

Urologie pro praxi

2023

2

www.solen.cz | www.urologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1768 | Ročník 24 | 2023

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Intravezikální termochemoterapie – indikace, příprava pacienta a praktické aspekty podání
Kyselina hyaluronová – použití v urologické praxi

SEXUÁLNÍ A REPRODUKČNÍ MEDICÍNA

Současné pokroky v mikrochirurgickém ošetření varikokély a microTESE
Nedostatek testosteronu v dospělosti, diagnostika a možnosti terapeutické substituce

DOBRÁ RADA

Posudkové lékařství ve vztahu k urologii

LÉKOVÉ INTERAKCE

Lékové interakce farmak používaných při terapii erektilní dysfunkce s doplňky stravy

VE ZKRATCE

Urodynamika – kdy a jaké vyšetření?
Nový diagnostický algoritmus v primodiagnostice karcinomu prostaty

Z POMEZÍ UROLOGIE

Urologické komplikace po transplantaci ledviny

SDĚLENÍ Z PRAXE

Primární amyloidóza močového měchýře jako zdroj makroskopické hematurie

FEMANNOSE[®] P ProDuo

Doplňěk stravy

NOVINKA

JEDINEČNÉ SLOŽENÍ PRO MOČOVÉ CESTY¹

Obsah aktivních složek v denní dávce (3 sáčky):

D-manóza 6 g

Probiotikum *S. boulardii*
6 x 10⁹ CFU

Výtažek
z brusnice brusinky
75 mg aktivních
PAC typu A

Vitamín D₃
19,8 µg/792 IU



**Vhodný jako doplněk při léčbě
antibiotiky předepsanými lékařem na močovou soustavu***

- 3x denně rozmíchat obsah obou komor sáčku ve sklenici vody (200 ml).
- Pro dospělé a dospívající od 14 let. Vhodné i pro těhotné a kojící ženy², diabetiky.
- Malinová chuť, dobrá snášenlivost. Bez lepku a laktózy.

*Probiotický kmen *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* není ovlivňován antibiotiky, a proto je možné tento doplněk stravy užívat při léčbě antibiotiky.

1. V rámci trhu 12C1 Products for Urinary Conditions dle IQVIA YTD/12/2022. 2. Po konzultaci s lékařem.

FEMANNOSE[®] P ProDuo je doplněk stravy. Nenahrazuje pestrou a vyváženou stravu a zdravý životní styl.

Poděkování českým lékařům

My, český národ, máme takový národní sport. Je v naší české povaze si neustále na něco stěžovat. Jsme zkrátka notoričtí stěžovatelé. Stěžujeme si na cokoliv. A jedno ze stálých témat našich stížností je i naše zdravotnictví. Že byla u lékaře fronta, že je doktor blbec, protože tohle my jsme vlastně věděli také, že objednání dlouho trvá, a tak bych mohla ještě dlouho pokračovat. Ti všichni stěžovatelé na české zdravotnictví totiž patrně nezažili péči někde jinde. V zahraničí. Tu běžnou. Standardní. Nikoliv VIP v privátních klinikách.

Vlastně bych jim tu zkušenost přála. Aby pak viděli, jak to doma máme skvělé, rychlé, profesionální, levné, a že ty naše české lékaře bychom měli na rukách nosit. Například pediatriká péče je v České republice jedna z nejlepších na světě! Máme být právem na co hrdi. Rovněž urgentní medicína je na špičkové úrovni. A hlavně ruku na srdce,

kolik toho za nás platí pojišťovna! V tomto ohledu je naše zdravotnictví skutečně socialistické. Kamarádka emigrantka se slušným zdravotním pojištěním žijící v Los Angeles za návštěvu lékaře při kontrole se zvýšeným cholesterolem platí pokaždé 500 USD. A je vůbec ráda, že ji vezmou. Z toho všeho, co tady píšu, vyplývají dvě skutečnosti. Je lepší být zdravý a věnovat vlastní a nemalé úsilí prevenci, abychom k těm lékařům vůbec nemuseli, a když k nim přece jen musíme, tak na ně, milí přátelé, nenadávejme. Zachraňují nám životy a na místě je spíše vděk. Během tří let, kdy byl můj Jirka vážně nemocný, jsem zažila na vlastní kůži českou profesionální medicínu a klaním se a s pokorou děkuji. Jsme v tomto ohledu země, kde privilegium lékařské péče je umožněno každému. A věřte, že to tak nemusí být navěky. Jak mi nedávno řekl jeden známý: „Jó holka, třeba ve



Skandinávii léčí neduhu sportem a dobrou náladou“. Směju se tomu, ale aby nám brzy nezbylo totéž...

*MgA. Olga Menzelová Kelymanová
ředitelka/CEO
MEDIALOGUE, s. r. o., Praha*

TIRÁŽ

Urologie pro praxi

Ročník 24, 2023, číslo 2

Odborná šéfredaktorka: MUDr. Michaela Matoušková

Odborní redaktori: MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA, MUDr. Marcela Čechová, prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Odborná jazyková korektura: MUDr. Marcela Čechová, Ph.D., FEBU

Redakční rada:

prof. MUDr. Miloš Brodčák, Ph.D., MUDr. Aleš Horák, MUDr. Jan Jandejsek, MUDr. Jana Katolická, Ph.D., MUDr. Ivan Kolombo, FEBU, Mgr. Pavla Kordulová, MUDr. Miroslav Krhovský, MUDr. Šárka Kudláčková, Ph.D., MUDr. Petr Macek, Ph.D., doc. MUDr. Jozef Marenčák, Ph.D., MUDr. René Skoumal, MUDr. Roman Sokol, Ph.D., MUDr. Roman Staněk, doc. MUDr. Oldřich Šmakal, Ph.D., prof. MUDr. Ján Švihra, Ph.D.

Emeritní redakční rada: doc. MUDr. Richard Reif, CSc., MUDr. Hynek Šafránek, MUDr. Pavel Verner

Vydavatel:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
IČ: 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel.: 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Zdeňka Bartáková
bartakova@solen.cz
tel.: 777 557 416

Grafická úprava a sazba:

Aneta Děrešová, deresova@solen.cz

Obchodní oddělení:

Mgr. Renata Babincová
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel.: 603 198 112

Předplatné v ČR:

Cena předplatného tištěné verze za 4 čísla včetně supplement na rok 2023 je 800 Kč, cena elektronického předplatného je 480 Kč. Časopis můžete objednat: na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz nebo telefonem: 585 204 335. K zakoupení na www.solen.cz

Časopis je distribuován v ČR i v SR.

Vydavatel časopisu v SR: SOLEN, s. r. o.

Adresa redakce v SR: SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, www.solen.sk

Předplatné v SR: Časopis si můžete objednat v SR na: predplatne@solen.sk, www.solen.eu.

Cena předplatného na rok 2023 pre SR je 32 €. Nie je možné platiť bankovým prevodom bez našej porforna faktúry. Po odoslani vyplnenej objednávky vám zašleme doklad na úhradu – šek alebo porforna faktúru podľa vašej požiadavky.

Citační zkratka: Urol. praxi.

Časopis je indexován v:

EBSCO, Bibliographia Medica Českoslovacca a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR.

Články procházejí dvojitou nezávislou recenzí.

Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

**Registrace MK ČR pod číslem E 10341
ISSN 1213-1768 (print)
ISSN 1803-5299 (on-line)**

Obsah

SLOVO ÚVODEM

- 55 MgA. Olga Menzelová Kelymanová
Poděkování českým lékařům

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 58 doc. MUDr. Michal Fedorko, Ph.D., FEBU, MUDr. Alena Sorokač Kubolková, MUDr. Jakub Papírek, MUDr. Vítězslav Vít
Intravezikální termochemoterapie – indikace, příprava pacienta a praktické aspekty podání
- 64 MUDr. Hana Musilová
Kyselina hyaluronová – použití v urologické praxi

SEXUÁLNÍ A REPRODUKČNÍ MEDICÍNA

- 68 MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.
Současné pokroky v mikrochirurgickém ošetření varikokély a microTESE
- 71 MUDr. Marcela Čechová, Ph.D., FEBU
☰ KOMENTÁŘ K ČLÁNKU: Současné pokroky v mikrochirurgickém ošetření varikokély a microTESE
- 72 doc. MUDr. Taťána Šrámková, CSc.
Nedostatek testosteronu v dospělosti, diagnostika a možnosti terapeutické substituce

DOBRÁ RADA

- 80 MUDr. Petr Jiřík
Posudkové lékařství ve vztahu k urologii

LÉKOVÉ INTERAKCE

- 84 PharmDr. Josef Suchopár, Mgr. Štěpán Suchopár, MUDr. Michal Prokeš
Lékové interakce farmak používaných při terapii erektilní dysfunkce s doplňky stravy

VE ZKRATCE

- 90 MUDr. Roman Sobotka, FEBU
Urodynamika – kdy a jaké vyšetření?
- 100 MUDr. Šárka Kudláčková, Ph.D.
Nový diagnostický algoritmus v primodiagnostice karcinomu prostaty
- 102 doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.
☰ KOMENTÁŘ K ČLÁNKU: Urologické komplikace po transplantaci ledviny

Z POMEZÍ UROLOGIE

- 103** MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D., DBA
Urologické komplikace po transplantaci ledviny

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 107** MUDr. Tomáš Ostárek, MUDr. Slavomír Vachata, doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.
Primární amyloidóza močového měchýře jako zdroj makroskopické hematurie

PRO SESTRY

- 110** Mgr. Markéta Koutná, Ph.D.
Ošetření povrchových ran, ulcerací a lézí na genitálu u mužů

EXTRA SILNÁ PÉČE O MOČOVÉ CESTY OD **Urinalu**

s extraktem z listu břízy pro podporu zdraví močových cest.



VYVINUTO VE SPOLUPRÁCI
S ODBORNÍKY NA UROLOGII



Doplňek stravy
se sladidly



Vysoká dávka D-manosy 2g v kombinaci s extraktem z kanadských brusinek s obsahem 31 mg proanthokyanidinů a 100% doporučenou denní dávkou vitamínu D vytváří z Urinal D-manosy Forte extra silný unikátní produkt. Přidaný výtažek z listu břízy podporuje vylučovací funkci ledvin, a tak přispívá k celkovému zdraví močových cest. Přípravek je určen především pro akutní krátkodobé užívání a pro pravidelnou péči po pohlavním styku.

Přípravek má formu prášku rozpustného ve vodě a lahodnou malinovou chuť.

Dávkování: Akutní péče: 2 sáčky denně. Sex: 1 sáček do 1 hodiny po pohlavním styku. Dlouhodobě: 1 sáček denně.

Urinal®. Expert na močové cesty.

Intravezikální termochemoterapie – indikace, příprava pacienta a praktické aspekty podání

doc. MUDr. Michal Fedorko, Ph.D., FEBU^{1,2}, MUDr. Alena Sorokač Kubolková^{1,2}, MUDr. Jakub Papírek¹, MUDr. Vítězslav Vít^{1,2}

¹Urologická klinika FN Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Přístrojově asistovaná intravezikální chemoterapie má za cíl zvýšit účinnost intravezikální chemoterapie při léčbě svalovinu neinvazivních nádorů močového měchýře. V současné době je její použití omezeno na případy, kdy po selhání (nebo v případě intolerance či nedostupnosti) intravezikální imunoterapie BCG vakcínou nelze provést radikální cystektomii buďto z důvodu špatného celkového stavu pacienta, nebo z důvodu odmítnutí operace. V České republice jsou dostupné dvě metody této léčby založené na využití tepelné energie. Článek přináší přehledné informace o obou těchto metodách s důrazem na praktické aspekty při jejich použití.

Klíčová slova: chemohypertermie, chemoterapie, intravezikální, karcinom močového měchýře, radiofrekvenční, termochemoterapie.

Intravesical thermochemotherapy – indication, patient preparation and practical aspects of administration

Device-assisted intravesical chemotherapy aims to increase the efficacy of intravesical chemotherapy in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. Currently, its use is limited to cases where radical cystectomy cannot be performed after failure (or intolerance or unavailability) of intravesical immunotherapy with BCG vaccine, either because of poor performance status of the patient or because of refusal of surgery. In the Czech Republic, two methods of this treatment based on the use of thermal energy are available. The article provides summary of both these methods with an emphasis on practical aspects of their use.

Key words: chemotherapy, intravesical, bladder cancer, radiofrequency, thermochemotherapy, chemohyperthermia.

Úvod

Adjuvantní intravezikální léčba je důležitou součástí péče o pacienty se svalovinu neinvazivním uroteliálním karcinomem močového měchýře (NMIBC – non-muscle-invasive bladder cancer) se středním a vysokým rizikem progresu. Dle aktuálních doporučení Evropské urologické asociace (EAU, European Association of Urology) je u pacientů se středním rizikem indikována buď intravezikální chemoterapie, nebo intravezikální imunoterapie BCG vakcínou, obojí ideálně v délce jednoho roku, u pacientů s vysokým rizikem pak intravezikální imunoterapie BCG vakcínou v délce 1–3 roky. U velmi vysokého rizika progresu by měla být na prvním místě

zvažována radikální cystektomie (1). Problém v běžné praxi nastává, pokud není BCG vakcína dostupná, dojde k selhání této léčby nebo ji nelze podat pro intoleranci či nežádoucí účinky. Lokální vedlejší účinky a systémové vedlejší účinky BCG vakcíny jsou popisovány u 63 %, resp. 31 % pacientů (2). Dalším problémem je situace, kdy pacient s ohledem na věk a komorbidity není schopen radikální cystektomie nebo ji odmítá. Radikální cystektomie dosahuje bezpochyby nejlepšího onkologického výsledku, problémem je její morbidita a dopad na kvalitu života pacientů (3). Z mnoha dalších zkoumaných postupů po selhání BCG terapie lze zmínit intravezikální chemoterapii různými cytosta-

tiky (gemcitabin, valrubicin, taxany a různé kombinace), fotodynamickou léčbu, imunoterapii inhibitory kontrolních bodů či genovou léčbu. Čtenáře zde odkazují na recentní publikaci autorů z pracoviště v Motole na toto téma (4). Přístrojově asistovaná intravezikální chemoterapie má za cíl pomocí speciálního vybavení, které produkuje určitou formu hypertermie, zvýšit účinnost cytostatika, které je podané do močového měchýře (5). První možností je tzv. intravezikální termochemoterapie, neboli HIVEC® (hyperthermic intravesical chemotherapy), kdy dochází ke kontinuálnímu ohřívání cytostatika na 43 ± 1 °C a jeho recirkulaci v močovém měchýři. K výkonu se používá jednorázový set obsa-



doc. MUDr. Michal Fedorko, Ph.D., FEBU
Urologická klinika FN Brno a LF MU Brno
fedorko.michal@fnbrno.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):58-63

Článek přijat redakcí: 14. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 24. 3. 2023

hující aluminiový výměník tepla, teplotní sondu a silikonový katétr. Výhodou je jednodušnost, cena, menší nároky na obsluhu a personál (6). Druhou možností je radiofrekvencně indukovaná chemohypertermie, tedy RITE (radiofrequency-induced thermo-chemotherapy). U této metody dochází emisí radiofrekvenční energie z antény přímo v kavitě močového měchýře k hypertermii stěny močového měchýře (cílová teplota je $42 \pm 2^\circ\text{C}$) za současně irigace močového měchýře chlazeným cytostatikem. Speciální jednorázový katétr obsahuje anténu emitující radiofrekvenční energii a termočidla k monitoraci teploty v močovém měchýři a uretře (7). Na jiném principu funguje EMDA (electromotive drug administration), kdy dochází k elektromolekulárním interakcím (iontoforéza, elektroosmóza, elektroporace) zlepšujícím penetraci cytostatika do stěny močového měchýře (8). V České republice tato metoda není dostupná. Cílem článku je přiblížit princip dvou metod intravezikální chemoterapie s využitím tepelné energie, které jsou dostupné v ČR (HIVEC® a Synergo® RITE), a to jak po stránce principu a účinnosti, tak po stránce praktických informací k přípravě pacienta a k samotnému průběhu výkonu.

Intravezikální termochemoterapie (HIVEC®)

Mechanismus účinku

Konvektivní hypertermie zlepšující tkáňovou penetraci a zvyšující absorpci cytostatika stěnou močového měchýře (9).

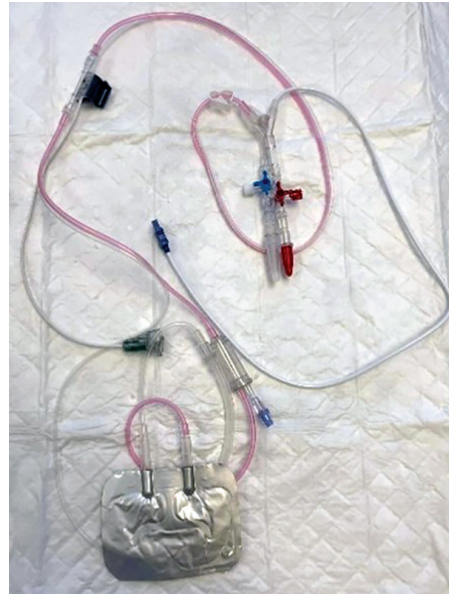
Indikační kritéria

Ta-T1 high-grade nebo Tis nádory v případě nedostupnosti BCG, Ta-T1 high-grade nebo Tis nádory po selhání BCG, jsou-li pacienti kontraindikováni nebo odmítnou cystektomii. Výkon je oprávněno provést pouze vysoce specializované onkologické centrum (10).

Cytostatikum

Mitomycin C (MMC) 40 mg ředěný 40 ml fyziologického roztoku. Pro naše pracoviště připravuje roztok Oddělení přípravy cytostatik FN Brno. (Pozn.: Jako alternativu k MMC lze použít 50 mg epirubicinu ředěného 50 ml destilované vody.)

Obr. 1. Jednorázový set k intravezikální termochemoterapii (zdroj: archiv autorů)



Příprava pacienta

Výkon je na našem pracovišti prováděn pomocí přístroje Combat BRS (Combat Medical Ltd, Wheathampstead, UK). Před samotným zahájením terapie je potřebné mít k dispozici jednorázovou sadu sestávající se z permanentního močového katétru (PMK), termočládku a systému spojovacích hadiček (Obr. 1). Dále sadu na vypouštění močového měchýře po ukončení instalace (Obr. 2). Z vlastních zdrojů potřebujeme cytostatikum, stříkačku na naplnění balonku, proplachovou stříkačku na úvodní natlakování přístroje fyziologickým roztokem a sadu ke katetrizaci.

Provedení výkonu

Za aseptických kautel je zaveden PMK. Výkon zahájíme zapojením okruhu močový měchýř – přístroj a zpět (Obr. 3). Následně je automaticky zahájena cirkulace cytostatika tímto okruhem za kontroly přístrojem a operátorem. Po dosažení teploty 43°C se začíná odpočítávat čas účinné termochemoterapie – 60 minut (Obr. 4). Po uplynutí tohoto intervalu se napojí sada pro vypouštění, vytáhneme PMK a pacient odchází domů.

