých pod označením vaginální diskomfort. V mnoha případech je úspěšným léčebným postupem obnovení fyziologického pH, např. aplikací kyseliny mléčné, jindy je však nutná lokální terapie antibiotiky nebo antimykotiky k eliminaci již rozvinutých bakteriálních či kvasinkových infekcí (1–4).

Anatomie a fyziologie poševní oblasti umožňuje aplikovat vaginální cestou i léčiva působící

systémově, čehož se využívá od 80. let 20. století, a to především v hormonální substituční terapii, kontracepci či protinádorové léčbě (1–4). Pro tyto i další indikace je nutné léčivé látky aplikovat vhodnou, pro ženskou pochvu uzpůsobenou lékovou formou kapalného, polotuhého nebo tuhého charakteru. Míra vstřebávání i samotný účinek podaného přípravku jsou pak závislé nejen na fyzikálně-chemických vlastnostech léčivé látky (např. rozpustnost, prostupnost přes membrány), ale především na podmínkách, které pro interakci léčiva s vaginální tkání vytvoří daná léková forma.

Biofarmaceutické aspekty vaginálního podání

Ženská pochva (*vagina*) je trubicový orgán o délce přibližně 10 cm, který spojuje vulvu s děložním hrdlem. Formálně lze pochvu rozdělit na úsek mezi děložním čípkiem a poševní

stěnou, tzv. poševní klenbu (*fornix vaginae*), a poševní dutinu (*vestibulum vaginae*), jež vyúsťuje poševním vchodem (*ostium vaginae*). Sliznice zmíněných oblastí je tvořena vrstveným epitelem, jehož povrch je zvrásněn do četných příčných řas (*rugae vaginales*). Toto zřasení zajišťuje relativně velkou plochu (okolo 90 cm²) dostupnou pro systémovou absorpci podaných léčivých látek (5).

Poševní sliznice nemá žlázy, které by produkovaly hlen, avšak přestupem tkáňové tekutiny přes stěnu poševní dochází k tvorbě sekretu, respektive transsudátu. Denní produkce transsudátu se pohybuje okolo 6 ml, přičemž běžný objem aktuálně přítomné kapaliny v pochvě je zpravidla v rozmezí 0,3–1,0 ml. Množství přítomného transsudátu ovlivňuje míru a rychlost rozpouštění vaginálně aplikované léčivé látky. Jeho nadměrná produkce je však kontraproduktivní, jelikož zde hrozí

zvýšený odvod léčiva z místa aplikace v poševním výtoku (5, 6).

Vytvořený transsudát, jehož hlavní funkcí je lubrikace pochvy, poskytuje u pohlavně dospělé zdravé ženy kyselou reakci (pH ~ 4), která je daná aktivitou poševní fyziologické mikroflóry (*Lactobacillus sp.*) měnící glykogen uvolněný z vaginálního epitelu na kyselinu mléčnou (7, 8). Při vaginální aplikaci léčivých přípravků je však nezbytné vzít do úvahy i faktory, které ovlivňují nejen míru produkce transsudátu, ale i jeho složení. Mezi tyto faktory patří např. věk pacientky, fáze menstruačního cyklu, těhotenství, sexuální aktivita či probíhající poševní infekce. Hladina pH poševního transsudátu může být narušena i u diabetiků nebo po perorální aplikaci antibiotik, kdy pH kolísá zpravidla v rozmezí 6,0–7,5. Přítomnost mikroorganismů (fyziologických i cizorodých), kyseliny mléčné i pH může výrazně ovlivňovat nejen rozpustnost, respektive rychlost uvolňování léčiva z léčivého přípravku a rozsah absorpce, ale také stabilitu a metabolismus aplikované léčivé látky (9).

Míru systémové absorpce léčiv podporuje také bohaté prokrvení poševní sliznice. Venózní plexus vaginální tkáně (*plexus venosus vaginalis*) vede krev až do dolní duté žíly (*vena cava inferior*), což znamená, že obchází jaterní oběh, a tedy eliminuje zpravidla nežádoucí *first-pass* efekt. Systémovou absorpci vaginálně podaných látek ovlivňuje i fáze menstruačního cyklu, během něhož se mění propustnost poševní sliznice (po menstruaci se zmenšuje). Krevní hladiny po vaginálním podání jsou zpočátku nižší v porovnání s perorálním nebo intramuskulárním podáním, avšak jeho nepopíratelnou výhodou je prodloužení plazmatické koncentrace léčiva a zvýšená hladina léčivé látky v endometriu (6, 9).

Kapalné léčivé formy a prášky pro přípravu kapalných léčivých forem

Z kapalných léčivých forem lze uvést vaginální roztoky, emulze či suspenze (10), které jsou určeny zejména k výplachům, tzv. irigaci, a jsou baleny do vhodných obalů zpravidla opatřených aplikátorem. Léčivé a pomocné látky kapalných forem jsou podle typu disperzního systému v daném přípravku rozpuštěny, emulgovány nebo suspendovány ve vhodném vehikulu, a to nejčastěji čištěné

vodě, glycerolu či kapalných makrogolech. Z pomocných látek, které se ve vaginálních kapalných přípravcích vyskytují, je možné zmínit stabilizátory vícefázových systémů (emulgátory, látky upravující viskozitu), látky upravující pH (kyselina mléčná a citrónová) či látky zvyšující rozpustnost léčiv (tenzidy). V případě emulzních/suspenzních přípravků se mohou jednotlivé fáze i přes přítomnost stabilizátorů v přípravku oddělovat (u emulzí hromadění olejové fáze nad fází vodnou nebo sedimentace tuhé fáze na dně obalu u suspenzí). U těchto přípravků tak musí dodání mechanické energie, které je zprostředkováno pouhým protřepáním přípravku, zabezpečit obnovení homogenity tohoto termodynamicky nestabilního systému (6, 10).

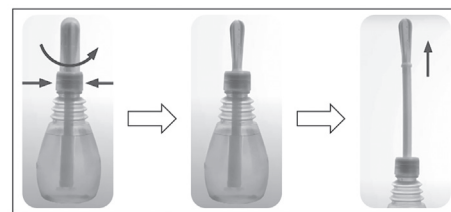
Z registrovaných obchodovaných kapalných přípravků je na českém trhu dostupný pouze přípravek **Rosalgin Easy®**. Jedná se o vaginální roztok tvořený jednou dávkou (140 ml), která obsahuje 140 mg benzydamin-hydrochloridu. Z pomocných látek je to antisepticky působící benzalkonium-chlorid nebo také růžová silice, která, kromě obchodního názvu, dodává přípravku charakteristickou vůni růží. Přípravek je indikován k výplachům pochvy, dále k oplachům zevních rodidel při zánětlivých onemocněních pohlavního ústrojí a k běžné ženské hygieně. Vaginální roztok lze před aplikací ohřát ponořením uzavřené lahvičky na několik minut do teplé vody. Po otevření uzávěru se nádobka pevně drží za vroubkovaný uzávěr a opatrně se vytáhne bílý aplikátor, což je završeno slyšitelným klapnutím. Tímto se zároveň uvolňuje bezpečnostní záklopka a roztok může nepřerušovaně vytékat (Obr. 1). Aplikátor nasazený na nádobku se poté opatrně vsune do pochvy a nádobka se stlačuje až do vyprázdnění obsahu. Pro maximalizaci účinku by pacientka měla roztok v pochvě zadržet několik minut (11).