Schéma instilace

Používáme aplikační schéma sestávající se z indukční terapie (6 dávek á týden) a udržovací terapie (3 dávky 1x týdně á 3 měsíce). Celkově tedy pacient absolvuje maximálně

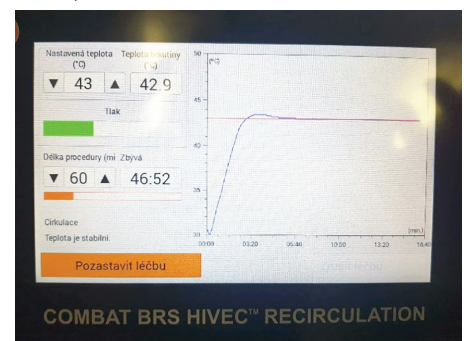
Obr. 2. Sada k vypuštění močového měchýře na konci výkonu (zdroj: archiv autorů)



Obr. 3. Přístroj Combat BRS s připojenou sadou k aplikaci (zdroj: archiv autorů)



Obr. 4. Obrazovka přístroje znázorňující aktuální teplotu cytostatika a čas instilace (zdroj: archiv autorů)



15 sezení. Po indukční fázi a následně po každých 3 cyklech je doporučeno provádět kontrolní cystoskopii s odběrem cytologie a biopsie.

Vykázat výkon 76 532 (Intravezikální termochemoterapie) lze maximálně 8x za čtvrtletí.

Dostupnost v ČR

V současné době je v ČR dostupných devět center poskytujících tento typ terapie – FN Plzeň (2x), FN v Motole (2x), Fakultní Thomayerova nemocnice, Všeobecná fakultní nemocnice, Nemocnice České Budějovice, FN Brno a FN Ostrava. V roce 2023 by měl být systém umístěn v dalších čtyřech centrech – FN Hradec Králové, FN Bulovka, FN Olomouc a Masarykův onkologický ústav.

Účinnost

Prospektivní observační studie z 9 pracovišť ve Španělsku zahrnovala 502 pacientů (59,2% se středním a 40,8% s vysokým rizikem progresu dle EAU) léčených HIVEC v letech 2012–2020. Medián sledování byl 24,5 měsíce a medián počtu instilací 8,78. Pětileté přežití bez recidivy (RFS – recurrence-free survival) a přežití bez progresu (PFS – progression-free survival) bylo 50,4% (53% pro střední a 47% pro vysoké riziko), resp. 89% (94% pro střední a 84% pro vysoké riziko). Při absenci kontrolní skupiny bylo zvýšené riziko recidivy a progresu prokázáno u pacientů s vysokým rizikem, u rekurentních nádorů a v případě, kdy nebyla podána udržovací léčba nebo její délka byla kratší než 4 měsíce. Naopak nejlepších výsledků bylo dosaženo u primárních nádorů středního rizika a při delším trvání léčby (11).

Kvalitní data z prospektivních randomizovaných studií byla publikována až v roce 2022. Dvě studie (HIVEC-1 a HIVEC-II) srovnávaly efekt HIVEC a standardní intravezikální chemoterapie MMC u pacientů se středním rizikem progresu. V první z nich bylo 319 pacientů randomizovaných do skupin s instilací MMC při normotermii, HIVEC po dobu 30 minut a HIVEC po dobu 60 minut. Primárním cílem bylo srovnání RFS ve 24 měsících, dále pak PFS, bezpečnost a dopad na kvalitu života. V analýze populace podle původního léčebného záměru (ITT – intention-to-treat) a podle protokolu (PP – per protocol) bylo PFS u zmíněných skupin 77%, 82% a 80% ($p = 0,6$), resp. 77%, 83% a 80% ($p = 0,59$). Studie tedy neprokázala superioritu HIVEC oproti MMC při standardní teplotě u pacientů s nádory středního rizika (12). Studie HIVEC-II hodnotila přežití bez onemocnění (DFS – disease-free survival) ve 24 měsících u pacientů

s HIVEC a se standardními instilacemi MMC (kontrolní skupina). Bylo randomizováno 259 pacientů z 15 center. Ve skupině s HIVEC a kontrolní skupině bylo DFS 61%, resp. 60% ($p = 0,8$). Při ITT analýze byl lepší PFS u pacientů s HIVEC, PP analýza ale signifikantní rozdíl ve prospěch HIVEC neprokázala. Kompletní léčbu absolvovalo pouze 59% s HIVEC (oproti 89% v kontrolní skupině). Ani tato studie tedy neprokázala benefit HIVEC oproti standardní chemoterapii MMC u pacientů se středním rizikem progresu (13).

V roce 2022 byly publikovány výsledky pilotní randomizované studie fáze II HIVEC-HR, která srovnávala výsledky instilace BCG a HIVEC u vysoce rizikového NMIBC. Tato studie byla designovaná v období globálního nedostatku BCG vakcíny. Primárním cílem bylo RFS, další cíle představovaly čas do recidivy, PFS, nádorově specifické a celkové přežití, vše po 24 měsících. Bylo zahrnuto 50 pacientů a medián sledování byl 33,7 měsíců. Analýza skupin ITT i PP prokázala srovnatelný PFS u HIVEC a BCG (ITT: 86,5% vs. 71,8%, $p = 0,184$, PP: 95% vs. 75,1%, $p = 0,064$), čas do recidivy a PFS byly ve prospěch HIVEC. Nádorově specifické přežití v obou skupinách bylo 100%, celkové 91,5%, resp. 81,8%. Studie tedy prokázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost HIVEC a BCG a považuje HIVEC za alternativu BCG (14).

Ohledně efektu HIVEC u pacientů nereagujících na BCG vakcínu jsou zatím dostupná pouze retrospektivní data. Ve skupině 56 pacientů, kteří dostali alespoň 5 instilací HIVEC, bylo přežití bez high-grade recidivy po 1 a 2 letech 53%, resp. 35%. Kompletní remise u pacientů s CIS (carcinoma in situ) po 6 měsících byla 70% (15). Formou abstrakta byl na kongresu AUA 2022 prezentován soubor 174

pacientů nereagujících na BCG léčených HIVEC mezi lety 2012 a 2020. Při mediánu sledování 18,9 měsíce bylo dosaženo RFS po 12, resp. 24 měsících u 78%, resp. 57% pacientů. PFS dosahovalo 95%, resp. 90%. Analýza podskupiny s přítomným CIS prokázala RFS po 12 a 24 měsících 69%, resp. 43% (16).

Nežádoucí účinky

Léčba je velmi dobře tolerovaná. Obvykle jsou popisovány nežádoucí účinky stupně 1–2, méně často stupně 3 (příhody stupně 4 a 5 popsány nebyly). Jejich přehled podle výše uvedených prací je uveden v tabulce 1. Nejčastěji jsou popisované iritační příznaky jako spazmy, urgence, dysurie nebo polakisurie, dále bolesti nebo alergické kožní reakce.

Radiofrekvenčně indukovaná chemohypertermie (RITE)

Mechanismus účinku

RITE kombinuje účinky radiofrekvenční (RF) energie, tkáňové hypertermie a intravezikální chemoterapie. Hypertermie způsobuje na buněčné úrovni poškození DNA, RNA a proteinů, dále dochází k aktivaci imunitního systému a v neposlední řadě se zvyšuje krevní průtok ve tkáních, a tím expozice a účinek cytostatika (17).

Indikační kritéria

Ta-T1 high-grade nebo Tis nádory v případě selhání intravezikální termochemoterapie; pacienti extrémně rizikovní z progresu povrchového nádoru do invazivního (Ta-T1 a Tis nádory velkého rozsahu nebo recidivující v krátkém intervalu) v případě nedostupnosti BCG. Výkon je oprávněno provést pouze vysoce specializované onkologické centrum (18).

Tab. 1. Přehled nežádoucích účinků HIVEC®

Autor (reference)	Guererro et al. (14)	Plata et al. (11)	Angulo et al. (12)	Tan et al. (13)
Dysurie	4,2%	10,0%	27–33%	
Bolesti		7,1%		21,3%
Spazmy	29,2%	3,7%	12–17%	
Alergie/kožní reakce	12,5%	4,9%	4–8%	9,4%
Infekce močových cest	8,3%		2–4%	4,7%
Hematurie	4,2%	3,6%	5–9%	19,7%
Urgence			13–16%	12,6%
Polakisurie			3–5%	17,3%
Grade 1–2	33,3%	28,7%		
Grade 3	16,7%	2,7%		
Grade 4–5	0,0%	0,0%		

Cytostatikum

Roztok 40 ml fyziologického roztoku obsahujícího 40 mg MMC (připravuje Oddělení přípravy cytostatik FN Brno), který je doplněn 10 ml sterilní destilované vody do požadovaného objemu 50 ml. V průběhu jednoho výkonu jsou použity dva roztoky (celkově 80 mg MMC). Alternativou k MMC je epirubicin (25 mg, resp. 50 mg). V profylaktickém režimu lze použít dávku MMC 2 × 20 mg.

Příprava pacienta

Přístroj Synergo® (Medical Enterprises Europe B. V., Amstelveen, Nizozemsko) je umístěn v dostatečně velké místnosti, v našem případě po levé straně lůžka pacienta. Výška lůžka by měla být nastavitelná, aby bylo zajištěno, že léková cirkulační jednotka není výše než močový měchýř pacienta (Obr. 5). Před spuštěním systému musíme mít k dispozici sterilní destilovanou vodu, injekční stříkačky, lubrikant, cytostatikum a sterilní sadu obsahující jednorázový radiofrekvenční ablační aplikátor a hadicové vedení s čárovým kódem (Obr. 6). Před zahájením sezení se musí systém zahřát po dobu 10–15 minut.

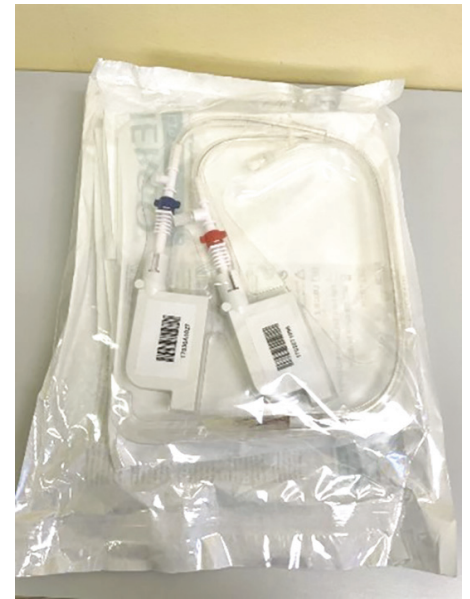
Provedení výkonu

Zadáme nebo vybíráme jméno již registrovaného pacienta, rovněž jméno lékaře a operátora (sestra). Pokračujeme naskenováním identifikačního kódu jednorázového katérového setu. Jakmile je dokončeno uvedení do provozu, připojíme hadicové vedení na lékovou cirkulační jednotku. Následně zavádíme katétr pro radiofrekvenční ablací (Obr. 7). Hadicové vedení připojíme ke katétru a ten k ramenu konzole. Po zavedení katétru kontrolujeme teplotu termočlánků v močovém měchýři (rozmezí 35,5–37,5 °C). Po vypuštění močového měchýře je zahájena léčebná fáze, která je po celou dobu monitorována (Obr. 8). Po 30 minutách nahradíme roztok v močovém měchýři novým. V tuto chvíli rovněž změním polohu pacienta, aby mohlo dojít k přesunu možné vzduchové bubliny v močovém měchýři (měníme polohu z lehu do sedu a opačně). Po 60 minutách léčby ukončíme sezení, vyprázdníme močový měchýř pacienta, odpojíme katétr z konzole a extrahujeme jej. Na závěr léčby se na obrazovce konzole ukáže tabulka se statistickými údaji – průměrná tep-

Obr. 5. Přístroj Synergo®, model 2001 (zdroj: archiv autorů)



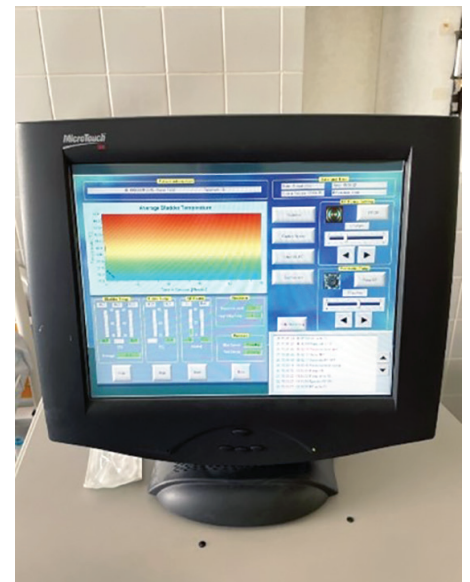
Obr. 6. Radiofrekvenční ablační aplikátor (katétr) (zdroj: archiv autorů)



Obr. 7. Pacient se zavedeným katétre, který je připojen na konzoli (zdroj: archiv autorů)



Obr. 8. Monitor zobrazující průběh instilace (zdroj: archiv autorů)



lota, optimální a účinná doba, čas s dosaženou teplotou nad 40,5 a 41,5 °C, průměrný výkon RF, průměrná rychlost čerpadla.

Schéma instilace

Léčba se skládá z indukční a udržovací fáze. Využívají se dva léčebné protokoly – profylaktický a ablační. Profylaktická léčba se využívá k prevenci recidivy nádorů po kompletním endoskopickém odstranění. Indukční fáze v profylaktickém schématu zahrnuje obvykle 6–8 ošetření v týdenních intervalech, po kterých následuje série 6 léčebných ošetření poskytnutých každých 6 týdnů během prvního roku. Ve druhém roce následuje 6

sezení každých 8 týdnů. Po indukční léčbě a následně à 3 měsíce se provádí kontrolní uretrocystoskopie s odběrem cytologie a biopsie. Ablační léčba je vhodná pro pacienty s reziduálním nádorem nebo perzistujícím nádorem (pokud pacient není schopen podstoupit výkon v celkové anestezii). Indukční fázi tvoří 8 instilací jednou týdně, po kterých následuje série 6 léčebných ošetření poskytnutých každých 6 týdnů během prvního roku. Vždy po 3 měsících provádíme kontrolní uretrocystoskopie s odběrem cytologie a biopsie. Ve druhém roce je podáno 6 instilací v osmítýdenních intervalech, přičemž dávka MMC je 2 × 20 mg.

V současné době je při aplikaci léčebných protokolů nutné respektovat podmínky úhrady, kdy výkon 76 534 (Radiofrekvenčně indukovaná intravezikální chemohypertermie) lze vykázat maximálně 7x za čtvrtletí.

Dostupnost v ČR

Léčba je dostupná ve FN v Motole a ve FN Brno.

Účinnost

Vzhledem ke značnému počtu publikací hodnotících efekt RITE zde uvedu pouze data z vycházející z výsledků prospektivních randomizovaných klinických studií, případně významných retrospektivních prací.

První z prospektivních studií hodnotící účinnost RITE oproti standardní intravezikální chemoterapii MMC u pacientů s NMIBC středního a vysokého rizika po kompletní transuretrální resekci probíhala v roce 1994 až 1999. Bylo do ní zahrnuto 83 pacientů, z nichž 75 (35 s RITE a 40 s chemoterapií) absolvovalo kompletní protokol léčby. Výsledky po 24 měsících sledování prokázaly signifikantně nižší pravděpodobnost recidivy u pacientů s RITE (17 % vs. 57,5 %, $p < 0,001$) za cenu zvýšené, ale akceptovatelné lokální toxicity (19). V roce 2011 byly publikovány dlouhodobé výsledky při mediánu sledování 90 měsíců. Primárním cílem bylo vyhodnocení DFS. Ve sledovaném období se recidiva vyskytla u 40 % pacientů s RITE a 80 % pacientů s MMC. Rozdíl v DFS byl vysoce signifikantní ve prospěch RITE (60 % vs. 20 %, $p < 0,001$). Výsledky byly obdobné u skupiny se středním i vysokým rizikem progresse a účinnost RITE (na rozdíl od MMC) negativně neovlivnila ani multiplicita nádoru (≥ 5 ložisek). Míra zachování močového měchýře po 10 letech u obou skupin byla 86 % vs. 79 % ve prospěch RITE. Nebyl prokázán signifikantní rozdíl v celkovém přežití (20).

V prospektivní studii z období 2002–2012 byl srovnán efekt RITE (s použitím MMC) s adjuvantní BCG léčbou u pacientů s NMIBC středního a vysokého rizika. Hlavním cílem bylo RFS po 24 měsících. Při PP analýze bylo RFS ve skupině s RITE 81,8 % oproti 64,8 % ve skupině léčené BCG vakcínou ($p = 0,02$). K progresi došlo u méně než 2 % pacientů. Kvůli pomalému náboru pacientů byla studie předčasně ukončena (celkově bylo randomi-

zováno 190 pacientů v poměru 1 : 1). Výsledky ale prokázaly jak účinnost, tak bezpečnost RITE jako alternativy k BCG instilacím (21).

Studie HYMN srovnávala DFS u RITE a standardní léčby druhé linie podle zvyklostí pracovišť (tedy opakování BCG instilací, MMC nebo EMDA) u pacientů po selhání BCG instilací (v indukčním nebo udržovacím režimu). Zastoupení vysoce rizikového NMIBC v obou skupinách bylo 83 %, resp. 89 %. Při 24 měsících sledování nebyl prokázán rozdíl v DFS mezi experimentální a kontrolní skupinou (35 % vs. 41 %, $p = 0,23$). Pouze u pacientů, kteří vstupně neměli CIS, byla tendence k lepšímu DFS u RITE (statisticky nesignifikantní). Naopak u pacientů s CIS bylo přežití bez onemocnění signifikantně kratší než u kontrolní skupiny (22). Za limitaci této studie musíme považovat malý počet pacientů (104 oproti plánovaným 242), kdy nábor probíhal ve 14 centrech po dobu 3 let (tedy 2,5 pacienta/centrum/rok). Dále je to heterogenita vstupních kritérií a předchozí léčby a tedy zahrnutí pacientů s různými rizikovými profily nebo heterogenní kontrolní skupina (23).

Největší publikovaný soubor pacientů léčených RITE v průběhu 18 let hodnotil výsledky ablačního a profylaktického režimu RITE u 274 pacientů, z nichž přibližně polovina měla primární nebo konkomitantní CIS a druhá polovina papilární Ta/T1 nádor (zpravidla high-grade). Většina pacientů byla před RITE léčena instilacemi BCG vakcíny nebo MMC. Mezi pacienty po léčbě BCG vakcínou bylo 65 % případů BCG refrakterního onemocnění. Jako cytostatikum byl použit MMC nebo epirubicin. U pacientů s CIS bylo dosaženo kompletní remise po 6 měsících v 56 %, CR navíc trvala po jednom, dvou a pěti letech

v 80 %, 67 %, resp. 40 % případů. RFS u papilárních nádorů ve výše uvedených intervalech bylo 78 %, 58 %, resp. 37 %. Z hlediska vzniku recidivy onemocnění bylo účinnější ablační schéma a lepší prognózu měli pacienti s délkou léčby alespoň 2 roky (24). Samozřejmě je třeba zde brát v úvahu limitace práce, jako jsou retrospektivní analýza, heterogenní indikační kritéria nebo definování BCG refrakterního onemocnění (25).

Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků je poměrně častý, většina z nich je však mírného stupně a omezená na dolní močové cesty. Jejich přehled je uveden v tabulce 2. Během léčby jsou nejčastější spazmy a bolesti močového měchýře, v prvních dnech po léčbě jsou to zejména jímací příznaky a hematurie (26). Léčbu nedokončí kolem 9 % pacientů, což je ale číslo srovnatelné s pacienty, kteří netolerují instilace BCG vakcínou (2). Kontraindikací výkonu je kapacita močového měchýře menší než 150 ml, aktivní uroinfekt, hematurie, striktura uretry, objemné divertikly a výrazná hyperaktivita detruzoru (17).

Závěr

Intravezikální chemoterapie s využitím tepelné energie rozšiřuje spektrum léčebných možností u svalovinu neinfiltroujícího karcinomu močového měchýře. Ačkoliv je v současnosti rezervovaná v případě selhání nebo nemožnosti podání BCG vakcíny pro pacienty, kteří nejsou schopni nebo odmítají provedení radikální cystektomie, na základě přibývajících důkazů o účinnosti této léčby nelze vyloučit v budoucnu její využití i jako alternativy BCG vakcíny u vysoce a velmi vysoce rizikových

Tab. 2. Nežádoucí účinky RITE

Autor (reference)	Brummelhuis et al. (24)	Tan et al. (22)	Arends et al. (21)	Lammersová et al. (26)
Dysurie	53,1 %	54,0 %	11,7 %	
Bolesti	27,1 %	46,0 %	14,1 %	17,5 %
Spazmy	62,2 %		14,4 %	21,6 %
Alergie/kožní reakce		15,0 %		7,5 %
Infekce močových cest	15,6 %	27,0 %		
Hematurie	29,9 %	48,0 %		6,0 %
Inkontinence	6,1 %	23,0 %		
Nykturie	14,6 %	33,0 %	10,3 %	
Urgence		42,0 %		
Polakisurie		52,0 %	9,9 %	
Jímací příznaky				25,6 %

nádorů či jinak specifikovaného rozšíření indikačních kritérií. Od roku 2022 jsou metody HIVEC a RITE pro indikované pacienty v ČR

dostupné a hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění a přibývají tak reálné klinické zkušenosti z pracovišť, kde se využívají.

Není tedy důvod této možnosti u vybraných pacientů nevyužít.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

- Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). In: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2022:1-58.
- Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol.* 2014;65(1):69-76.
- Pang KH, Noon AP. Selection of patients and benefit of immediate radical cystectomy for non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol.* 2019; 8(1):101-107.
- Hornák J, Brisuda A, Babjuk M. Selhání intravezikální BCG imunoterapie v terapii svalovinu neinvadujících nádorů močového měchýře – současnost a budoucnost léčby. *Rozhl Chir.* 2022;101(3):108-113.
- Hendricksen K. Device-assisted intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol.* 2019;8(1):94-100.
- Brisuda A. Nové možnosti intravezikální instilační terapie u karcinomu močového měchýře. *Ces Urol.* 2018;22(4):251-256.
- Kuncová J. Intravezikální, radiofrekvencí indukovaná chemohypertermie v léčbě svalovinu neinvadujících nádorů močového měchýře. *Ces Urol.* 2022;26(3):174-185.
- Melgarejo-Segura MT, Morales-Martínez A, Yáñez-Castillo Y, et al. A systematic review of the efficacy of intravesical electromotive drug administration therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2022, doi: 10.1016/j.urolonc.2022.09.016. Online ahead of print.
- Tan WP, Chang A, Brousell SC, et al. Safety and efficacy of intravesical chemotherapy and hyperthermia in the bladder: results of a porcine study. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):854-860.
- Seznam zdravotních výkonů. Registrační list – 76532 [online]. Praha: ÚZIS ČR, © 2016 [cit. 31-1-2023]. Available from: <http://szv.mzcr.cz/Vykony/Detail/76532>.
- Plata A, Guerrero-Ramos F, García C, González-Díaz A, et al. Long-Term Experience with Hyperthermic Chemotherapy (HIVEC) Using Mitomycin-C in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer in Spain. *J Clin Med.* 2021;10(21):5105.
- Angulo JC, Álvarez-Ossorio JL, Domínguez JL, et al. Hyperthermic Mitomycin C in Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Results of the HIVEC-1 Trial. *Eur Urol Oncol.* 2022, doi: 10.1016/j.euo.2022.10.008. Online ahead of print.
- Tan WS, Prendergast A, Ackerman C, et al. Adjuvant Intravesical Chemohyperthermia Versus Passive Chemotherapy in Patients with Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer (HIVEC-II): A Phase 2, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2022. doi: 10.1016/j.eururo.2022.08.003. Online ahead of print.
- Guerrero-Ramos F, González-Padilla DA, et al. Recirculating hyperthermic intravesical chemotherapy with mitomycin C (HIVEC) versus BCG in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: results of the HIVEC-HR randomized clinical trial. *World J Urol.* 2022;40(4):999-1004.
- Pijpers OM, Hendricksen K, Mostafid H, et al. Long-term efficacy of hyperthermic intravesical chemotherapy for BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2022;40(2):62.
- Stemberger A, Tan WP, Bello AP, et al. A multicenter study of 2-year outcomes following hyperthermia therapy with Mitomycin C in treating BCG unresponsive non-muscle invasive bladder cancer: recirculant hyperthermic intravesical chemotherapy. *J Urol.* 2022;207(5):E932.
- van Valenberg H, Colombo R, Witjes F. Intravesical radiofrequency-induced hyperthermia combined with chemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(4):351-362.
- Seznam zdravotních výkonů. Registrační list – 76534 [online]. Praha: ÚZIS ČR, © 2016 [cit. 31-1-2023]. Available from: <http://szv.mzcr.cz/Vykony/Detail/76534>.
- Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003; 21(23):4270-4276.
- Colombo R, Salonia A, Leib Z, et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int.* 2011; 107(6):912-918.
- Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2016;69(6):1046-1052.
- Tan WS, Panchal A, Buckley L, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2019;75(1):63-71.
- Witjes JA. Radiofrequency-induced Thermochemotherapy for Recurrent Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A New Treatment for an Unmet Need? *Eur Urol.* 2019;75(1):72-73.
- Brummelhuis ISG, Wimpey Y, Witjes-van Os HGJM, et al. Long-Term Experience with Radiofrequency-Induced Hyperthermia Combined with Intravesical Chemotherapy for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Cancers.* 2021;13(3):377.
- Babjuk M. Re: Long-term Experience with Radiofrequency-induced Hyperthermia Combined with Intravesical Chemotherapy for Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2022;81(5):541.
- Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2011;60(1):81-93.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi EBSCO

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



Kyselina hyaluronová – použití v urologické praxi

MUDr. Hana Musilová

Urologické oddělení, Slezská nemocnice Opava

Kyselina hyaluronová je polysacharid s mnohostranným uplatněním. V urologii našla své místo v mnoha využitích. Uplatňuje se v rámci prevence recidiv infekcí dolních cest močových, léčby post-radiační cystitis či syndromu chronické bolesti močového měchýře. Dále má využití v andrologii i v dětské urologii.

Klíčová slova: kyselina hyaluronová, prevence recidiv infekcí dolních cest močových, syndrom primární bolesti močového měchýře, post-radiační cystitis, andrologie, stresová inkontinence, striktura uretry, dětská urologie.

Hyaluronic acid – use in practical urology

Hyaluronic acid is a polysaccharide with various utilization. In urology, hyaluronic acid found its place in many uses. It is applied in prevention of recurrence of lower urinary tract infections, treatment of post-radiation cystitis or in therapy of primary bladder pain syndrome. It is also used in andrology or pediatric urology.

Key words: hyaluronic acid, prevention of recurrent lower urinary tract infections, post-radiation cystitis, andrology, stress urinary incontinence, urethral stricture, pediatric urology.

Úvod

Kyselina hyaluronová je polysacharid, který má širokou škálu uplatnění v mnoha lékařských, ale i v chemických a biologických oborech.

Za objevitele kyseliny hyaluronové se považují Karl Meyer a John Palmer, kteří v roce 1934 poprvé zveřejnili článek v časopise *Journal of Biological Chemistry* s popisem neobvyklého polysacharidu s extrémně vysokou molekulární hmotností izolovanou z hovězího sklivce. Tomuto polysacharidu dali název kyselina hyaluronová. Název odvodili od slova „hyaloid“ (sklovitý či jako sklu podobný). V následujících 10 letech byla kyselina hyaluronová objevena v dalších orgánech, jako je kloubní tekutina, pupečník, či jako součást obratlových tkání. Dále byla izolována z kapsuly bakteriální skupiny *Streptococcus A a C*.

První lékařské využití kyseliny hyaluronové bylo popsáno v roce 1943 za 2. světové války. Ruský lékař N. F. Gamaleya pro ošetření omr-

zlin vytvořil obvazový materiál s extraktem z pupečníku s názvem „faktor regenerace“ (1).

Kyselina hyaluronová v prevenci recidiv infekcí dolních cest močových

Kyselina hyaluronová je součástí ochranné bariéry urotelu. Poškozená glykosaminoglykanová (GAG) vrstva zvyšuje možnost bakteriální adherence a infekce. Toto poškození se ukazuje jako příčinný činitel vzniku recidiv infekcí močových cest (IMC) (2).

Intravezikální instilace přípravků s hyaluronátem sodným (Flaveran®, Cystistat®, Hyacyst®) či přípravků s kombinací kyseliny hyaluronové a chondroitin sulfátu s vápenatými ionty (Ialuril® Prefill) mají za úkol obnovení GAG vrstvy uroepitelu s následným snížením recidiv infekcí dolních cest močových. Přípravky s kyselinou hyaluronovou se aplikují pomocí jednorázového katétru intravezikálně a paci-

ent má následně za úkol udržet náplň v měchýři po dobu 30–120 minut. Ve studiích byla použita různá léčebná schémata. Nejčastěji bylo použito schéma zahrnující aplikaci 1× týdně v průběhu prvního měsíce, následované aplikacemi ve dvoutýdenních či měsíčních intervalech s variabilní délkou celkové léčby.

Výsledky studií svědčí pro lepší efekt kombinovaných preparátů než přípravků obsahujících pouze kyselinu hyaluronovou (3).

Česká studie z let 2018–2019 se zaměřila na efekt přípravku Flaveran® v prevenci IMC. Do studie bylo zahrnuto sedm pacientek s recidivou IMC, pouze u jedné pacientky se po léčbě snížil počet recidiv IMC (4).

Kyselina hyaluronová v léčbě syndromu chronické bolesti močového měchýře

Chronická bolest močového měchýře je definovaná jako nepříjemný pocit (bolest, tlak,



MUDr. Hana Musilová
Urologické oddělení, Slezská nemocnice Opava
hana.musilova@snopava.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):64-67
Článek přijat redakcí: 23. 3. 2023
Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2023

ialuril[®] Prefill

Pro obnovu ochranné glykosaminoglykanové vrstvy močového měchýře.

Synergická kombinace kyseliny hyaluronové (1,6 %), chondroitin sulfátu (2 %) a vápenatých iontů.



Balení obsahuje IALUADAPTER[®] pro intravezikální instilaci bez nutnosti katetrizace.

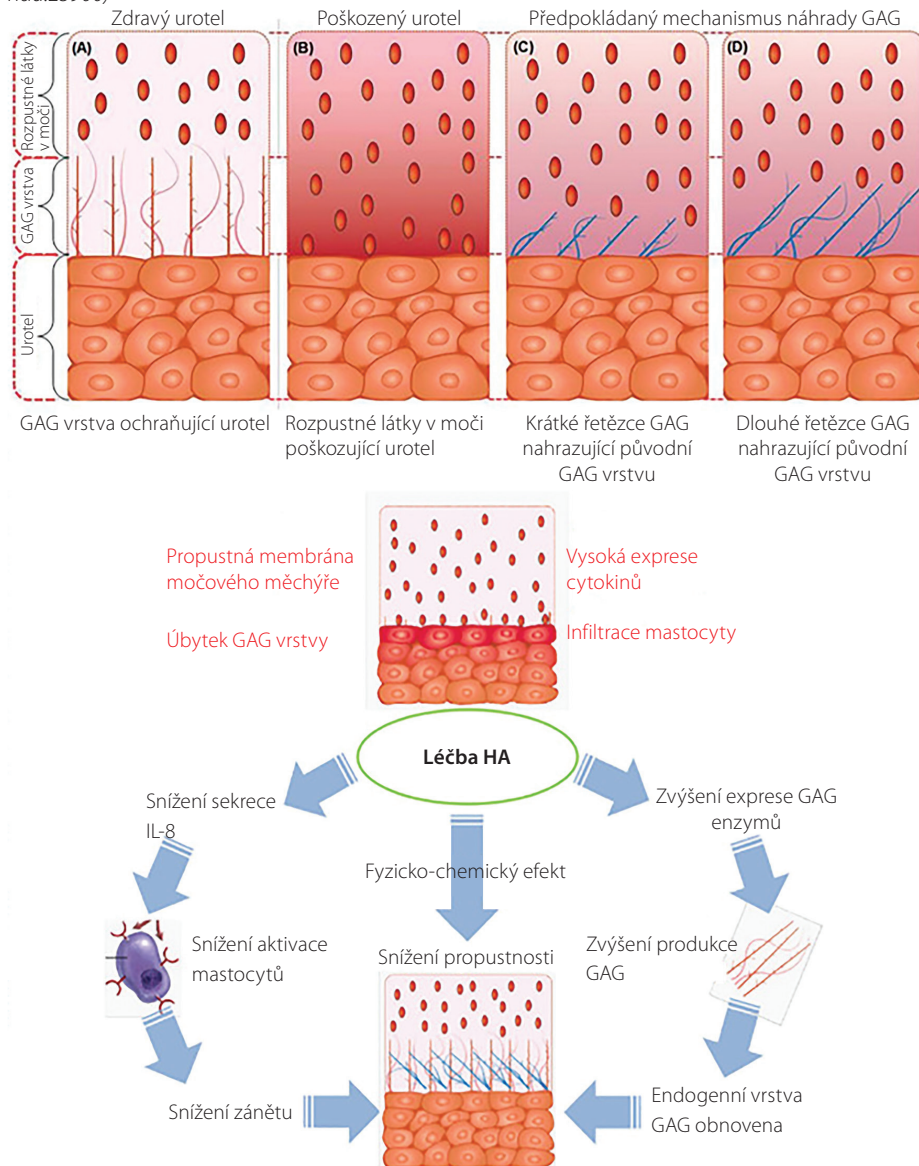
- K intravezikální instilaci indikovaný v případech chronických recidivujících zánětů močového měchýře různé etiologie (**bakteriální infekce, chemická a postradiační cystitida**).
- Klinické důkazy prokazují, že ialuril[®] Prefill ve srovnání s aplikací samotné kyseliny hyaluronové 2,5× redukuje výskyt infekcí močového traktu a **prodlužuje dobu do výskytu další infekce o 130 dní**.¹

Zdravotnický prostředek III. třídy ialuril[®] Prefill 50 ml k intravezikální instilaci je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím zdravotnického prostředku si pečlivě přečtěte návod k použití.

ialuril[®] Prefill je indikován: pro znovuoobnovení (GAG) urotelu močového měchýře častých a recidivujících potíží (např. cystitidy různé etiologie). Vyvážené spojení hyaluronátu sodného (1,6 % – 800 mg/50 ml), chondroitin sulfátu (2 % – 1 g/50 ml) a chloridu vápenatého v 50 ml předplněné stříkačce s IALUADAPTER[®]. Nejsou známy žádné kontraindikace. Při aplikaci může pacient pocítit lokální reakci (podráždění, pálení). Výrobce: IBSA Farmaceutici Italia Srl, Lodi, Itálie

Literatura: ¹ Goddard JC, Janssen DAW. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J. 2018 Jul; 29(7):933-942.

Obr. 1. Účinek kys. hyaluronové na urotel (převzato z <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/nau.23900>)



dyskomfort) vztahující se k močovému měchýři. Často bývá spojená s iritačními příznaky dolních cest močových, jako jsou urgence a polakisurie, typické jsou rovněž dysurie. Obtíže trvají déle než 6 týdnů bez průkazu infekce či jiné blíže stanovené etiologie obtíží. Syndrom chronické bolesti močového měchýře se řadí mezi chronické bolestivé stavy vyvolávající stres a mohou vést ke snížení kvality života. V případě syndromu chronické bolesti močového měchýře se významně snižuje funkce urotelu včetně redukce GAG vrstvy ztrátou chondroitin sulfátu, aberantní exprese adhezních molekul, abnormální diferenciace urotelu se ztrátou bariérové funkce (5).

Lai et al. ve své studii popsali schéma instilace 40 mg kyseliny hyaluronové intravezikální-

ně v týdenních intervalech po dobu čtyř týdnů následované 5 instilacemi v měsíčním intervalu. Toto dávkování bylo srovnatelné s dávkou 40 mg kyseliny hyaluronové každé dva týdny do celkového počtu 12 dávek. Studie ukázala, že v obou srovnávaných skupinách došlo k výrazné úpravě symptomů a zvýšení indexu kvality života (6).

I když použití kyseliny hyaluronové jako náhrada GAG vrstvy je v praxi již 20 let, mnoho studií není kontrolovaných a s malým počtem pacientů. Doporučené postupy Evropské urologické společnosti (EAU Guidelines, 2023) uvádějí použití intravezikální instilace kyseliny hyaluronové či chondroitin sulfátu v léčbě primární bolesti močového měchýře před dalšími invazivními metodami (7).

Kyselina hyaluronová v léčbě post-radiační cystitis

Radioterapie (RT) v rámci léčby karcinomu prostaty narušuje kontinuitu GAG vrstvy sliznice močového měchýře projevující se obrazem post-radiační cystitis. Intravezikální aplikace kyseliny hyaluronové v kombinaci s chondroitin sulfátem napomáhá obnově GAG vrstvy (8). Prospektivní studie z roku 2016 zahrnuje 80 mužů léčených RT pro karcinom prostaty. Z toho 37,5% pacientů hlásilo klinicky relevantní LUTS. Symptomatictí pacienti obdrželi intravezikální instilaci preparátem obsahujícím kyselinu hyaluronovou s chondroitin sulfátem v týdenním režimu v prvním měsíci. Následně v 6., 8. a 12. týdnu. LUTS byly hodnoceny na začátku a po ukončení RT, následně na začátku a po ukončení instilační terapie pomocí ICSI/ICPI dotazníku. Instalační terapie výrazně snížila post-radiační LUTS ($P < 0,001$) a obtěžující příznaky ($P = 0,006$) (9).

Kyselina hyaluronová v andrologii

V andrologii použití kyseliny hyaluronové bylo popsáno v léčbě ejaculatio praecox a Peyronieho choroby (10).

V případě předčasné ejakulace se jedná o snížení senzitivity augmentací penisu pomocí injekční aplikace kyseliny hyaluronové do glans penis. Tato metoda je zvláště oblíbená převážně v Asii. Tato technika se ukázala v randomizované kontrolované studii jako bezpečná s mírným, ale významným prodloužením intravaginálního intervalu do ejakulace (intravaginal ejaculatory latency time – IELT). I přes slibné výsledky této metody EAU Guidelines 2023 nabádají k opatrnosti při užití injekční aplikace kyseliny hyaluronové do glans penis ve srovnání s jinými alternativami v rámci léčby předčasné ejakulace (11).