V některých případech lze k výplachům pochvy použít prášky nebo tablety pro pří-

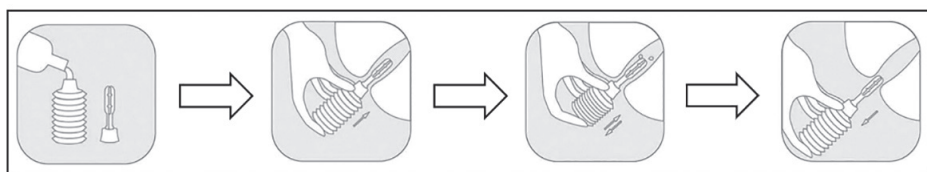
pravu roztoků či suspenzí, které se formálně řadí mezi tuhé léčivé formy. Výhodou těchto léčivých přípravků je jejich skladnost (např. při cestování) a také delší stabilita prášků/tablet ve srovnání s kapalnými léčivými formami. Pacientka si tak v čas potřeby vaginální roztok/suspenzi zhotoví sama v domácím či jiném vhodném prostředí. Jediným obchodovaným tuhým přípravkem určeným k přípravě roztoku je **Rosalgin®**, který, stejně jako jeho kapalná ekvivalent, obsahuje benzydamin-hydrochlorid (500 mg). Obsah jednoho sáčku (zrněný prášek) se rozpustí v půl litru (vaginální výplach) nebo v jednom litru (oplachy zevních rodidel) pitné vody a vzniklý roztok se aplikuje pomocí vhodného aplikátoru (irigátoru), který však není součástí balení. Nástavec tohoto zdravotnického prostředku se opatrně zasune do pochvy a nádobka s roztokem se stlačuje, dokud se úplně nevyprázdní. Irigátor je nezbytné držet stále stlačený i při vytahování nástavce z pochvy, aby nedošlo ke zpětnému natáhnutí roztoku do nádoby (Obr. 2); následuje jeho pečlivé omytí v teplé vodě (11, 13).

Ke kapalným léčivým formám lze formálně zařadit i vaginální pěny. Jedná se o přípravky tvořené velkým objemem plynu dispergovaného v kapalině. Vaginální pěny obsahují jednu nebo více povrchově aktivních látek umožňujících tvorbu pěny, jejíž vznik je zprostředkovan primárním obalem, nejčastěji tlakovou nádobkou s hnacím plynem (např. propanem nebo butanem) opatřenou ventilem a rozprašovačem. Před aplikací vaginální pěny je přípravek nutné důkladně protřepat

Obr. 1. Schematické znázornění zacházení s vaginálním roztokem; převzato a upraveno podle (12)



Obr. 2. Schematické znázornění aplikace vaginálního roztoku pomocí irigátoru; převzato a upraveno podle (14)



Tab. 1. Léčivé látky v ČR obchodovaných registrovaných vaginálních krémech s uvedením jejich indikace

| Léčivá látka | Léčivé přípravky* | Terapeutická indikace |
|----------------------|------------------------------------|--|
| benzalkonium-chlorid | Pharmatex® | lokální kontracepce |
| cyklopirox-olamin | Dafnegin® | vaginitidy způsobené <i>Candida sp.</i> |
| estradiol | Linoladiol® N [†] | vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogenů u postmenopauzálních žen |
| estriol | Ovestin® | vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogenů u postmenopauzálních žen |
| fentikonazol-nitrát | Lomexin® | vulvo-vaginitidy způsobené <i>Candida albicans</i> |
| klindamycin | Dalacin® | bakteriální vaginóza |
| klotrimazol | Canesten GYN® 6 dní, Jenamazol® 2% | vaginitidy způsobené <i>Candida sp.</i> |
| nifuratel + nystatin | Macmiror Complex® | smíšené bakteriální, mykotické a trichomonádové vaginitidy |

*Souhrny údajů o přípravcích lze najít na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (11), *výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis

a během aplikace nádobku držet ve svislé poloze. V České republice nejsou vaginální pěny dostupné jako léčivé přípravky, nýbrž jako zdravotnické prostředky, např. prostředek **Gynella® Silver Foam** s obsahem stříbrných iontů adsorbovaných na oxid titaničitý pro podporu léčby bakteriálních, plísňových a virových infekcí. Vedle zdravotnických prostředků jsou v lékárnách dostupné i kosmetické přípravky v podobě vaginálních pěn určených k čištění zevních rodidel. Příkladem je kosmetický přípravek **Ginexid® gynekologická čistící pěna** obsahující vodný extrakt z květů heřmánku pravého a vilínu virginského. Přípravek udržuje fyziologické pH pomocí kyseliny mléčné (15, 16).

Polotuhé lékové formy

K polotuhým vaginálním formám lze zařadit zejména hydrokrémy, tedy polotuhé emulze s vnější vodnou fází. Lipofilní složkou krémových základů mohou být uhlovodíky (např. bílá vazelína a tekutý parafin) nebo také vyšší jednosytné alkoholy (např. cetylalkohol nebo stearylalkohol), hydrofilní složka je tvořena čištěnou vodou a dalšími s vodou mísitelnými kapalinami. Nedílnou součástí polotuhých přípravků tvoří emulgátory, a to především polysorbát 60 v kombinaci s dalšími stabilizujícími složkami, jako je např. sorbitan-stearát. Pro udržení fyziologického pH prostředí je ve vodné fázi často rozpuštěna kyselina mléčná (5–7).