V prospektivní kontrolované studii z roku 2021 bylo injekční aplikací kyseliny hyaluronové do glans penis docíleno zvýšení maximální glandulární cirkumference v 1., 3. a 6. měsíci sledování. Cílem studie bylo prodloužení IELT s následným zvýšením sexuálním uspokojením v 64,9%, 70,3% a 78,4% ve srovnání s kontrolní skupinou (12).

V rámci konzervativní léčby Peyronieho choroby lze užití injekční intralezionální aplikace kyseliny hyaluronové. V nerandomizované

studii byl srovnáván efekt intralezionální aplikace kyseliny hyaluronové s intralezionální aplikací verapamilu v akutní fázi Peyronieho choroby. Výsledkem bylo výrazné snížení bolestivosti a zakřivení penisu se současným zlepšením erektilní funkce hodnocené pomocí dotazníku IIEF-15 ve skupině s kyselinou hyaluronovou (13). Prospektivní randomizovaná studie fáze III prokázala lepší efekt na zmírnění zakřivení penisu a na celkovou sexuální spokojenost při kombinaci perorálního a intralezionálního podání kyseliny hyaluronové, než u samotné intralezionální aplikace u mužů s časným začátkem Peyronieho choroby (14). I přes tyto slibné výsledky aktuální EAU Guidelines 2023 nedoporučují použití intralezionální aplikace kyseliny hyaluronové samotné či v kombinaci s perorálním podáním k léčbě Peyronieho choroby mimo klinické studie (11).

Kyselina hyaluronová v léčbě stresové inkontinence

Periuretrální či transuretrální injekční implantáty jsou považovány za minimálně invazivní chirurgické řešení stresové inkonti-

nence u žen. V rámci studií bylo vyzkoušeno mnoho materiálů, ať biologických či syntetických. Jednu z variant implantátů představoval dexanomer kyseliny hyaluronové. Tento implantát avšak vykazoval vysoký výskyt nežádoucích účinků v místě aplikace, především tvorbu sterilních abscesů. Proto byl tento přípravek k léčbě stresové inkontinence stažen z trhu (15).

Kyselina hyaluronová v rámci profylaxe vzniku striktury uretry a hrdla močového měchýře

Recidiva striktury uretry po endoskopické uretrotomii představuje častou komplikaci. V rámci randomizované kontrolované studie z roku 2013 byla zkoušena aplikace preparátu s kombinací kyseliny hyaluronové a karboxymethylcelulózy ihned po provedení optické uretrotomie. Výsledky byly povzbudivé. Pouze u 9,4% pacientů po aplikaci kyseliny hyaluronové byla uretrografií verifikována recidiva striktury, v kontrolní skupině ve 22,9% (16). Avšak je potřeba dalších studií k ověření příznivého efektu tohoto využití kyseliny hyaluronové a případnému uvedení do praxe (17).

Kyselina hyaluronová v dětské urologii

V dětské urologii využíváme v rámci chirurgické terapie vezikoureterálního refluxu (VUR) injekční suburetrální implantáty tvořené z dextranomeru kyseliny hyaluronové (Deflux™, Dexell®). Pomocí cystoskopu je implantát injekčně aplikován pod intramurální část ureteru do submukózy. Implantát elevuje ureterální ústí a podpoří distální ureter. Výsledkem je zúžení ureterálního ústí, které zabraňuje refluxu moči do močového a stále umožňuje antegrádní tok moči. Mikční cystografie nám může pomoci s predikcí úspěchu endoskopického výkonu – u VUR v mikční fázi je vyšší pravděpodobnost úspěchu než u VUR v plnicí fázi (18).

Závěr

Využití kyseliny hyaluronové je mnohostranné. Použití najdeme téměř ve všech oborech medicíny. V urologii si svoje místo kyselina hyaluronová již našla. S postupem času budeme nacházet další způsoby, jak tento polysacharid ještě lépe využít.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Selyanin MA, Boykov P, Khabarov VN. Hyaluronic Acid: Preparation, Properties, Application in Biology and Medicine, First Edition; 2015 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.; 17-20.
- Iavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, et al. Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? *Eur Urol.* 2007;51:1534-1541. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17383810/>.
- Goddard JC, Janssen D. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181550>.
- Horňák J, Veselý Š, Havlová K, Babjuk M. Prevence recidivujících cystitid pomocí roztoku hyaluronátu sodného Flaveran®. *Ces Urol.* 2020;24(3):207-213.
- Wyndaele JJ, Riedl C, Taneja R, et al. GAG replenishment therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and Urodynamics.* 2018;1-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30592544/>.
- Lai MC, Kuo YC, Kuo HC. Intravesical hyaluronic acid for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a comparative randomized assessment of different regimens; *Int. J. Urol.* 2013;20:203-207. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925498/>.

- Engeler D, Baranowski AP, Berghmans B, et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain; European Association of Urology. 2023;45:55.
- Klečka J. Hyaluronát sodný – prevence a léčba urologické toxicity při onkologické terapii. *Urol. praxi.* 2021;22(4):181-184.
- Gacci M, Saleh O, Giannesi C, et al. Bladder Instillation Therapy With Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate Improves Symptoms of Postirradiation Cystitis: Prospective Pilot Study. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2016;14(5):444-449. doi: 10.1016/j.clgc.2016.01.016. Epub 2016 Feb 8.; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953222/>.
- Zucchi A, Scropo F, Capogrosso P, et al. Clinical use of hyaluronic acid in andrology: A review; *Andrology.* 2022;10(1):42-50. doi: 10.1111/andr.13083. Epub 2021 Aug 2.; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297894/>.
- Salonia A, Bettocchi C, Capogrosso P, et al. Verze P. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. *European Association of Urology.* 2023;73:103.
- Shebl S, Ali S, Shokr M. Hyaluronic acid injection in the glans penis for the treatment of refractory premature ejaculation: a prospective, controlled study. *Andrologia.* 2021;53(7):e14084. doi: 10.1111/and.14084. Epub 2021 Apr 30.; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930204/>.
- Cocci A, Maida FD, Cito G, et al. Comparison of Intravesical Hyaluronic Acid vs. Verapamil for the Treatment of Acute Pha-

se Peyronie's Disease: A Prospective, Open-Label Non-Randomized Clinical Study. *World J Mens Health.* 2021;27(6):756-762. doi: 10.1089/end.2012.0613. 9: 352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32009312/>.

- Cai T, Tiscione D, Favilla V, et al. Oral Administration and Intravesical Injection of Hyaluronic Acid Versus Intravesical Injection Alone in Peyronie's Disease: Results from a Phase III Study. *World J Mens Health.* 2021;39(3):526-532. Published online 2020 Aug 14. doi: 10.5534/wjmh.200048; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8255397/>.
- Kirchin V, Page T, Keegan PE, et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;CD003881; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336797/>.
- Chung JH, Kang DH, Choi HY, et al. The effects of hyaluronic acid and carboxymethylcellulose in preventing recurrence of urethral stricture after endoscopic internal urethrotomy: a multicenter, randomized controlled, single-blinded study. *J. Endourol.* 2013;27(6):756-762. doi: 10.1089/end.2012.0613; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23470209/>.
- Lumen N, Campos-Juanatey F, Dimitropoulos K, et al. EAU Guidelines on Urethral Strictures. *European Association of Urology.* 2023;12.
- Radmayr C, Bogaert G, Burgu B, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. *European Association of Urology.* 2023;73.

Současné pokroky v mikrochirurgickém ošetření varikokély a microTESE

MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.

Centrum andrologické péče, České Budějovice

V článku je popsán současný vývoj mikrochirurgických operačních technik mikrochirurgické operace varikokély a mikrochirurgického odběru zárodečné tkáně z varlat (microTESE). U operace varikokély přinesl vývoj peroperační mikrovaskulární Dopplerovskou diagnostiku, trojrozměrné zvětšení a bezsvorkovou metodu ligatury spermatických žil při prezervaci spermatických arterií. U microTESE je přínosem možnost předoperační triplexní mikrovaskulární Dopplerovské diagnostiky, hydrodisekce kanálků testis a vysoké zvětšení („high power“) kanálků in vivo s možností mikrometrie kanálků, selekce odběru kanálků s vyšší pravděpodobností přítomnosti spermií a vysoký stupeň ochrany ostatní tkáně testis. Postupy jsou demonstrovány ve fotodokumentaci.

Klíčová slova: mikrochirurgie, varikokéla, 3D zvětšení, bezsvorková ligatura žilní, mikrovaskulární Doppler, micro TESE, hydrodisekce, optoelektronická mikrometrie kanálků testes.

Recent advances in microsurgical treatment of varicocele and microTESE

The article deals with the recent developments in microsurgical techniques for microscopic varicocele surgery and microdissection testicular sperm extraction (microTESE). In varicocele surgery, recent developments have led to intraoperative microvascular Doppler diagnosis, three-dimensional magnification, and clipless ligation of the spermatic veins with preservation of the spermatic arteries. In microTESE, the benefits include preoperative triplex microvascular Doppler diagnosis, hydrodissection of testicular tubules and high magnification of the tubules in vivo with possible micrometry of the tubules, selection of tubule collection sites with a greater likelihood of sperm presence, and a high degree of protection of surrounding testicular tissue. The procedures are demonstrated in the photo documentation.

Key words: microsurgery, varicocele, 3D magnification, clipless vein ligation, microvascular Doppler, microTESE, hydrodissection, optoelectronic micrometry of testicular tubules.

Mikrochirurgická operace varikokély

V roce 1997 bylo v rámci kongresu International Society of Andrology v rakouském Salzburgu možné absolvovat kurz v operační andrologii. V témže roce jsme mohli začít s mikrochirurgickými operacemi varikokél, jako první v České republice. Od té doby se postup mikrochirurgických operací varikokél několikrát změnil, změnil se možnost zvětšení, přibyla možnost mikrovaskulární Dopplerovské kontroly zachování spermatické arterie a bezsvorkové ligatury spermatických žil.

Zvětšení optikou operačního mikroskopu není vždy dostačující k diferenciaci pulzací spermatické arterie. Pulzace výrazně klesají s kontrakcí stěny tepny, která reaguje stahem na dotyk operačních nástrojů při preparaci. Určitého zlepšení je možné dosáhnout aplikací roztoku muskulotropního spazmolytika přímo na stěnu tepny. Papaverin hydrochlorid, používaný v počátcích této mikrochirurgické techniky, již není k dispozici. Je možné využít muskulotropních spazmolytik používaných v současnosti – např. butylskopolaminu. Naléhající konkomitantní cévy však mohou

komplikovat diferenciaci spermatické tepny při přenosu pulzací; pak hrozí prezervace jedné z konkomitantních žil namísto arterie, která může být přerušena namísto žíly, nebo ponechání vén(y), které jsou zdrojem perzistence/recidivy varikokély (3).

Průtok krve tepnou je možné zcela jednoznačně identifikovat Dopplerovskou diagnostikou (4). K identifikaci spermatické tepny při operaci varikokély byly užívány tužkové sondy o frekvenci kolem 8–10 MHz, u kterých byl problém s šířkou sondy přesahující šíři tepny (sonda 10 mm, tepna 1,0–1,5 mm).



MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.
Centrum andrologické péče, České Budějovice
kubicekmudr@email.cz

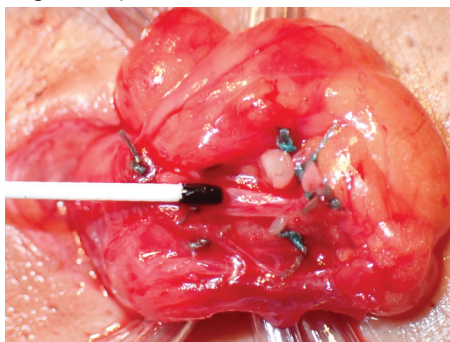
Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):68-71
Článek přijat redakcí: 9. 1. 2023
Článek přijat k publikaci: 26. 2. 2023

Problémy vyřešil vývoj mikrovaskulární sondy o šíři 1,2 mm (Obr. 1), tj. s průměrem srovnatelným se spermatickou tepnou, o frekvenci 16–20 MHz (3). Průtok tepnou je možné sledovat na monitoru, kde běží křivka a podle možností přístroje jsou monitorovány parametry toku krve umožňující spektrální dopplerovskou analýzu toku (Obr. 2).

Dopplerovská technika a pozdější metoda bezsvorkové ligatury žilní vyžadují více prostoru v operačním poli, kde operační mikroskop zabírá dosti místa. Snaha o náhradu mikroskopu operační kamerou s vysokým rozlišením přinesla uvolnění prostoru v operačním poli, ale také zvýšení nároků na orientaci a koordinaci pohybů; sledování obrazu na velkoplošném monitoru nebo

z dataprojektoru může připomínat koordinaci pohybů při laparoskopické operaci, ale zde je operační pole menší, pohyby nástrojů mnohem jemnější. Výhody v současné době přináší kombinace optického systému na hlavovém nástavci operatéra, kde je pro každé oko samostatná optická jednotka umožňující fixní zvětšení až 8x, s výhodou prostorového vidění (3D) a současně s možností sledování obrazu z kamery s možností proměnlivého zvětšení v plošném obraze (2D, zvětšení až 80x), na monitoru či s dataprojekcí na stěně (Obr. 3). Tyto možnosti zobrazení přináší volné operační pole, kde lze lépe preparovat, a vynikající přehled s výhodou prostorového vidění, které přijde vhod při nakládání ligatur bez použití cévních svorek.

Obr. 1. Peroperační mikrovaskulární Dopplerovská diagnostika, po resekci konkomitantních vén



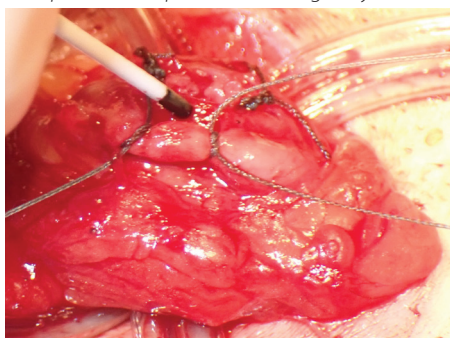
Obr. 2. Zvětšení 2D – kamera, dataprojekce, v popředí mikrovaskulární Dopplerovský přístroj



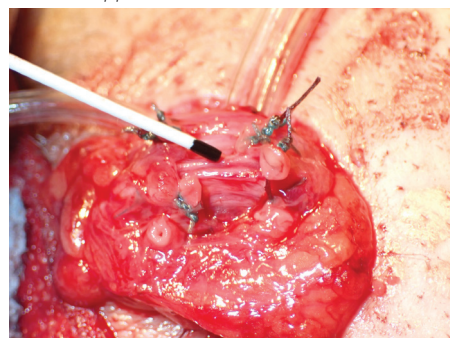
Obr. 3. Optický 3D systém, 2D zvětšení na obrazovce



Obr. 4a. Microvaskul. Doppler a spermatica, no clamps resection, před utážením ligatury



Obr. 4b. St. p. no – clamps resekci – microvaskulární Doppler

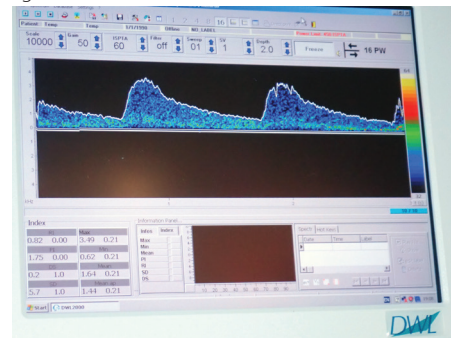


Klasický uzávěr věny ligaturou po zasvorkování peánem má nevýhodu nemožnost opravit uložení ligatury, pokud dojde k dislokaci tepny vláknem či k periarteriální kompresi branží svorky. Mnohonásobná dislokace stěny tepny množstvím ligatur a tlak naléhajícího ligačního materiálu v okolí tepny může významně snížit průtok krve spermatickou tepnou, zhoršit perfuzi, nutrice tkáně a zvýšit pooperační bolestivost. Možnosti bezsvorkové ligatury jednoduchým podvlečením vlákna s monitorací perfuze spermatickou arterií mikrovaskulární dopplerovskou sondou před, během a po dotažení ligatury (Obr. 5 a 6) jsou dalšími kroky vpřed při snaze o šetrnost výkonu při prezervaci průtoku krve spermatickou tepnou (Obr. 4a, b). Tím, že nejsou k uzávěru tepny používány cévní svorky, se zároveň získá několik cenných milimetrů délky cévy, které umožňují provést ligatury vén probíhající v blízkosti tepny bez tenze, s plnou kontrolou zachování integrity perfuze spermatickou tepnou. Nevýhodou je určité prodloužení operačního času.

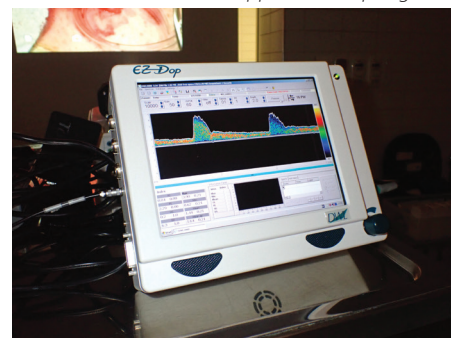
Mikrochirurgický odběr zárodečné tkáně z varlat (microTESE)

Odběr zárodečné tkáně testes k asistované reprodukci může být jedním z postupů vedou-

Obr. 5. Microvascular Doppler control před ligaturou



Obr. 6. Microvascular Doppler control po ligatuře



cích k získání spermií a k fertilitě při nonobstrukční azoospermii (5). Odběry pod optickým zvětšením (micro Testicular Sperm Extraction = mTESE) provádíme v České republice od roku 1998, první odběr touto technikou provedl v r. 1998 MUDr. Karel Kočí, CSc.

Vzhledem k tomu, že úspěšnost odběru ve smyslu záchytu spermií při odběru je kolem 50% (1, 5), objevuje se delší doba snaha o předoperační hodnocení parametrů, které by umožnily cílený odběr, hlavně z oblastí tkáně s lepšími podmínkami pro tvorbu zárodečných buněk. Jedním ze základních předpokladů tvorby spermií je výživa tkáně, zajišťovaná systémem cév varlete. Gilbert (2) v roce 2015 publikoval dopplerovské parametry RI (index rezistence) a PSV (Peak Systolic Velocity) intratestikulárních cév, které dle jeho sdělení mohou být lepším prediktorem dyspermie nežli hodnota FSH a objem varlete. Ve studii mělo 80 mužů s normální analýzou spermatu RI $0,56 \pm 0,05$ a 80 mužů s postižením spermiogeneze mělo statisticky signifikantně vyšší RI $0,68 \pm 0,6$. RI nad 0,60 byl indikativní pro abnormální kvalitu semene (2). Hodnocení intratestikulární arteriální perfuze umožňují high-end konfigurace ultrasonografických/dopplerovských přístrojů s vysokofrekvenčními sondami (24 MHz) a s mikrovaskulárními programy. Na obrázcích 7 a 8 je patrný záznam z vyšetření na tomto přístroji u pacienta, který měl v oblasti tkáně levého testis RI 0,50 a ve tkáni pravého testis 0,62. Nastavení mikrovaskulárního programu na „veins“ se ukázalo jako nejvýhodnější pro detekci pomalého proudění v nejtenčích tepnách. Lišit se v hodnotách RI mohou i různé segmenty jednoho testis; předoperační vyšetření pak může splnit roli mapování, které ukáže, ve kterých segmentech testis je větší pravděpodobnost záchytu spermií při mTESE.

Mikrovaskulární peroperační Doppler je při mTESE výhodou při snaze vyhnout se poškození tepen testis, krvácení a poruše nutrice (Obr. 9).

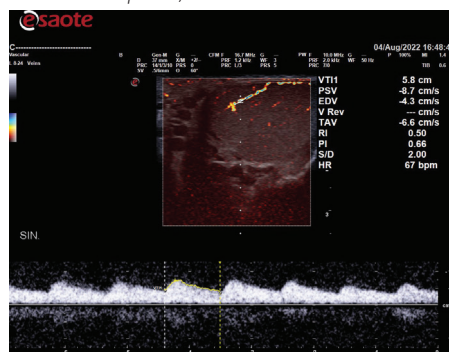
Šetrnost preparace tkáně testis je výrazně zvětšena při hydrodisekci (Obr. 10), kdy proud fyziologického roztoku šetrně rozhrnuje kanálky testis a zároveň odplavuje krev zhoršující přehled.

Techniky zvětšení, které byly popsány v odstavci věnovaném varikokéle, mohou být použity i při mTESE. Při rozhodování o místě

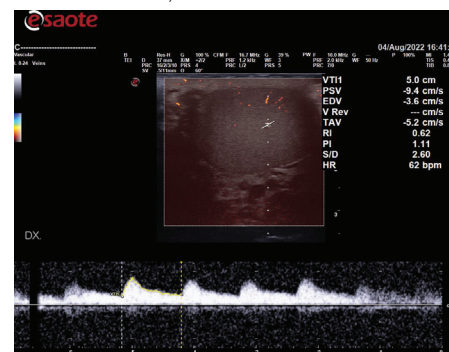
odběru tkáně může přispět k úspěchu vysoké optoelektronické zvětšení; HP – high („horse“) power peroperační mikroskopie s možnostmi zvětšení až do 400x. Vysoké stupně zvětšení však vedou ke zmenšování operačního pole, což je nepraktické pro techniku odběru. Optoelektronický obraz je možné během operace sledovat v dataprojekci na stěně operačního sálu (Obr. 11). Již při zvětšení kolem 100x je možné provést v software přístroje in vivo mik-

rometrii průměru zárodečných kanálků (Obr. 12 a 13). Z opakovaných měření vyplývá, že rozdíl průměru kanálků bez spermiogeneze a se zachovanou spermiogenezí je 1/3 průměru a více. Definitivní hodnocení referenčních hodnot in vivo mikrometrie semenných kanálků bude potřebovat větší počet měření. Měření by mělo přinést možnost cíleného odběru, zvýšení pravděpodobnosti záchytu spermií při mTESE, zvýšení šetrnosti pro tkáň testis a pro pacienta

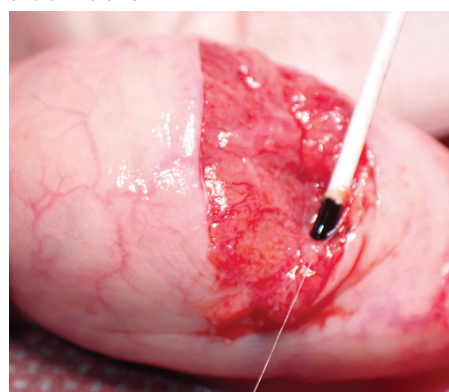
Obr. 7. RI – pod 0,60



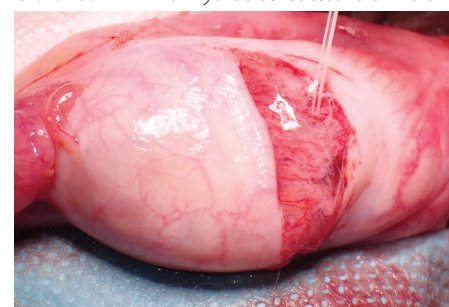
Obr. 8. RI nad 0,60



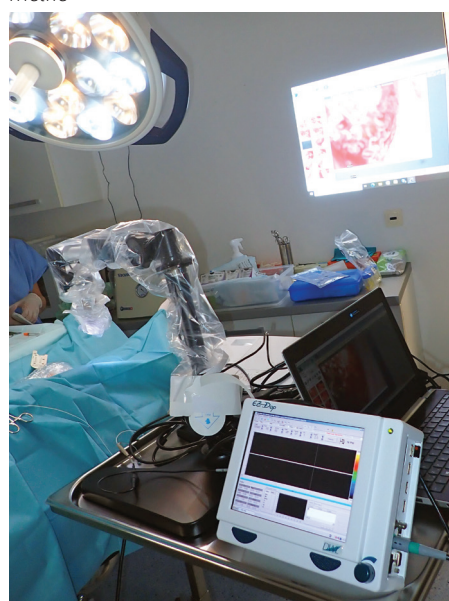
Obr. 9. HPmTESE mikrovaskulární Doppler testikulární tkáně



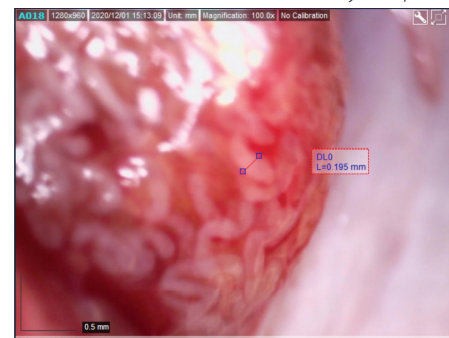
Obr. 10. HPmTESE hydrodisekce testikulární tkáně



Obr. 11. HPmTESE projekce, intraoperační mikrometrie



Obr. 12. Mikrometrie mHP TESE tubuly bez spermií



Obr. 13. Mikrometrie mHP TESE tubuly se spermiemi



(odběr malého objemu vzorků tkáně s vysokou pravděpodobností výskytu spermií), bez ztráty tkáně, která neobsahuje spermie, ale obsahuje Leydigovy buňky (4, 5), produkující testosteron.

Výše uvedené postupy jsou časově náročné, vyžadují adekvátní přístrojové vybavení a erudici lékaře. Znamenají však významné zlepšení podmínek pro úspěch při léčbě, při

zvyšování šetrnosti k cévám, tkáni testes a celému organismu pacienta.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Guidelines Evropské urologické asociace pro mužskou infertility (2020) s aktualizací o hodnoty 6. vydání WHO laboratorního manuálu pro vyšetření a zpracování lidského semene (2021). Solen. Urol. praxi 2022. A.

2. Gilbert BR (ed.). Ultrasound of the Male Genitalia, Springer 2015.

3. Esteves SC, Cho ChL, Majzoub A, Agarwal A (eds.). Varicocele and Male Infertility, Springer 2019.

4. Sandlow JI. (Ed.). Microsurgery for Fertility Specialists. Springer 2013.

5. Parekattil SJ, Esteves SC, Agarwal A (Eds.). Male Infertility. 2nd. Springer 2020.

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU

Urol. praxi. 2023;24(2):71

Kubíček V.

Současné pokroky v mikrochirurgickém ošetření varikokély a microTESE

Urol. praxi. 2023;24(2):68-71

Varikokéla představuje poměrně častou abnormitu žil skrota, se kterou se setkáváme přibližně u 15 % zdravých mužů. Ve skupině mužů vyšetřovaných pro patologický spermio-gram bývá zjištěna ve 25 % a u mužů vyšetřovaných pro infertility dokonce až v 5–40 % případů (1, 2). Přesný důvod testikulární dysfunkce u mužů s varikokélou nebyl doposud objasněn, ale předpokládá se negativní vliv zvýšené skrotální teploty, hypoxie tkáně varlete a vliv oxidativního stresu (2). Řešení varikokély vede u mnoha mužů ke zlepšení parametrů spermio-gramu a ústupu případných klinických projevů (3, 4). Některé studie rovněž ukazují, že z korekce varikokély mohou profitovat i muži s nízkou hladinou testosteronu (5).

Varikokelektomie je účinnou možností řešení varikokély. V článku autor ukazuje vývoj varikokelektomie od postupů přes tříselný vaz až k mikrochirurgickým výkonům, které jsou aktuálně považovány na neúčinnější a nejbezpečnější techniku (1, 6). Mikrochirurgická varikokelektomie v současnosti představuje pro pacienta minimálně zatěžující zákrok

s krátkou dobou hospitalizace a je běžně prováděn na všech dobrých urologických pracovištích. V porovnání s dalšími technikami je mikrochirurgický přístup vysoce účinný s nejnižším výskytem recidiv. Výskyt recidiv ve studiích, na které odkazují Doporučené postupy Evropské urologické společnosti, je udáván v 0,4 % případů, rovněž s minimálním výskytem komplikací (1). Autor v textu nastiňuje možnosti dalšího zkvalitnění tohoto výkonu. Popisuje postupy, které mohou pomoci vizualizovat testikulární arterii a snížit tak riziko jejího možného poranění – přes spasmolytika až k perioperačnímu ultrasonografickému zobrazení. Rovněž se v textu věnuje optickému zvětšení a novým možnostem ligace vén. K článku je přiřazen i velmi zajímavý obrazový doprovod, který pomáhá přiblížit tento postup. Vzhledem tomu, že vždy je možné něco zlepšovat, jsou uvedené techniky jednou z možností. Při vysoké kvalitě a efektivitě v současné době prováděných postupů je otázkou, zda prodražení o další vybavení bude přinášet příslušný cost benefit.

Získání spermií ze zárodečné tkáně varlete či nadvarlete (MESA/TESE) je bezpečný a šetrný postup umožňující mužům s azoospermii či poruchou ejakulace mít za pomoci metod asistované reprodukce vlastního potomka. I v tomto případě peroperační použití mikroskopu (microTESE) pomohlo zvýšit účinnost a bezpečnost výkonu (1, 7). Mikroskopem lze identifikovat kanálky, které jsou silnější a u kterých je tak vyšší šance, že v nich bude spermiogeneze zachována. V porovnání s konvenčním TESE je odebíráno menší množství testikulární tkáně, což snižuje riziko následných komplikací (1).

Objevují se názory, že hodnocení perfuze tkáně varlete před TESE může predikovat výsledek odběru. Data však zatím nejsou zcela jednoznačná (1). Autor v textu obsáhle popisuje možnost perioperačního využití Dopplerovské ultrasonografie, která může pomoci zvýšit šanci na záchyt spermií v testikulární tkáni.

MUDr. Marcela Čechová, Ph.D., FEBU

Urologická klinika FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha

marcela.cechova@fnmotol.cz

LITERATURA

1. Sallonia A, Bettocchi T, Capogrosso T, et al. Sexual and Reproductive Health. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.

2. Jensen CFS, Østergren P, Dupree JM, et al. Varicocele and male infertility. Nat Rev Urol. 2017;14(9):523-533.

3. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology. 2007;70(3):532-538.

4. Baek SR, Park HJ, Park NC. Comparison of the clinical characteristics of patients with varicocele according to the presence or absence of scrotal pain. Andrologia. 2019;51(2):e13187.

5. Chen X, Yang D, Lin G, et al. Efficacy of varicocelectomy in the treatment of hypogonadism in subfertile males with clinical varicocele: a meta-analysis. Andrologia. 2017;49(10).

6. Ding H, Tian J, Du W et al. Open non-microsurgical, lapa-

roscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. BJU Int. 2012;110(10):1536-1542.

7. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, et al. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2015;104(5):1099-1103.e1-3.

Nedostatek testosteronu v dospělosti, diagnostika a možnosti terapeutické substituce

doc. MUDr. Taťána Šrámková, CSc.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně

Urologická klinika 1. LF a VFN v Praze

Klinika traumatologie LF MU v Brně

Hypogonadismus s pozdním začátkem v dospělosti představuje významný zdravotní problém, protože na základě vztahu nízkých hladin testosteronu a diabetu, kardiovaskulárních onemocnění a osteoporózy vede ke snížení délky i kvality života. Hypogonadální muži umírají dříve než muži dostatečně zásobení androgeny a na této skutečnosti se výrazně podílejí kardiovaskulární onemocnění a diabetes. Diagnostika deficitu testosteronu vyžaduje laboratorní potvrzení abnormální hladiny a přítomnost klinických projevů. Je-li diagnóza potvrzena, je doporučena úprava životního stylu a testosteronová substituce injekční, orální nebo transdermální. Volba formy androgenní terapie by měla být provedena na základě preference pacienta, farmakokinetiky, nákladů na léčbu s dosažením hladiny testosteronu v terapeutickém rozmezí (obvykle > 12 až < 18 mmol/l) v souladu s doporučeními Evropské urologické společnosti. Pacient musí být pravidelně monitorován provedením fyzikálního vyšetření včetně vyšetření prostaty a komplexní analýzou séra. Benefitem léčby pro pacienta je dosažení fyziologických hladin testosteronu, zlepšení sexuálních funkcí, svalové síly a hmoty, zvýšení energie, kostní denzity, pocitu životní pohody a zlepšení kardiovaskulární morbidity.

Klíčová slova: testosteron, hypogonadismus s pozdním začátkem v dospělosti, androgenní substituční léčba, transdermální testosteron.

Testosterone deficiency in adulthood, diagnosis and possibilities of therapeutic substitution

Late-onset hypogonadism in adulthood represents a significant health problem because, based on the association of low testosterone levels with diabetes, cardiovascular disease and osteoporosis, it leads to reduced length and quality of life. Hypogonadal men die earlier than men with a sufficient supply of androgens, and cardiovascular disease and diabetes contribute significantly to this. The diagnosis of testosterone deficiency requires the presence of clinical manifestations and laboratory confirmation of its abnormal level. If the diagnosis is confirmed, lifestyle modification and injectable, oral or transdermal substitutions are recommended. The choice of the form of androgen therapy should be made on the basis of patient preference, pharmacokinetics, cost of treatment with achieving a testosterone level at half the normal level according to the recommendations of European Association of Urology. The patient must be regularly checked up by performing a physical examination including prostate examination and comprehensive serum analysis. The benefit of the treatment for the patient is the achievement of physiological levels of testosterone, improvement of sexual functions, muscle strength and mass, increase of energy, bone density, feeling of well-being and improvement of cardiovascular morbidity.

Key words: testosterone, late-onset adult hypogonadism, androgen therapy, transdermal testosterone.

Úvod

Mužský karyotyp s genetickou výbavou 46XY je předpoklad přirozené kaskády dějů:

GnRH (gonadotropiny uvolňující hormon, gonadoliberin) je odpovědný za sekreci hypofyzárních hormonů FSH (folikuly stimulující hor-

mon) a LH (luteinizační hormon). LH působí na Leydigovy buňky varlat produkující testosteron. FSH je odpovědný za spermatogenezi.



doc. MUDr. Taťána Šrámková, CSc., Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně, Urologická klinika 1. LF a VFN v Praze, Klinika traumatologie LF MU v Brně
tatana.sramkova@mou.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):72-79
Článek přijat redakcí: 7. 3. 2023
Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2023

Testosteron principem negativní zpětné vazby tlumí sekreci LH i FSH. Narušení fyziologických poměrů na kterémkoli stupni této kaskády dějů vede ke změnám, které se manifestují jako hypogonadismus. Nález vysokých hladin FSH a LH predikuje příčinu poruchy na úrovni testes. Nález nízkých hladin FSH a LH vyžaduje diagnostické odlišení hypofyzárního (sekundárního) od hypotalamického (terciárního) hypogonadismu (1).

Testosteron je nejdůležitějším zástupcem androgenů, jejichž produkce je řízena hypotalamo-hypofyzárním systémem. Testosteron je produkován u mužů ze dvou třetin v Leydigových buňkách varlete, které obsahují receptory pro hypofyzární LH. V normálních varlatech je přítomno asi 25 mg testosteronu, denně se v průměru vylučuje 5–10 mg, jednu třetinu produkce obstarávají nadledviny. Varlata také produkují menší množství jiných androgenů. Androgeny hrají klíčovou roli v mužské reprodukci a sexualitě. Testosteron má nepostradatelnou funkci v embryonálním období, kdy určuje vývoj mužského fenotypu, a na konci embryonálního vývoje iniciuje sestup varlat do šourku. Je rozhodující pro vývoj a růst mužských pohlavních orgánů a nepostradatelný pro pubertu, mužskou fertilitu, mužskou sexualitu, tvorbu svalů, typicky mužskou stavbu těla, mineralizaci kostí, metabolismus tuků a kognitivní funkce (1, 2). Stimuluje spermatogenezi. Testosteron má anabolickou a androgenní účinnost, zvyšuje objem kostní hmoty a ukládání kalcia, stimuluje růst svalů, potlačuje známky zánětu, má imunomodulační aktivitu, potlačuje expresi TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor), cytokinů IL-1beta, IL-6 a zvyšuje tvorbu anti-aterogenního cytokinu IL-10. Má protektivní vliv na některé rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, jako jsou obvod pasu či růst HDL-cholesterolu. Stimuluje lipolýzu, inhibuje aktivitu lipoprotein-lipázy. Testosteron řídí strukturální integritu penisu nezbytnou pro regulaci funkce penisu stejně jako enzymatickou aktivitu v corpora cavernosa včetně pozitivního působení na tvorbu oxidu dusnatého (NO). Testosteron zvyšuje aktivitu NOS (syntáza oxidu dusnatého), produkci NO, ovlivňuje vaskulární tonus, cévní dilataci a cévní průtok, a tím erekci (2).

Hypogonadismus v dospělosti, Late-onset hypogonadism

Hypogonadismus u dospělých, hypogonadismus s pozdním začátkem v dospělosti (LOH – Late-onset Hypogonadism, synonymum Testosterone Deficiency Syndrome – TDS) je definován jako nedostatek testosteronu, obvykle spojený s klinickými příznaky nebo subjektivně prožívanými příznaky u muže, který měl normální pubertální vývoj.

Mužský hypogonadismus může nepříznivě ovlivnit mnohočetné funkce orgánů a kvalitu života (QoL). Je nejčastější formou hypogonadismu. Na rozdíl od ženského přechodu nevede stárnutí u mužů k plné ztrátě fertility. Stejně tak útlum sekrece testosteronu nepostihuje všechny muže stejně (3).

Klasifikace

V roce 2017 Grossmann a Matsumoto navrhli novou klasifikaci hypogonadismu dospělých mužů, rozlišování funkčního hypogonadismu od organického. Muži středního a staršího věku (≥ 50 let), kteří jsou obézní a trpí komorbiditami, mají sníženou hladinu testosteronu a klinické příznaky odpovídající nedostatku androgenů. Obvykle nevykazují anatomickou patologii osy hypotalamus-hypofýza-varlata, ale mají funkční hypogonadismus, který je potenciálně reverzibilní a může reagovat na změnu životního stylu (úbytek váhy, pohyb) a kompenzaci komorbidit. Funkční hypogonadismus je důsledkem komorbidit/současné podávaných léků. Léčba základních příčin funkčního hypogonadismu a symptomů by proto měla doprovázet substituční terapii testosteronem (4).