U polotuhých vaginálních forem (Tab. 1) se přiložený aplikátor nejdříve musí na tubu našroubovat v místě jejího uzávěru (Obr. 3), poté se tuba zmáčkne na spodním okraji, a umožní tak úplné naplnění aplikátoru. Aplikátor se z tuby sejme a následně si jej pacientka vleže, s koleny zvednutými a roztaženými do strany, vsune do pochvy. Stlačením pístu dochází k uvolnění krému. Po aplikaci se aplikátor vytáhne, aniž by se pacientka pístu dotýkala. Jednorázové aplikační pomůcky je po použití nutné vyhodit; v případě, že jsou určeny pro opakované užití, se plastové rourky s písty důkladně omyjí teplou vodou (11).

K polotuhým přípravkům k topickému užití lze zařadit také magistraliter přípravky, jako je např. individuálně připravovaný gynekologický krém s obsahem kortikoidu, antibiotika a antimykotika (18).

| Rp. | |
|--|---------|
| Dexamethasoni acetatis | 0,01 |
| Chloramphenicoli | 1,5 |
| Nystatini (5 000 IU/mg) | 1,0 |
| Propylenglycoli | 7,0 |
| Cremoris neo-aquasorb | ad 50,0 |
| M. f. crm. | |
| D. ad oll. | |
| D. S. Jednou až dvakrát denně potírat, nejdéle však 1 týden. | |

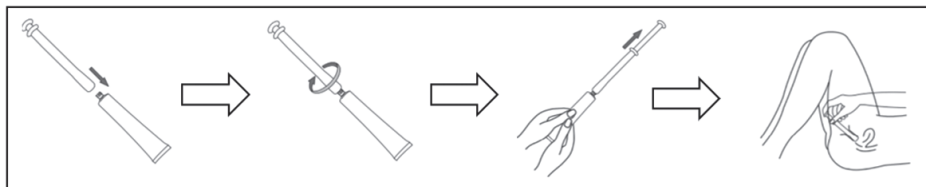
Do vhodné kádinky se naváží chloramfenikol, k němu se přidá horký propylenglykol a vzniklý roztok se nechá vychladnout. Nystatin se v třecí misce rozetře s předem připraveným 1% roztokem dexamethason-acetátu v propy-

lenglykolu. Ke směsi se po částech přidává vychladlý roztok chloramfenikolu v propylenglykolu a poté po částech hydrokrémový základ. Hotový přípravek se adjustuje do plastových kelímků. Přípravek se uchovává při pokojové teplotě, nikoli v lednici, jelikož by mohlo dojít k vykristalizování chloramfenikolu (18).

Druhou skupinou používaných polotuhých vaginálních forem jsou gely. Tyto přípravky jsou tvořeny mukoadhezivními polymery, které mají za úkol prodloužit kontaktní čas přípravku s vaginální sliznicí a tím zvýšit biologickou dostupnost léčivých látek (19, 20). Na českém trhu je v současné době obchodovaný jediný vaginální gel, a to léčivý přípravek **Crinone®**, který obsahuje progesteron v karbomerovém gelovém základu s polykarbofilem podporujícím mukoadhezivní vlastnosti lékové formy. Přípravek se využívá jako podpora luteální fáze u asistované reprodukce (11, 19).

Tuhé lékové formy

Největší skupinu vaginálních přípravků tvoří lékové formy tuhého skupenství. K nejčastěji používaným formám patří vaginální kuličky, což jsou přípravky kulovitěho, mandlovitého, nejčastěji však vejčitého tvaru o délce 1 až 3 cm. Tyto lékové formy se zhotovují tvarováním hmoty pro vaginální kuličky, tedy směsí léčivé látky, pomocných látek a zejména základu, ve kterém je léčivá látka rozpuštěna či jinak dispergována, nejčastěji suspendována. Základy pro zhotovení vaginálních kuliček musí tát (nebo se rozpouštět) při fyziologické teplotě těla, avšak při pokojové teplotě si má vaginální kulička zachovávat svou tuhou konzistenci. K nejčastěji používaným základům pro vaginální kuličky patří tvrdý tuk (*Adeps solidus*), který je součástí všech obchodovaných léčivých přípravků (Tab. 2). Tento indiferentní tuk lze použít také pro zhotovování individuálně připravovaných

Obr. 3. Schematické znázornění aplikace vaginálního krému pomocí aplikátoru; převzato a upraveno podle (17)

přípravků, např. kuliček s obsahem sulfathiazolu, indikovaných u bakteriálních infekcí (6, 10).

Z dostupných hydrofilních základů to je zejména glycerogel želatiny (*Glycerogelatum gelatinae*), používaný především v magistraliter přípravě. Tento základ, jehož součástí je želatina, konzervační voda a glycerol 85% v poměru 1:2:5 lze využít pro přípravu kuliček s obsahem 300, resp. 600 mg tetraboritanu sodného v jedné dávce. Ke zhotovování tohoto přípravku se přistupuje zejména v případech, kdy jeho komerční hromadně vyráběný ekvivalent není na trhu z důvodu výpadku dostupný. Příprava kuliček s tetraboritanem sodným vychází z obecných pravidel zhotovování vaginálních kuliček, zahrnujících rozpouštění léčivé látky v předem připraveném základu a také korekci jeho objemu před vyléváním směsi s léčivem do kovových/plastových forem (tzv. Starkeho metoda). Vaginální kuličky s tetraboritanem sodným jsou předepisovány jako mírné antiseptikum potlačující růst a množení kvasinek. Léčivý přípravek je vhodný pro těhotné, ne však pro kojící ženy (10).

Vaginální kuličky se po vyjmutí z primárního obalu zavádí hluboko do pochvy, kde začnou tát (popřípadě se rozpouštějí) a uvolňovat léčivou látku (6, 9, 21).

K dalším vaginálním formám tuhé konzistence patří vaginální tobolky. Tyto lékové formy s vejčítým tvarem, uzpůsobené poševní aplikaci, připomínají perorální želatinové tobolky. Nejčastější provedení je ve formě měkkých želatinových tobolek, v nichž je léčivá látka rozpuštěna či jinak dispergována v kapalném vehikulu. Obsah tobolky bývá zpravidla tvořen hydrofobní fází na bázi olejů (např. slunečnicový, sójový), alkanů (např. tekutý parafín) či silikonů (např. dimetikon 1000) stabilizovaných povrchově aktivními látkami, jako jsou např. sójový lecitin nebo makrogol-palmitostearát. K registrovaným přípravkům ve formě měkkých želatinových tobolek patří přípravky **Lomexin**[®] (fentikonazol-nitrát; terapie kvasinkových zánehtů pochvy a zevních rodidel), **Macmisor**[®] **Complex** (nifuratel + nystatin; kauzální léčba vaginitid), **Polygynax**[®] (neomycin-sulfát + polymyxin-sulfát B + nystatin; léčba poševního výtoku způsobeného infekcemi) a přípravek **Progesteron Besins**[®], který obsahuje progesteron v mikronizované formě za účelem suplementace luteální fáze během cyklů asistované reprodukce (11). Vaginální tobolky se zavádí

Tab. 2. Léčivé látky v ČR obchodovaných registrovaných vaginálních kuličkách s uvedením jejich indikace

| Léčivá látka | Léčivé přípravky* | Terapeutická indikace |
|----------------------|---------------------------|--|
| benzalkonium-chlorid | Pharmatex [®] | lokální kontracepce |
| cyklopirox-olamin | Dafnegin [®] | vaginitidy způsobené <i>Candida sp.</i> |
| ekonazol-nitrát | Gyno-Pevaryl [®] | vulvo-vaginální mykózy a mykotické balanitidy |
| estriol | Ovestin [®] | vaginální atrofie způsobené nedostatkem estrogenu u postmenopauzálních žen |
| jodpovidon | Betadine [®] | akutní a chronické vaginitidy |
| natamycin | Pimafucin [®] | vaginitidy způsobené <i>Candida albicans</i> |
| progesteron | Amelgen [®] | podpora luteální fáze u asistované reprodukce |

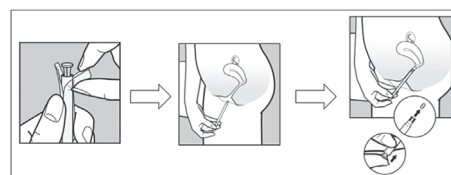
*Souhrny údajů o přípravcích lze najít na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (11), *výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis

hluboko do pochvy vleže nebo jiné pohodlné poloze. Podle doporučení České lékařnické komory lze tobolky před zavedením mírně navlhčit ve vodě, což má ulehčit jejich aplikaci (22).