Epidemiologie

Prevalence hypogonadismu se zvyšuje s věkem. Hlavními příčinami jsou centrální obezita a další přidružená onemocnění (např. diabetes) a celkově špatný zdravotní stav (5). U zdravých stárnoucích mužů dochází pouze k pozvolnému, malému poklesu testosteronu. U „zdravých“ mužů ve věku 40–79 let se výskyt hypogonadismu pohybuje mezi 2,1 a 5,7% (3).

Fyziologický pokles hladiny testosteronu začíná od 35. roku věku, roční pokles je o 0,4% celkového testosteronu. Vysoká prevalence tzv. symptomatického hypogonadismu je ve specifických populacích pacientů

s diabetem 2. typu (DM2T), metabolickým syndromem (MetS), obezitou, kardiovaskulárním onemocněním (KVO), s chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální (CHOPN), onemocněním ledvin a onkologickým onemocněním (3, 5). Nedostatek testosteronu je běžný u obézních mužů a je spojen se zmožením viscerálního tuku, ale také vede k ukládání lipidů v játrech, svalech, cévách, vede k ateroskleróze. Ateroskleróza je chronické zánětlivé onemocnění, při kterém jsou uvolňovány do oběhu prozánětlivé cytokiny, které potlačují uvolnění testosteronu z osy hypotalamus-hypofýza-gonády (5). Je přímá vazba mezi DM2T a LOH: 42% mužů s DM2T má hypogonadismus. Třicet procent mužů s erektilní dysfunkcí (ED) má koexistující hypogonadismus (3). Muži s obezitou, metabolickým syndromem a DM2T mají nízký celkový a volný testosteron a nízký globulin vázající pohlavní hormony (SHBG). A nález nízké hladiny testosteronu a/nebo SHBG predikuje rozvoj metabolického syndromu a DM2T (5). Viscerální obezita u mužů s nízkou hladinou testosteronu, metabolickým syndromem a/nebo diabetem 2. typu působí prostřednictvím prozánětlivých faktorů, které přispívají k vaskulární endoteliální dysfunkci s nepříznivými následky, jako je zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a erektilní dysfunkce (3).

Etiologie symptomatického hypogonadismu, komorbidit

Nedostatkem testosteronu jsou ohroženi polymorbidní muži, obézní, s DM2T, nemající pohyb, muži s viscerální obezitou, aterosklerózou, osteoporózou, renální insuficiencí, hemodialyzovaní i s onemocněním jater. Diabetici, zejména ti s diabetickými komplikacemi jako retinopatie, nefropatie a polyneuropatie, mají vyšší prevalenci andropauzálních symptomů, jako jsou ED, poruchy spánku či deprese (6, 7).

Velmi pravděpodobně budou mít nízkou hladinu testosteronu muži s diagnostikovanou infertilitou, onemocněním, ozářením či po úrazu hypofýzy i ti, kteří zneužívají drogy. Některé druhy chemoterapie vedou k poškození Leydigových buněk varlete, což vede k vyvolání symptomatologie charakteristické pro hypogonadismus (1, 3).

Klinický obraz

Symptomy spojené s nedostatkem testosteronu jsou často nespecifické, patří k nim únava, neschopnost zvládat intenzivní činnost, ztráta energie či slabost. K sexuologovi/andrologovi nemocného často přivede nízké libido, snížení frekvence sexuální aktivity, ztráta spontánních erekcí, ale i ED. Někdy si muži stěžují na méně intenzivní ejakulaci a snížený objem ejakulátu. Popisují úbytek svalové síly i hmoty, přírůstek na váze, abdominální obezitu (obvod pasu ≥ 102 cm), poruchy spánku, noční pocení a návaly horka, muži i jejich partnerky si stěžují na podrážděnost, zvýšenou afektivní dráždivost, sníženou spokojenost a změnu nálady, smutek, popisují symptomy deprese, problémy s krátkodobou pamětí, sníženou schopnost soustředit se, ztrátu sebevědomí. Významný nedostatek testosteronu vede k neplodnosti (1, 2, 3). Prevalence psychosomatických symptomů a metabolických rizikových faktorů byla ve studii stárnoucích mužů spojena s klesajícími hladinami androgenů, př. ztráta libida byla signifikantně asociována s hladinou testosteronu < 15 nmol/l, diabetes a deprese u mužů s testosteronem < 10 nmol/l a ED korelovala s hladinami testosteronu < 8 nmol/l, avšak žádný důkaz pro koncentraci testosteronu a odpovídající symptomy deficitu neexistuje (8).

Hypogonadální muži mají zvýšené riziko KVO. TDS je spojen s přítomností aterosklerózy a rizikovými faktory KVO, jako jsou viscerální obezita, inzulinová rezistence a hyperglykemie, dyslipidemie, hypertenze. Hypotestosteronemie se tak stává prediktorem iktu a ischemických atak a predikuje kardiiovaskulární a celkovou mortalitu (9).

Erektilní dysfunkce spojená s nálezem nízké hladiny testosteronu představuje první nápadný příznak KVO či DM2T. Epidemiologické studie prokazují, že muži mající nízkou hladinu testosteronu, se dožívají nižšího věku a mají vyšší úmrtnost na kardiologická, onkologická, ale i respirační onemocnění (10). Ačkoli deficit androgenů hraje při mužském stárnutí klíčovou roli, dochází také k jiným endokrinním změnám. Negativní změny se týkají somatotropinu, melatoninu, funkce štítné žlázy, endokrinní funkce pankreatu, leptinu, vlivem hormonů dochází ke změnám v energetickém metabolismu, ale i ve vodním a minerálním hospodaření včetně vápníku (2).

Diagnostika

Diagnóza mužského hypogonadismu s pozdním začátkem v dospělosti musí zahrnovat perzistentní klinické symptomy a biochemické důkazy nedostatku testosteronu (Obr. 1).

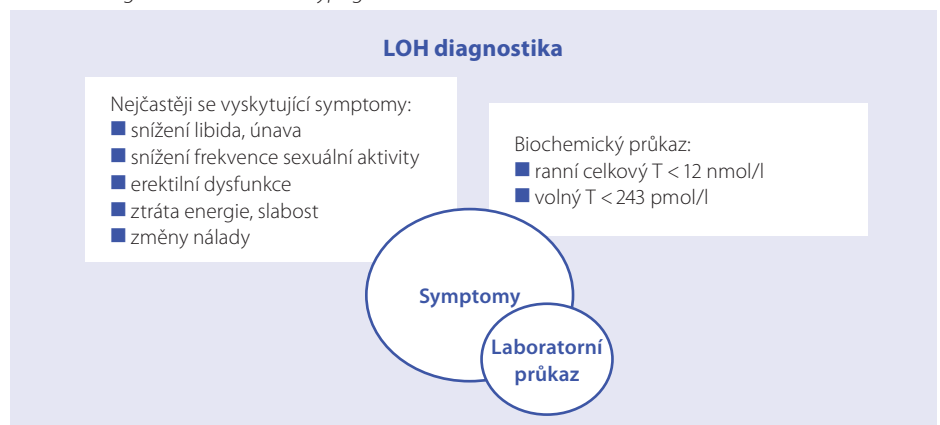
U muže s podezřením na LOH je doporučeno komplexní vyšetření somatické, laboratorní a dotazníkové. Při somatickém vyšetření je třeba se zaměřit na gynekomastii, ochlupení, stanovení BMI (Body Mass Index), měření obvodu pasu, vyšetření varlat a penisu, provedení digitálního rektálního vyšetření prostaty a zhodnotit kardiiovaskulární status nemocného (Tab. 1). Kromě stanovení hladiny celkového testosteronu (total T, tT) je třeba vyšetřit krevní obraz, hladinu prolaktinu (PRL), LH a FSH, s výhodou v rámci diferenciální diagnostiky je vyšetření tyreoidu stimulujícího hormonu (TSH) (1, 2, 3). U dvojnásobné hladiny PRL je doporučeno provést MRI (magnetická rezonance) hypotalamo-hypofyzární oblasti, stejně jako u mužů s hladinou testosteronu < 6 nmol/l (3). Obezita značně snižuje koncentraci SHBG, je třeba u obézních neposuzovat deficit testosteronu jen na základě celkového testosteronu, ale ověřit snížení volného testosteronu, fT (5). Vyšetření hladiny testosteronu se provádí biochemickými testy, odběr krve je vhodně

realizovat nalačno mezi 7. a 11. hodinou, protože hladina testosteronu vykazuje cirkadiální variaci, která přetrvává i u stárnoucích mužů, a hladiny testosteronu jsou potenciálně ovlivněny příjmem potravy (1, 2, 3). Dle Guidelines EAU (Doporučení Evropské urologické společnosti) diagnóza mužského hypogonadismu musí splňovat nález nízké hladiny testosteronu < 12 nmol/l (dolní rozmezí tT = 8–12 nmol/l), volný testosteron fT < 243 pmol/l a klinické symptomy verifikované např. Dotazníkem stárnutí muže (Obr. 2); výsledek testu je pozitivní, pokud je skóre > 26 bodů (3, 11, 12). I když výsledné skóre sebesposuzovacího dotazníku nemusí korelovat s naměřenou hladinou testosteronu, je užitečné tuto škálu pacientovi prezentovat pro analýzu dílčích symptomů hypogonadismu s cílem jasně potvrzené diagnózy TDS.

Diferenciální diagnostika

Subjektivně prožívané příznaky nejsou specifické (únava, ztráta energie, snížení svalové síly, poruchy paměti), proto je nezbytná diferenciální diagnostika LOH a spolu s tím odhalení dosud nediagnostikovaných komorbidit. Je třeba vyloučit deprese, demenci, hypotyreózu či hemochromatózu, chronickou renální insuficienci, onkologické onemocnění, cystickou fibrózu, infekci HIV, CHOPN, DM,

Obr. 1. Diagnostika Late-onset hypogonadismu



Tab. 1. Diagnostika LOH

1	Vytipování vhodného pacienta, kterým je každý muž > 40 let stěžující si na únavu, ztrátu libida, erektilní dysfunkci, poruchu nálady, predikcí může být obezita a/nebo diabetes, metabolický syndrom.
2	Provedení odběru krve ráno nalačno mezi 7. a 11. hodinou, doporučuje se opakovat měření 1–2x s měsíčním odstupem. Měříme hladinu celkového testosteronu, tT, PRL (prolaktin), FSH (folikulostimulační hormon), LH (luteinizační hormon), doplnění MRI hypofýzy při dvojnásobné hladině prolaktinu nebo tT < 6 nmol/l.
3	Komplexní somatické vyšetření: prsní žlázy (gynekomastie), charakter ochlupení, BMI (body mass index), obvod pasu, velikost a konzistence varlat i penisu, digitální rektální vyšetření prostaty.
4	Vyplnění Dotazníku stárnutí muže nebo výčet symptomů LOH udávaných pacientem.

metabolický syndrom, ale i alkoholismus, prodělané kraniotrauma či aktinoterapii v oblasti hypotalamo-hypofyzární.

Pozornost je třeba věnovat lékům, které zvyšují hladinu PRL a/nebo snižují libido a mohou vést k nedostatku testosteronu: jde o blokátory dopaminových receptorů, jako jsou neuroleptika, antiemetika, léky interferující s alfa-adrenergním systémem, metyldopa, estrogeny, opiáty, antagonisté histaminových H2 receptorů, antiandrogeny, betablokátory, anxiolytika, antidepressiva či kortikosteroidy (1, 2, 3).

Léčba, substituční terapie testosteronem, testosterone replacement therapy, TRT

Léčba by měla být doporučena výhradně mužům, kteří mají klinické příznaky hypogonadismu, jež jsou spojeny s opakovaně verifikovanou subnormální hladinou testosteronu. Použití TRT u eugonadálních mužů není indikováno. Substituční terapie testosteronem je neúčinná, pokud výchozí hladiny testosteronu jsou > 12 nmol/l, terapeutické odezvy je dosaženo u nemocných s testosteronem < 12 nmol/l, lepších výsledků je dosaženo u nemocných s klinickými symptomy hypogonadismu a testosteronemií < 8 nmol/l (3). Jako metoda první volby by TRT v monoterapii měla být použita u mužů se symptomatickým hypogonadismem a mírnou ED. U těžších forem ED je doporučena kombinace PDE5i a testosteronové léčby, protože vede k lepším výsledkům (3). Hypogonadismus při obezitě má být léčen nejen testosteronovou substitucí, ale i redukcí váhy, nejúčinnější metoda je bariatrická chirurgie (4). Substituční terapie testosteronem by měla být dlouhodobá. Jejím cílem je dosažení fyziologických hladin testosteronu > 12 a < 18 nmol/l, zlepšení sexuálních funkcí, svalové síly, zvýšení energie, kostní denzity, zvýšení pocitu životní pohody a zlepšení kardiovaskulárních rizikových faktorů a kardiovaskulární morbidity. Substituční léčbu však podstupuje < 10% postižených mužů (3). Prvním krokem po potvrzení diagnózy LOH je doporučení úpravy životního stylu, zejména úbytek hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity, přestože je tímto dosaženo pouze malé zvýšení hladiny T. Před započítím

Obr. 2. Dotazník Aging Male Score (AMS)

Test pro muže – dotazník AMS

Které z následujících příznaků na sobě v současné době pozorujete? Prosim, zakroužkujte u každé otázky jedno okénko. Dole sečtěte body ve všech sloupcích a pak celkové skóre.

		1	2	3	4	5
		vůbec ne	málo	občas	často	velmi často
1	Ztrácíte pocit celkové pohody					
2	Bolesti kloubů a svalů					
3	Silné pocení					
4	Problémy se spánkem					
5	Zvýšená potřeba spánku, častý pocit únavy					
6	Podrážděnost					
7	Nervozita					
8	Úzkost					
9	Fyzická vyčerpanost/ nedostatek sil					
10	Snížení svalové síly					
11	Depresivní stavy					
12	Pocit, že to nejlepší již máte za sebou					
13	Pocit vyhoření, pocit, že jste na dně					
14	Zmenšení růstu ochlupení					
15	Snížení schopnosti/frekvence sexuálního styku					
16	Pokles počtu ranních erekcí					
17	Snížení sexuální potřeby/libida					
	Máte nějaké další problémy?	ANO	NE			

Pokud ano, prosím, popište je:

.....

CELKEM

Pokud jste dosáhl skóre 26 a více, může se ve Vašem případě jednat o nedostatek testosteronu.

Měl byste se obrátit na svého lékaře (urologa/praktického lékaře), který Vám vyšetří množství testosteronu (z krve) a doporučí řešení.

androgenní substituce musí být provedena komplexní krevní analýza zahrnující vyšetření hematokritu (hodnota by měla být 48–50%, aby se zabránilo jeho patologickému zvýšení během léčby, zvláště u rizikových mužů, jako jsou pacienti s CHOPN a obstrukčním syndromem spánkové apnoe), lipidového profilu, glykemie, PSA. Zhodnocení kardiovaskulárního statusu je doporučeno před započítím léčby a pravidelně během léčby (3) (Tab. 2). Dnes je testosteron používán nejen v rámci hormonální substituce při jeho deficitu, ale na druhé straně je zneužíván jako doping pro své anabolické působení.

Formy testosteronové substituce

Testosteron jako léčivý přípravek je dostupný ve formě tablet, injekcí a transdermální ve formě gelů. Výběr formy substituce závisí na dohodě lékaře a plně informovaného pacienta. Podle Guidelines EAU by v terapii měly být preferovány krátkodobě působící transdermální gely, protože nejlépe napodobují denní rytmus sekrece testosteronu.

Efekt perorální TRT (testosteron undekanoát) je limitovaný. Hlavní nevýhodou je interakce s tučným jídlem, nepravidelná střevní absorpce perorálních léků, která ztěžuje dosažení individuální optimální terapeutické dávky, a nutnost užívání léku několikrát denně k dosažení stabilních plazmatických hladin testosteronu. Depotní intramuskulární injekce (testosteron undekanoát a směs esterů testosteronu ve formě depotních injekcí) s frekvencí aplikace jedenkrát za tři týdny nebo jedenkrát za 10–14 týdnů jsou pro pacienty pohodlné, ovšem s riziky, které s sebou nese dlouhodobé působení depotního preparátu včetně rizika návratu symptomů TDS před koncem aplikačního období, což řada pacientů špatně toleruje. Nevýhodou je kromě bolestivé aplikace (olejový roztok) nevyrovnaná plazmatická hladina testosteronu (Tab. 3). Krátce působící gely by měly být upřednostněny při zahajování léčby i z důvodu jejího snadného přerušování při možných nežádoucích účincích (3). V ČR jsou dostupné dva přípravky transdermálního gelu (13).

Gel je rychle absorbován stratum corneum a vytváří rezervoár v podkoží, odkud

Tab. 2. Zásady substituční androgenní léčby

Je-li diagnóza LOH potvrzena, je doporučena modifikace životního stylu, zejména úbytek hmotnosti, zvýšení fyzické aktivity, kompenzace komorbidit a substituce T, testosterone replacement therapy, TRT.
Před započítím TRT by mělo být provedeno vyšetření hematologické, kardiovaskulární, prsních žláz a prostaty. Vyhodnotit výsledky laboratorních a klinických vyšetření, respektovat kontraindikace: floridní karcinom prostaty a mammy, srdeční selhání dle NYHA stupeň 3 a 4, infertilita s aktivní touhou dosažení koncepce, hematokrit > 0,50, těžký stupeň benigní hyperplazie prostaty.
První linie TRT je dle Guidelines EAU použití transdermálního gelu.
Podrobná edukace o použití transdermálního gelu a realizaci bezpečnostních opatření by měla doprovázet předpis TRT: definované množství gelu musí být naneseno na kůži nejčastěji v oblasti ramene. Gel musí být jemně rozetřen na kůži v tenké vrstvě. Není nutné ho do kůže vmasírovat, nechá se 3–5 minut zaschnout. Pacient si po aplikaci umyje ruce mýdlem a vodou. Nejméně 2 hodiny, lépe 6 hodin by se pacient neměl sprchovat či koupat a neměl by mít sexuální styk. Gel se nesmí aplikovat na oblasti genitálií, protože vysoký obsah alkoholu může způsobit místní podráždění.
Ustálené hladiny transdermálního testosteronu v plazmě jsou dosaženy přibližně druhý den léčby. Aby mohlo být upraveno dávkování testosteronu, musí být měřeny hladiny testosteronu v séru ráno, nejméně 2 hodiny po aplikaci transdermálního gelu. Doporučeno je hladinu T zkontrolovat po týdnu aplikace gelu s testosteronem.
Pravidelné sledování by mělo být v intervalech nejprve po 3, 6 a 12 měsících a poté každoročně: hematokrit (do 0,54), hemoglobin, lipidový profil, minerály, aktivita transamináz, glykemie, PSA, T, provedení DRE a zhodnocení kardiovaskulárního statusu nemocného. Pokud při TRT je hematokrit > 0,54, je doporučeno snížit dávku T a změnit aplikační formu z intramuskulární na topickou, pokud hematokrit stále zůstává zvýšený, je třeba přerušit TRT a obnovit po normalizaci hematokritu, ale v nižší terapeutické dávce.
Androgenní substituce může být použita v monoterapii v léčbě lehké ED u mužů s LOH.
U mužů s ED užívajících PDE5i androgenní substituce zvyšuje jejich terapeutický efekt.
Monitorace hladiny T při TRT: u transdermálního gelu > 2 hodiny po aplikaci, u tříměsíční depotní injekce (testosteron undekanoát) před další aplikací injekce, u třítydenního depotního testosteronu (směs esterů testosteronu) se krev odebírá uprostřed cyklu.

je nepřetržitě dodáván po 24 hodin po jedné denní aplikaci. Pacient musí být poučen o aplikaci gelu na kůži (nejčastěji v oblasti ramene) a opatřeních vedoucích k eliminaci rizika přenosu testosteronu na jinou osobu. Účinek gelových forem nastupuje velmi rychle do 24 hodin a trvá přibližně 48 hodin, což umožňuje rychle posoudit dosažený klinický efekt a individuálně přizpůsobit dávku. První měření s možnou úpravou dávky je po týdnu aplikace. Vždy při kontrolních odběrech by pacient měl být lačný. Odběr se provádí 2–4 hodiny po aplikaci gelu. Měření je někdy třeba opakovat, protože hladiny testosteronu se mohou lišit. Může se stát, že kůže nad místem vpichu do žíly je kontaminována gelem, což výrazně zkresluje výsledky (3). Při denní aplikaci testosteronového gelu je dosaženo fyziologické hladiny bez jejího kolísání a v případě potřeby může být terapie kdykoli ukončena, to jsou hlavní důvody, proč preferovat v TRT transdermální gely. Nutnost každodenní aplikace a dodržení techniky však u některých nemocných zhoršuje compliance. Sublinguální (sublingvální) a bukalní testosteron (denní podání, efektivní, dobře tolerovaná léčba), subdermální depotní testosteron (testosteronové pelety, implantace každých 5–7 měsíců, riziko infekce a odloučení implantátu) či transnazální přípravky testosteronu nejsou v ČR registrovány. Léčba gonadotropiny se u mužů s LOH nepoužívá, její indikaci představuje infertilita mužů s organickým hypogonadismem (3).