Zajímavé postavení zde má přípravek **Fermalac[®] Vaginal**, jenž je tvořen tvrdými želatinovými tobolkami. Vaginální tobolky obsahují jogurtovou kulturu *Lactobacillus sp.*, která je ve formě prášku dispergovaná v laktóze s přidavkem kyseliny askorbové pro udržení fyziologického pH. Přípravek **Fermalac[®] Vaginal** je mimo jiné indikován k ochraně před možným vznikem infekce. Pacientka si v tomto případě zavádí pomocí přiloženého aplikátoru 1–2 tobolky hluboko do pochvy (jednou týdně) před spaním, neboť v poloze ležmo nedochází k tak rychlé eliminaci lékové formy v důsledku sníženého odchodu transsudátu. V průběhu léčby nemocná zároveň nesmí provádět poševní výplachy antiseptickými přípravky, které snižují životnost zaváděných kultur (11).

Nemalou skupinu tuhých vaginálních přípravků tvoří vaginální tablety. Jsou to pevné výlisky zpravidla podobné neobaleným nebo potahovaným perorálním tabletám. Od perorálních tablet se však liší svým tvarem a použitými pomocnými látkami, neboť tableta je zaváděna do poševní oblasti, a ne gastrointestinálního traktu. Z plniv se používá převážně laktóza; ta je přirozeným substrátem pro přítomné mikroorganismy, které ji přeměňují na kyselinu mléčnou. Kromě plniv se dále využívají pojiva (povidon, mikrokrytalická celulóza aj.), rozvolňovač (např. krosopovidon, hydrogenuhlčitany v kombinaci se slabými organickými kyselinami) a kluzné látky, jako jsou stearan hořečnatý, kyselina stearová či koloidní oxid křemičitý. Naopak mastek je surovina, která by se pro výrobu vaginálních tablet neměla používat, jelikož jeho podání do poševní oblasti může vést ke tvorbě granulomů a hrozí i vyšší riziko rozvinutí rako-

Obr. 4. Schematické znázornění aplikace vaginální tablety pomocí aplikátoru; převzato a upraveno podle (24)



viny vaječníku (23). Obligátní přísadou, tak jako u většiny vaginálních lékových forem, je přísada látek upravujících pH, zejména kyseliny mléčné. Důležitou roli mají pomocné látky, které umožňují mukoadhezi lékové formy. K těmto pomocným látkám patří polymery, jako jsou zejména deriváty celulózy (např. hypromelóza), karbomery nebo xanthanová guma.

Poševní tablety se mohou aplikovat navlhčené nebo pomocí vhodného aplikátoru, který je součástí originálního balení. Aplikáční pomůcka s vaginální tabletou je zavedena hluboko do pochvy, pacientka potom lehce stiskne píst aplikátoru (Obr. 4), čímž se tableta uvolní a přilne k poševní stěně. V případě tablet se doporučuje přípravek zavést do pochvy co nehlouběji z důvodu pomalého rozpadu této lékové formy v malém objemu transsudátu. Po aplikaci tablety se aplikátor opatrně vytáhne a následně vyhodí. Po zavedení vaginálních tablet se neprovádějí výplachy. Tabulka 3 obsahuje přehled dostupných léčivých přípravků ve formě vaginálních tablet (6, 20).

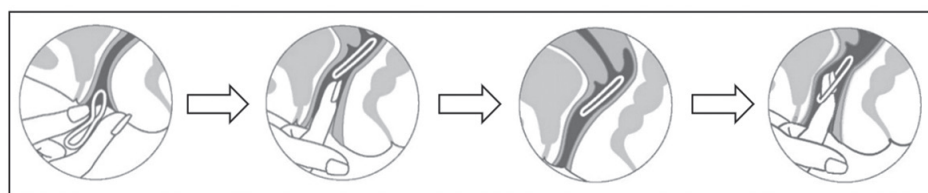
K tuhým lékovým formám, určeným zejména k dosažení systémového účinku, patří vaginální inserty. Tyto lékové formy jsou určené k dlouhodobému řízenému (prodlouženému) uvolňování léčiv, což vede k vytvoření konstantních hladin léčivé látky v krevní plazmě. Ve formě vaginálních insertů se nejčastěji aplikují hormony indikované jako suplementace ženských pohlavních hormonů u menopauzálních žen, při asistované

INZERCE

Tab. 3. Léčivé látky ve vaginálních tabletách obchodovaných registrovaných léčivých přípravků v ČR s uvedením jejich indikace

| Léčivá látka | Léčivé přípravky* | Terapeutická indikace |
|---|--|--|
| estradiol | Vagifem® | atrofické vaginitidy v menopauze |
| dekvalinium-dichlorid | Naxyl® | bakteriální vaginóza |
| dinoprost (prostaglandin E ₂) | Prostin E2® | indukce porodu |
| klotrimazol | Canesten GYN® 1 den, Canesten GYN® Combi Pack, Clotrimazol AL® | vaginitidy způsobené <i>Candida sp.</i> |
| <i>Lactobacillus acidophilus cryodesiccatus</i> | Gynoflor® | obnovení poševní bakteriální flóry |
| metronidazol | Entizol® | trichomoniáza a bakteriální vaginóza |
| metronidazolium + mikonazol-nitrát | Klion-D® | urogenitální trichomoniáza a mykotické infekce |

*Souhrny údajů o přípravcích lze najít na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (11), *výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis

Obr. 5. Schematické znázornění zavádění (a odstraňování) vaginálního insertu (intravaginálního kroužku); převzato a upraveno podle (27)


reprodukcí nebo jako forma kontracepce. Vaginální inserty se vkládají do okolí děložního čípku, přičemž inserci často provádí pacientka sama v domácím prostředí (Obr. 5). Nosičem těchto lékových forem bývá flexibilní inertní a nedráždivý polymerní materiál (např. (poly)dimethylsiloxan, ethylen-vinyl-acetát, polyuretan apod.), který s léčivými látkami a dalšími složkami vytváří kompaktní celek charakteristický tvarem a technologií uvolňování léčiva. Většina dostupných vaginálních insertů je tvořena směsí kopolymerů ethylenu s vinyl-acetátem, jako je to u přípravků (intravaginálních kroužků) **Adaring®**,

Nuvaring®, **Ornibel®** a **Teyla®**, které obsahují etonogestrel a ethinylestradiol, a jsou indikovány jako kontraceptiva. Výjimku tvoří léčivý přípravek **Cervidil®**, lišící se od dříve zmíněných insertů materiálem (síťovaný makrogol 8000 ve formě hydrogelu), tvarem (plochý vaginální insert obdélníkového tvaru se zaoblenými rohy), mechanismem pro vytažení (páska z tkaného polyesteru), léčivou látkou (prostaglandin E₂) a konečně indikací (zahájení dozrávání děložního hrdla u těhotných v termínu porodu) (25, 26).

K tuhým lékovým formám patří rovněž vaginální tampony, které se podobně jako

vaginální inserty zavádějí na určenou dobu, po které se musí z pochvy opět odstranit (6, 9). Svým tvarem a způsobem použití připomínají klasické menstruační tampony, jedná se ale o textilní materiály (celulóza, kolagen nebo silikon) impregnované zpravidla roztokem léčivé látky. V současné době však nejsou na českém trhu registrované žádné léčivé přípravky ve formě vaginálních tamponů.