Tab. 3. Substituční androgenní léčba dostupná v ČR

Generický název	Způsob podání	Dávkování
Testosteron propionas, decanoas, phenylpropionas, isocaproas	intramuskulární	250 mg/ml 1 × 3 týdny
Testosteron undecanoas	intramuskulární	1 000 mg/4 ml 1 × 10–14 týdnů
Testosteron undecanoas	perorální	40 mg/tob., úvodní dávka 120–160 mg/den (3–4 tob.), pak 40–120 mg tj. 1–3 tob. pro die
Testosteron gely	transdermální	Normální hladiny T je dosaženo 4 hodiny po aplikaci, po vysazení se hladina T vrací k hodnotám před léčbou během 4 dnů, 1x denně

Bezpečnost testosteronové substituční léčby

Absolutní kontraindikace TRT jsou neléčený karcinom prsu a prostaty, akutní kardiovaskulární příhoda stejně jako nekontrolované nebo nedostatečně kontrolované městnavé srdeční selhání, hematokrit $\geq 54\%$ a u mužů s aktivní touhou po dítěti; TRT potlačuje endogenní sekreci testosteronu i spermatogenezi (1, 2, 3).

Relativní kontraindikace představují závažné symptomy dolních močových cest (LUTS, IPSS > 19), základní hematokrit 48–50 % a familiární anamnéza žilního tromboembolismu, který byl zachycen u mužů se základní diagnózou trombofilie, jako jsou Leydenská mutace, protrombinové mutace a homocysteinurie (3).

Terapie testosteronem není spojena s rizikem vzniku nové kardiovaskulární příhody.

Prohlášení Evropské lékové agentury (European Medicines Agency, EMA) z 21. 11. 2014 potvrzuje, že neexistují konzistentní důkazy zvýšeného rizika srdečních problémů v souvislosti s užíváním léčivých přípravků s testosteronem u mužů s hypogonadismem.

To však nevylučuje nutnost zhodnocení kardiovaskulárních rizikových faktorů před zahájením léčby a jejich pravidelné sledování během léčby. Muže s hypogonadismem, existujícím KVO, anamnézou TEN (tromboembolická nemoc) nebo chronického srdečního selhání je třeba léčit opatrně, po konzultaci s kardiologem, za pečlivého klinického sledování a pravidelného měření hladin testosteronu a hematokritu. Randomizované kontrolované studie podporují hypotézu, že substituční terapie nevede k histologickým změnám prostaty. Symptomatictí hypogonadální muži po operaci lokalizovaného karcinomu prostaty, kteří jsou bez evidentních známek aktivní nemoci (PSA, abnormální DRE (digital rectal examination), kostní/viscerální metastázy, mohou podstoupit TRT. Použití testosteronové terapie u mužů dříve léčených pro karcinom prostaty by mělo být plně prodiskutováno s pacienty a mělo by být omezeno na jedince s nízkým rizikem recidivy (Gleason < 8, stadium cT1–2a, předoperační PSA < 10 ng/ml) a nesmí být zahájeno dříve než za rok po operaci. Stejně tak u indikovaných pacientů s nízkorizikovým karcinomem prostaty



Optimální start substituční terapie pro muže s nedostatkem testosteronu¹



¹Na základě nejnovějšího doporučení
EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2023

- Transdermální podání - 60 dávek pomocí pumpičky
- Jednoduché použití pro pacienty, denní aplikace
- Individuální dávkování
- Částečně hrazeno ze zdravotního pojištění

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název a složení: Androgel 16,2 mg/g gel, jeden gram gelu obsahuje testosteron 16,2 mg. Jedno stlačení pumpy poskytuje 1,25 g gelu obsahujícího testosteron 20,25 mg. Vícedávkový obal s dávkovací pumpou, který obsahuje 88 g gelu a dodává minimálně 60 dávek. **Indikace:** Přípravek ANDROGEL je indikován u dospělých jako substituční léčba testosteronem u mužského hypogonadismu, pokud byl deficit testosteronu potvrzen klinickými příznaky a biochemickými vyšetřeními. **Dávkování a způsob užívání:** Transdermální podání. Doporučená dávka je množství gelu vydané dvěma stlačeními pumpy (tj. 40,5 mg testosteronu) aplikované jednou denně přibližně ve stejnou dobu, nejlépe ráno. Denní dávku musí lékař upravovat v závislosti na klinických nebo laboratorních výsledcích jednotlivého pacienta. Nesmí přesáhnout čtyři stlačení pumpy neboli 81 mg testosteronu denně. Úprava dávkování se má provádět zvýšením dávky o množství gelu vydané jedním stlačeními pumpy. Dávka musí být titrována podle hladin testosteronu v krvi ráno před podáním dávky. Ustálené hladiny testosteronu v plazmě jsou dosaženy obvykle druhý den léčby tímto léčivým přípravkem. Aby mohla být vyhodnocena potřeba úpravy dávkování testosteronu, musí být od okamžiku dosažení ustáleného stavu měřeny hladiny testosteronu v séru ráno před aplikací přípravku. Hladiny testosteronu v krvi mají být pravidelně hodnoceny. Pokud hladiny testosteronu přesáhnou požadovanou úroveň, může být dávkování sníženo. Pokud jsou hladiny nízké, může být dávkování postupně zvýšeno na 81 mg testosteronu (gel vydaný čtyřmi stlačeními pumpy) denně. **Kontraindikace:** Tento léčivý přípravek je kontraindikován při: známé nebo suspektní rakovině prostaty nebo prsu, známé hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Perorální antikoagulační, ACTH, kortikoidy, antidiabetika. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky u tohoto přípravku při doporučeném dávkování byly psychiatrické poruchy a kožní reakce v místě aplikace. **Zvláštní upozornění:** Podávat pouze při projevech hypogonadismu. Nutno sledovat prostatu, hladiny kalcia v séru, hladiny glukózy a hodnot HbA1c, prsní žlázy, hemoglobin, hematokrit, jaterní funkce a lipidový profil. Opatrnosti je potřeba u pacientů s ICHS, hypertenzí, epilepsií, migrénou, trombofilií nebo s rizikovými faktory pro venózní tromboembolismus; přípravek může vyvolat pozitivní antidopingový test. Nutno dodržovat opatření pro prevenci možného přenosu přípravku na jinou osobu. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: SÚKL, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. www.sukl.cz/nahlasis-nezadouci-ucinek. **Zvláštní požadavky pro uchování:** Nevyžadují se. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Besins Healthcare S.A., Rue Washington 80, 1050 Ixelles, Belgie. **Registrační číslo:** 56/146/16-C. **Datum revize textu:** 31. 03. 2022. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si, prosím, úplný Souhrn údajů o přípravku.

Reference: www.Sexual and Reproductive Health - INTRODUCTION - Uroweb
A. Salonia, C. Bettocchi, P. Capogrosso, J. Carvalho, G. Corona, G. Hatzichristodoulou, T.H. Jones,
A. Kadioglu, J.I. Martinez-Salamanca, S. Minhas (Vice-chair), E.C. Serefolgu, P. Verze.



lěčených radioterapií je možno dle EAU doporučit testosteronovou substituci. Dlouhodobé účinky léčby testosteronem v tomto nastavení jsou však stále neznámé a vyžadují další zkoumání, v tomto ohledu by měl být pacient edukován (3).

Není žádný důkaz pro vztah mezi substituční terapií testosteronem a obstrukční spánkovou apnoí.

Pacient musí být pravidelně monitorován provedením fyzikálního vyšetření, vyhodnocením rizikových faktorů KVO, komplexní analýzy séra a DRE, a to v intervalech 1, 3 a 6 měsíců po zahájení léčby, pak každých 12 měsíců (Guidelines EAU). Starší nemocné s ohledem na kardiovaskulární morbiditu sledujeme v půlročních intervalech.

Benefit testosteronové substituce

Benefitem léčby testosteronem je dosažení normální hladiny testosteronu, zvýšení libida a sexuální spokojenosti, obnovení kvality erekce u mužů s lehkou ED. Benefitem podávání testosteronu u pacientů s ED je zvýšení účinnosti inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i). Testosteronová terapie vede ke zlepšení sexuálních symptomů hypogonadismu již za 3 měsíce. TRT vede ke zmírnění lehčích symptomů deprese, ke zvýšení energie, pocitu životní pohody, zvýšení svalové síly a hmoty, snížení tukové hmoty, zvýšení kostní minerální denzity a zlepšení kardiovaskulární morbidity. TRT po 12 měsících vede ke zlepšení některých důležitých modifikovatelných rizikových faktorů KVO: snížení LDL-cholesterolu a triglyceridů, růst HDL-cholesterolu, zmenšení obvodu pasu, snížení BMI, zlepšení kontroly glykemie, snížení glykemie a inzulínové rezistence (Obr. 3). U mužů s MetS a DM2T byl prokázán přínos TRT v KV riziku včetně snížení centrální obezity, inzulínové rezistence, celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu a suprese cirkulujících cytokinů. Přesvědčivý efekt TRT (dle výsledků randomizovaných kontrolovaných studií, RCT) nebyl prokázán na kognitivní funkci stejně jako na QoL. Testosteron v kombinaci s inhibitorem 5-alfa-reduktázy dutasteridem vede ke zvýšení dostupnosti testosteronu, redukci objemu prostaty a snížení koncentrace PSA (1, 2, 3).

Rizika testosteronové substituce

Komplikací TRT může být polycytemie. Zvýšený hematokrit je nejčastějším nežádoucím účinkem léčby testosteronem, obvykle se projeví mezi 3. a 12. měsícem léčby. Polycytemie se může objevit po zvýšení dávky testosteronu nebo po změně aplikační formy, zvláště po přechodu z transdermální substituce na injekční depotní, a rozvoji komorbidity, která může souviset se zvýšením hematokritu (respirační či hematologická onemocnění). Léčba testosteronem není spojena se zvýšeným rizikem TEN. Přesto u pacientů s rodinnou anamnézou TEN by mělo být provedeno vyšetření s vyloučením trombofilie, stejně tak se musí vzít v úvahu možné rizikové faktory polycytemie jako kouření a chronické respirační onemocnění (3). K dalším možným komplikacím TRT patří alergické reakce u pacientů alergických na sóju a burské oříšky při aplikaci depotních esterů testosteronu (obsahují podzemnicový, arašídový olej), hyperkalcemie u onkologicky nemocných s metastázami do kostí, progresse subklinického karcinomu prostaty, porucha spermatogeneze u mužů plánujících koncepci. Byla popsána tuková embolie jako důsledek chybné aplikace depotních injekcí (13). U pacientů se závažnou srdeční, hepatální nebo renální insuficiencí či s ischemickou chorobou srdeční může léčba testosteronem způsobit komplikace charakterizované edémem se srdečním selháním nebo bez něj, TRT musí být okamžitě ukončena. V případě podrážděnosti, nervozity, agresivity, vzestupu na váze, prolongovaných nebo častých

erekcí je doporučena úprava dávkování či změna aplikační formy.

Pokud se u pacienta vyskytne závažná reakce v místě aplikace, měla by být provedena změna aplikační formy (injekční × transdermální). Sportovci by měli být upozorněni, že TRT může vyvolat pozitivní antidopingový test (1, 3).

Covid-19 a testosteron

Pandemie koronaviru 2019 (covid-19), způsobená těžkým akutním respiračním syndromem SARS-CoV-2, vedla celosvětově ke stovkám milionů infekcí a milionům úmrtí.

Muži ve srovnání se ženami mají závažnější průběh onemocnění a vyšší úmrtnost, ačkoli potvrzené infekce jsou stejně distribuovány mezi muži a ženami. Hypogonadismus byl popsán u vysokého počtu mužů s infekcí SARS-CoV-2 s těžkým akutním respiračním syndromem. Výsledky sledování ukázaly, že nízké hladiny testosteronu byly spojeny s nepříznivým průběhem covidu-19 (12). Více než 50% mužů s těžkým průběhem covidu-19, kteří se uzdravili, mělo ještě po sedmiměsíčním sledování hypotestosteronemii. Platí úměra, že čím je závažnější průběh, tím nižší je pravděpodobnost obnovení hladiny testosteronu v čase (13). Nedostatek testosteronu byl signifikantně spojen se zvýšeným CRP a IL-6 (interleukin 6), nižšími hladinami cholesterolu a vyšší úmrtností. U hospitalizovaných mužů s covidem-19 byla nízká hladina testosteronu spojena se závažnými klinickými projevy se zvýšeným rizikem hospitalizace na JIP, ARO nebo s úmrtím. Základní mechanismus není zcela zřejmý, ale může zahrnovat

Obr. 3. Benefit substituční terapie po 3, 6 a 12 měsících léčby



hypogonadismus vyvolaný infekcí a zánětem zprostředkovanou redukcí cholesterolu způsobující supresi gonadotropinů a narušenou tvorbu androgenů (16). Testosteron může modulovat/zvyšovat tkáňovou expresi angiotenzin-konvertujícího enzymu 2 (ACE2). ACE2 se podílí na procesu internalizace viru do buňky, je exprimován ve tkáních včetně varlat a bylo prokázáno, že receptor ACE2 je přítomen na buňkách semenotvorných kanálků, stejně jako na spermatogonii a na Leydigových a Sertolihových buňkách, čímž SARS-CoV-2 potenciálně přispívá ke zhoršené produkci testosteronu a spermií. Kromě toho virus může vyvolat lokální zánětlivou reakci ve varlatech, což podporuje rozvoj virové orchitidy, případně může dojít k rozvoji vaskulitidy nebo autoimunitní reakce, která může přispět k poškození varlat a zhoršené produkci testosteronu (17). Je proto nutné sledovat testosteronemii u pacientů po prodělaném covidu-19 (18).

Závěr

Prevalence hypogonadismu s pozdním začátkem v dospělosti je významná u mužů

> 40 let věku, zvláště obézních, polymorbidních a ve špatném celkovém zdravotním stavu.

Hypogonadismus s pozdním začátkem v dospělosti je významný zdravotní problém, protože na základě vztahu nízkých hladin testosteronu a diabetu, kardiovaskulárních onemocnění a osteoporózy vede ke snížení délky a kvality života. Hypogonadální muži s ED umírají dříve než muži dostatečně zásobení androgeny a KVO a DM2T se na tomto výrazně podílejí. Sexuální/erektilní dysfunkce a deficit testosteronu jsou s těmito onemocněními asociované a mohou být prvním klinickým projevem těchto onemocnění.

Diagnostika vyžaduje přítomnost klinických projevů a laboratorní potvrzení abnormálních hladin testosteronu. Je-li diagnóza TDS potvrzena, je doporučena úprava životního stylu a substituce T injekční, orální nebo transdermální. Volba formy androgenní terapie by měla být provedena na základě preference pacienta, farmakokinetiky, nákladů na léčbu s dosažením hladiny testosteronu v terapeutickém rozmezí (obvykle > 12 až < 18 mmol/l) v souladu s doporuče-

ními. Podle guidelines EAU by v terapii měly být preferovány krátkodobě působící transdermální gely, protože nejlépe napodobují denní rytmus sekrece testosteronu. Pacient musí být během TRT pravidelně monitorován provedením fyzikálního vyšetření, komplexní analýzy séra a vyšetření prostaty. Benefitem testosteronové substituce je dosažení fyziologických hladin testosteronu, zlepšení sexuálních funkcí, svalové síly a hmoty, zvýšení energie, kostní denzity, pocitu životní pohody a zlepšení kardiovaskulární morbidity. Vzhledem k tomu, že úmrtí na kardiovaskulární onemocnění jsou stále na prvním místě pomyslného žebříčku, je diagnostika late-onset hypogonadismu důležitá z hlediska snížení morbidit i mortality na KVO i zlepšení kvality života mužů s LOH.

Je nanejvýš důležité sledovat testosteronemii pacientů po prodělaném covidu-19, u pacientů se závažnějším průběhem covidu-19 byla zjištěna nízká hladina testosteronu, která predikovala těžší průběh a/nebo úmrtí.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Fryšák Z, Karásek D, Halenka M. Hypogonadismus mužů – příčina, diagnostika, léčba. Urol praxi. 2010;11(2):75-77.
2. Stárka L. Mužský hypogonadismus a civilizační onemocnění. Čas Lék Čes. 2012;151(2):69-72.
3. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health [online]. Available from: https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAUGuidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2022_2022-03-29-084141_megw.pdf; <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/summary-of-changes/2022>. EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2023.pdf (d56bochluxqz.cloudfront.net).
4. Stárka L, Dušková M, Hill M. Hypogonadismus obézních mužů. EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2023.pdf (d56bochluxqz.cloudfront.net). Vnitř Lék. 2020;66(8):e24-e27.
5. Wang CH, Jackson G, Jones TH, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men

- with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1669-1675.
6. Grossmann M, Matsumoto AM. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):1067-1075.
7. Fukui M, Tanaka M, Toda H, et al. Andropausal symptoms in men with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2012;29(8):1036-1042.
8. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag, E. Association of specific symptoms and metabolite risks with serum testosterone in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4335-4343.
9. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(10):3007-3019.
10. Haring R, Volzke H, Steveling A, et al. Low serum testosterone level are associated with increased risk of mortality in a population based cohort of men aged 20–79. Eur Heart J. 2010;31(12):1494-1501.
11. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, et al. A New 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale. Aging Male. 1999;2:105-114.
12. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, et al. The Aging Males Symptom Scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. Eur Urol. 2004;46(1):80-87.
13. <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
14. Lanser L, Burkert FR, Thommes L, et al. Testosterone deficiency is a risk factor for severe COVID-19. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:694083.
15. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, et al. Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. Andrology. 2022;10(1):34-41.
16. Vena W, Pizzocaro A, Maida G, et al. Low testosterone predicts hypoxemic respiratory insufficiency and mortality in patients with COVID-19 disease: another piece in the COVID puzzle. J Endocrinol Invest. 2022;45(4):753-762.
17. Nassau DE, Best JC, Kresch E, et al. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. BJU Int. 2022;129(2):143-150.
18. Šrámková T. Mužské stárnutí z pohledu sexuologa. Praha: Grada-Publishing a.s., 2023;200 s.