Závěr

Předkládaný článek si kládí za cíl představit spektrum vaginálních lékových forem, poukázat na jejich společné a odlišné znaky, které determinují jejich správnou aplikaci. Vydávající lékárník/farmaceutický asistent musí při dispensaci léčivých přípravků klást důraz nejen na kontrolu dávkování léčivého přípravku, ale také na poučení pacientky ohledně správné techniky jeho zavádění. Vzhledem ke skutečnosti, že řada lékových forem se do pochvy aplikuje pomocí speciálních aplikátorů, správná edukace pacientek vydávajícím vede k maximalizaci terapeutického účinku léčiv. Lékárník by také pacientky měl upozornit, aby vaginální přípravky užívaly večer před spaním (na noc), nepoužívaly je během menstruace a aby dodržovaly doporučenou minimální dobu mezi zavedením přípravku a pohlavním stykem (alkalizace sliznice spermatem, zvýšená tvorba transsudátu dráždění pochvy). V případě těhotné pacientky by měla být aplikace lékové formy konzultována také s ošetřujícím gynekologem.

LITERATURA

- Koliba P, Přihodová V. Možnosti farmaceuta v léčbě vulvo-vaginální kandidózy. *Prakt. Lékáren.*, 2014; 10(3): 95–98.
- Koliba P. Vaginální kandidóza – současné možnosti diagnostiky a léčby. *Dermatol. Praxi*, 2014; 8(2): 68–70.
- Koliba P, Koliba P jr. Vaginální dyskomfort, intimní hygiena. *Prakt. Lékáren.*, 2013; 9(3): 139–141.
- Turčan P. Nové možnosti v léčbě bakteriální vaginózy a vaginálního dyskomfortu. *Prakt. Lékáren.*, 2011; 7(5): 208–210.
- Pendergrass PB, Beloviz MW, Reeves CA. Surface area of the human vagina as measured from vinyl polysiloxane casts. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2003; 55(2): 110–113.
- Aulton M, Taylor K. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*, Amsterdam: Elsevier Health Sciences, 2017.
- Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U. Why consider vaginal drug administration? *Fertility and Sterility*, 2004; 82(1): 1–12.
- Roztočil A, et al. *Moderní porodnictví*, Praha: Grada Publishing, 2008.
- Fahr A. *Voigt's Pharmaceutical Technology*, Hoboken: John Wiley & Sons, 2018.
- Český lékopis 2017: *Pharmacopoea Bohemica MMXVII* (Ph. B. MMXVII). 4. díl, Evropská část. Praha: Grada Publishing, 2017.
- SPC: Státní ústav pro kontrolu léčiv dostupné z: www.sukl.cz (10. 05. 2021).
- SPC Rosalgin dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0132725> (10. 05. 2021).
- WWW stránky dostupné z: <https://www.rpshop.cz/> (10. 05. 2021).
- WWW stránky dostupné z: <https://www.rosalgin.cz/> (10. 05. 2021).
- WWW stránky dostupné z: <https://www.gynella.com/> produkt/gynella-silver-foam/ (10. 05. 2021).
- WWW stránky dostupné z: <http://www.farmaderma.it/en> (10. 05. 2021).
- SPC Lomexin dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0076547> (10. 05. 2021).
- Sklenář Z, Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře I – Nystatin. *Prakt. Lékáren.*, 2010; 6(1): 30–35.
- Gajdzioł J, Vetchý D. Mukoadhezivní polymery v lékových formách. *Chem. Listy*, 2012; 106: 632–638.
- Knuth K, Amiji M, Robinson JR. Hydrogel delivery systems for vaginal and oral applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1993; 11: 137–167.
- Dvořáčková K, Rabišková M. Vaginální aplikace léčiv – nové směry. *Prakt. Lékáren.*, 2006; (2): 93–97.
- Vaniček J. Správné užívání a aplikace léků. *Doporučené Postupy České Lékařnické Komory pro Konzultační Činnost v Lékárnách*, 2010: 21–37.
- Cramer DW, Liberman RF, Titus-Ernstoff L, Welch WR, Greenberg ER, Baron JA, Harlow BL. Genital talc exposure and risk of ovarian cancer. *Int. J. Cancer*, 1999; 81(3): 351–356.
- SPC Vagifem dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0145124> (10. 05. 2021).
- Novotná M. Moderní trendy v hormonální antikoncepci. *Med. Praxi*, 2011; 8(12): 544–546.
- Fanta M. Trendy v hormonální antikoncepci. *Prakt. Lékáren.*, 2010; 6(6): 291–293.
- SPC Adaring dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0223802&tab=texts> (10. 05. 2021).