Urologie pro praxi
www.urologiepropraxi.cz



Posudkové lékařství ve vztahu k urologii

MUDr. Petr Jiřík

Oddělení lékařské posudkové služby, Okresní správa sociálního zabezpečení Přerov

Předmětem práce posudkového lékaře na Okresní správě sociálního zabezpečení (OSSZ) je posuzování zdravotního stavu klienta v oblasti nemocenského a důchodového pojištění, tzv. pojistný systém. Posudkový lékař OSSZ posuzuje rovněž zdravotní stav klientů pro účely poskytování dávek v tzv. nepojistném systému, zadavatel je Úřad práce, klient žádá tam. Jedná se o příspěvek na péči, kde se posuzuje stupeň závislosti (I. až IV. stupeň), dále průkaz osoby se zdravotním postižením a příspěvek na zvláštní pomůcky.

Klíčová slova: dočasná pracovní neschopnost, dlouhodobě nepříznivý zdravotní stav, míra poklesu schopnosti soustavné výdělečné činnosti posuzování invalidity, posudkový lékař, lékařská posudková služba, nemocenské pojištění, důchodové pojištění, zdravotní pojištění, Evropská asociace posudkových a revizních lékařů EUMASS.

Medical assessment service in relation to urology

The main duty of a health assessment doctor at the District Social Security Administration (OSSZ) is to assess the health status of the client in the sector of sickness and pension insurance, i. e., in the insurance scheme. A health assessment doctor at the OSSZ can also assess the health status of the client for the purpose of providing benefits in the non-insurance scheme, with the contracting authority being the employment office and the client applying therein. This includes care allowance, where the degree of dependency (degrees I to IV) is assessed, as well as disability card and special aid allowance.

Key words: temporary disablement, longterm unfavourable health status, degree of decline of ability of sustained working activity, disability assesment, physician reviewer, medical review services, sickness insurance, pensions insurance, health insurance, European Union of Medicine in Assurance and Social Security.

Zkratky a vysvětlivky

ČSSZ – Česká správa sociálního zabezpečení

OSSZ – Okresní správa sociálního zabezpečení, v textu se tím míní též Pražská správa sociálního zabezpečení (PSSZ) a Městská správa sociálního zabezpečení Brno (MSSZ Brno)

DPN – dočasná pracovní neschopnost

LPS – lékařská posudková služba

MKN – Mezinárodní klasifikace nemocí

OZZ – osoba zdravotně znevýhodněná

ZDP – zákon č. 155/1995 Sb., o důchodovém pojištění, ve znění pozdějších předpisů

ZNP – zákon č. 187/2006 Sb., o nemocenském pojištění, ve znění pozdějších předpisů

TNM – Classification of Malignant Tumours, klasifikace zhoubných novotvarů.

Posudkové lékaře nelze zaměnit s lékaři revizními, kteří jsou zaměstnanci zdravotních pojišťoven. Kontrolují např. náklady na léčbu, schvalují lázeňské návrhy.

Nemocenské pojištění

Dle ustanovení v § 4, zákona 187/2006, o nemocenském pojištění, Sb., v platném znění (dále ZNP) rozeznáváme celkem šest dávek:

- nemocenské,
- peněžitá pomoc v mateřství,
- dávka otcovské poporodní péče (dále jen otcovská),
- ošetřovné,
- dlouhodobé ošetřovné,
- vyrovnávací příspěvek v těhotenství a mateřství.

Neoddělitelnou součástí léčebně preventivní péče praktického i odborného lékaře (dále jen ošetřující lékař – OL) je také posudková činnost. Kromě vlastního vyšetření pacienta a rozvahy o vhodném diagnostickém postupu a následné léčbě musí OL také rozhodnout o vystavení dočasné pracovní neschopnosti (jen u pacientů nemocensky pojištěných), jestliže svým vyšetřením zjistí, že zdravotní stav pacienta neumožňuje vykonávat dosavadní pojištěnou činnost. V těchto případech vystavuje Rozhodnutí o dočasné pracovní neschopnosti (dále DPN), v současnosti již formou elektronické e-Neschopenky.

Ošetřujícím lékařem pro účely Zákona o nemocenském pojištění se rozumí dle § 54 poskytovatel zdravotních služeb, který poskytuje pojištěnci, ošetřované osobě ambulantní, lůžkovou



MUDr. Petr Jiřík

Oddělení lékařské posudkové služby, Okresní správa sociálního zabezpečení Přerov

petr.jirik@cssz.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):80-83

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 2. 2. 2023

nebo lázeňskou léčebně rehabilitační péči s výjimkou poskytovatele zdravotnické záchranné služby, lékařské pohotovostní služby a poskytovatel pracovních lékařských služeb při ošetřování pojištěnce v rámci první pomoci, pokud získal oprávnění k poskytování zdravotních služeb.

Lékař, který provádí posuzování zdravotního stavu klienta pro účely nemocenského pojištění, je oprávněn tuto činnost vykonávat **jen v rozsahu své odbornosti**. To znamená, že urolog nemůže vypsát DNP např. na zlomeninu stehenní kosti.

Povinnosti OL dle § 61 ZNP

- OL je povinen vydávat rozhodnutí o dočasné pracovní neschopnosti a potvrzovat trvání dočasné pracovní neschopnosti elektronickou formou.
- Papírový tiskopis je možno použít pouze výjimečně v případě technického výpadku.
- Pojištěnci namísto dosavadních dvou (tří) dílů neschopenky předává pouze průkaz dočasné práce neschopného pojištěnce.

OL si vede evidenci dočasně práce neschopných pacientů, u nichž rozhodl o vzniku dočasné pracovní neschopnosti nebo které převzal do své péče. OL stanovuje režim dočasně práce neschopného pojištěnce a zve si jej na pravidelné kontroly (nejméně 1× měsíčně). V odůvodněných případech může OL pacientovi udělit (elektronicky) vycházky dle § 56 odst. (6) ZNP, nejdéle ale 6 hodin denně, a to v době od 7.00 hodin do 19.00 hodin.

V případě náročné léčby, která neumožní pacientovi dodržet stanovený režim vycházek, může OL požádat (elektronicky) o možnost volit vycházky dle zdravotního stavu. Žádost schvaluje posudkový lékař, pokud je schválena, nemusí pacient dodržet pevně stanovenou dobu vycházek a může využít možnosti vycházky dle vlastního rozhodnutí, kdy mu to jeho zdravotní stav umožní (např. pacient v náročné onkologické léčbě).

Ošetřující lékař může na žádost pacienta změnit místo pobytu v době pracovní neschopnosti pouze v rámci České republiky. Informuje o tom příslušnou OSSZ elektronickou formou Hlášení ošetřujícího lékaře.

Pobyt pacienta v cizině v průběhu dočasné pracovní neschopnosti je možný po předchozím souhlasu posudkového lékaře

OSSZ. Jedná se o výjimečné případy, kdy nelze zajistit potřebné léčení v České republice.

Vybavení nutné k vystavení e-Neschopenky

Lékař e-Neschopenku vystavuje na osobním počítači a prostřednictvím něj také odesílá na Nemocenské odd. příslušné OSSZ. Možné jsou dva způsoby:

- využití specializovaného software, který si lékař pořídí, může se přitom jednat pouze o doplňující modul v lékařském SW, který již lékař běžně používá,
- použití webové aplikace v rámci e-Portálu ČSSZ.

Lékař může obě varianty kombinovat. Využití webové aplikace je bezplatné.

Pro vystavení e-Neschopenky je nutné identifikovat poskytovatele zdravotních služeb (ošetřujícího lékaře). Způsob identifikace závisí na tom, zda bude e-Neschopenku vystavovat ve svém lékařském SW, nebo v rámci e-Portálu ČSSZ:

- Při práci v lékařském SW bude identifikace probíhat prostřednictvím certifikátu od SÚKL, který lékaři využívají při vydávání e-Receptu, Certifikáty u SW je nutno do budoucna obnovovat. Novou veřejnou část certifikační autority si lze stáhnout na adrese „SUKL G2 Issuing CA“.
- Při přístupu na e-Portál ČSSZ se musí lékař přihlásit buď pomocí systému datových schránek, nebo prostřednictvím jakéhokoliv prostředku v rámci Národní identitní autority, tj. přes portál Identita občana, kde si vybere z nabídky identifikačních prostředků (např. mobilní klíč e-Governmentu; elektronický občanský průkaz; NIA ID – jméno, heslo, SMS; identifikační certifikát I. CA; Moje ID; bankovní identita).

Identifikační číslo pracoviště pro e-podání (IČPE)

Každý poskytovatel zdravotních služeb je pro komunikaci v rámci nového systému e-Neschopenky identifikován pomocí **identifikačního čísla pracoviště pro e-podání (IČPE)**. Každému poskytovateli zdravotních služeb, kterého ČSSZ eviduje, bylo vygenerováno jedno hlavní IČPE, navázané na jeho IČO. Každý poskytovatel zdravotních služeb si

může požádat podle svých provozních potřeb o přidělení dalších IČPE pro jednotlivá pracoviště, jednotlivé lékaře ve společné ordinaci či v případě více pracovišť v různých okresech.

ČSSZ a OSSZ nevyžaduje elektronický podpis, neboť k tomu není legislativně oprávněna. Elektronický podpis může být povinnou součástí odesílaného elektronického podání. Sdělí-li poskytovatel zdravotních služeb ČSSZ, že v rámci jeho systému lékaři při vystavení e-Neschopenky připojují elektronický podpis, je připojení podpisu vyžadováno.

Při technickém výpadku systému, internetu, hardwaru nebo softwaru lékaře je možno dočasnou pracovní neschopnost vypsát v papírové podobě. Tato DPN má pouze tři díly. Z hlediska rozsahu údajů a vzhledu je obdobný. Totéž platí i pro potvrzení o trvání pracovní neschopnosti a formulář Hlášení ošetřujícího lékaře.

Ať už bude lékař neschopenku vystavovat ve svém lékařském SW, na portálu ČSSZ nebo pro technický výpadek použije papírový tiskopis, vždy půjde o:

- I. díl – Hlášení ošetřujícího lékaře o vzniku dočasné pracovní neschopnosti,
- II. díl – Průkaz dočasné práce neschopného pojištěnce,
- III. díl – Hlášení ošetřujícího lékaře o ukončení dočasné pracovní neschopnosti.

Díly I. a III. zasílá lékař při vzniku a ukončení dočasné pracovní neschopnosti na správu sociálního zabezpečení, II. díl tiskne a předává pojištěnci. Při trvání dočasné pracovní neschopnosti odesílá lékař na správu sociálního zabezpečení potvrzení o trvání dočasné pracovní neschopnosti.

Pro zaměstnavatele se již žádný díl nevytváří, je věcí pojištěnce, aby svého zaměstnavatele informoval o své dočasné pracovní neschopnosti. Zaměstnavatel má k dispozici on-line služby e-Portálu ČSSZ pro ověření pracovní neschopnosti svých zaměstnanců, na vyžádání mu ČSSZ o DPN zaměstnanců zasílá notifikace do jeho datové schránky nebo na určenou elektronickou adresu.

Vystavení e-Neschopenky za pomoci údajů z registrů ČSSZ

Při vystavování elektronické neschopenky se lékaři nabízejí údaje z registrů, které vede ČSSZ. Po zadání rodného čísla pojištěnce se

tedy lékaři předvyplní všechny dostupné údaje o pojištěnci i jeho zaměstnavateli. Lékař pak může údaje již jen potvrdit, případně upravit, doplnit vlastní informace z vyšetření (tj. zejména diagnózu, datum vzniku pracovní neschopnosti, vycházky) a neschopenku elektronicky odeslat ČSSZ. Pokud pojištěnec případně není v registru pojištěnců uveden, vyplní ošetřující lékař do formuláře informace sdělené pojištěncem (jako volný text). Vystavená neschopenka je uložena v úložišti e-Portálu ČSSZ, aby bylo možné s ní následně znovu pracovat.

S webovou aplikací je možno se seznámit prostřednictvím prezentace (PDF 1,88 MB).

S případnými dotazy se lékaři/zdravotnická zařízení mohou obracet na příslušnou OSSZ.

Při vystavování rozhodnutí o dočasné pracovní neschopnosti pro pojištěnce jiných orgánů nemocenského pojištění než ČSSZ (např. policisté, vojáci) se postupuje obdobně jako u pojištěnců ČSSZ. Rozhodnutí o DPN by tedy mělo být vystaveno elektronicky, v papírové podobě pouze při technickém výpadku. Rozhodnutí o DPN pro příslušníky je možné vystavit stejně jako u pojištěnců ČSSZ prostřednictvím lékařského softwaru (bude-li používán i pro účely e-Neschopenky), nebo prostřednictvím aplikace na e-Portálu ČSSZ. V rozhodnutí se uvádí příslušný orgán nemocenského pojištění, a to výběrem z představeného číselníku (např. u policistů bude vybrána položka „Bezpečnostní sbory ČR“).

Pokud bude vybrán jiný orgán nemocenského pojištění než ČSSZ, podání bude následně vyzvednuto z úložiště na ČSSZ tímto příslušným orgánem, vše proběhne automatizovaně.

Délka dočasné pracovní neschopnosti u pacientů s urologickým onemocněním

Podle rozsahu a tíže onkologického onemocnění, způsobu a průběhu léčby a jejích výsledků a s ohledem na další prognózu stavu mohou nastat níže uvedené situace:

a) **příznivé stavy** (počáteční stadia, stavy s dobrou odpovědí na léčbu u jinak dobře komponovaného jedince, lokalizované formy onemocnění), léčba proběhne během DPN, vedlejší účinky léčby, popř. komplikace léčení, odezní nebo se mini-

malizují, nemají dopad na schopnost pokračovat v práci, v podpůrcí době dojde k uschopnění – návratu do práce (není důvodné uznat invaliditu),

b) **příznivé stavy s delší dobou léčby**, než je obvyklá (např. pro komplikace související s onkologickou léčbou), s potřebou prodloužení podpůrcí doby pro další výplatu nemocenského, s následným návratem do práce, zaměstnání, popř. i k jiné než pojištěné činnosti, případně pacient může splnit kritéria pro uznání statusu osoby zdravotně znevýhodněné (OZZ),

c) **částečně nepříznivé stavy se sníženou pracovní schopností**, tzn. stavy, situace, kdy bude důvodné uznat invaliditu prvního nebo druhého stupně, případně status OZZ (s větší mírou nežádoucích účinků nebo s udržovací onkologickou léčbou, např. hormonoterapií),

d) **vysoce nepříznivé stavy** (vysoce maligní typy onemocnění s primárně nepříznivou prognózou, generalizované formy onemocnění, recidivující stavy) bez možnosti návratu do práce ve střednědobém horizontu (dva až tři roky) nebo vůbec, tzn. stavy, situace, kdy bude důvodné uznat invaliditu třetího stupně (neschopnost pracovat, vykonávat jakékoliv zaměstnání, práci, výdělečnou činnost),

e) **stavy v remisi**, kdy bylo dosaženo kompletní remise a lze předpokládat obnovení pracovní schopnosti.

Kontrola DPN podle § 61 odst. 1 písm. h) a § 74 ZNP by měla být provedena po 180 dnech trvání pracovní neschopnosti, aby mohla být vyhodnocena prognóza onemocnění ve vztahu k průběhu pracovní schopnosti a dalším kontrolám. K posouzení je orgán nemocenského pojištění oprávněn požádat ošetřujícího lékaře o vyjádření o zdravotním stavu dočasně práceneschopného pojištěnce a o předložení lékařských zpráv, nálezů a posudků a zpráv o průběhu nemoci.

Pokud se ve smyslu § 75a odst. 1 písm. a) ZNP zjistí, že lze očekávat, že pojištěnec před uplynutím podpůrcí doby nabude pracovní schopnost, protože došlo ke stabilizaci zdravotního stavu a pracovní schopnost se obnovuje, je DPN následně ukončena.

Pokud se ve smyslu § 75a odst. 1 písm. b) ZNP zjistí, že ze zdravotních důvodů lze před-

pokládat, že pojištěnec v krátké době po uplynutí podpůrcí doby (380 dnů DPN) nabude pracovní schopnost, pojištěnec se poučí o možnosti požádat na Nemocenském odd. OSSZ o prodloužení podpůrcí doby a tím i výplaty nemocenských dávek o tři měsíce. Takto lze postupovat i opakovaně v maximální celkové délce 350 dnů. Prodloužení podpůrcí doby slouží k dokončení onkologické léčby nebo pourazových stavů, dosažení remise onemocnění a stabilizace stavu a potřebné rekonvalescenci po dokončení léčby, a tím i k obnovení pracovní schopnosti. Takový postup je nejen v souladu s právní úpravou, ale má také příznivé vlivy na psychiku onkologicky léčeného nemocného, neboť udržuje pozitivní motivaci k návratu do zaměstnání.

Pokud se ve smyslu § 75a odst. 1 písm. c) ZNP zjistí, že zdravotní stav je dlouhodobě nepříznivý podle zákona o důchodovém pojištění (ZDP), pojištěnec se poučí o možnosti požádat na OSSZ o invalidní důchod případně o status OZZ.

Posuzování invalidity

Invaliditu posuzuje posudkový lékař Okresní správy sociálního zabezpečení dle přílohy k vyhlášce č. 359/2009 Sb. k Zákonu o důchodovém pojištění č. 155/1995 Sb. (dále ZDP). O invalidní důchod si žádá klient na Důchodovém oddělení příslušné Okresní správy sociálního zabezpečení zpravidla před koncem podpůrcí doby (380 dnů dočasné pracovní neschopnosti).

O invalidní důchod si klient může také sám požádat kdykoliv, i když není na dočasné pracovní neschopnosti.

Při posuzování zdravotního stavu, poklesu pracovní schopnosti a invalidity onkologicky nemocných platí, že samotné stanovení diagnózy, popř. zahájení léčby, nevede k poklesu pracovní schopnosti a invaliditě. Pokles pracovní schopnosti a invalidita jsou způsobeny v důsledku dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu a prokázaného snížení/poklesu tělesných, smyslových nebo duševních schopností ve smyslu § 39 odst. 3 ZDP, při postižení orgánových funkcí nádorovým onemocněním nebo dopady léčby (vedlejšími nebo pozdními účinky), následky chirurgického zákroku (např. amputace, stomie), popř. psychickými dopady.

Invalidita se posuzuje při stabilizaci zdravotního stavu a funkčního postižení na určité

úrovni, kdy lze zhodnotit dlouhodobé nepříznivé dopady na pracovní schopnost, stanovit, které schopnosti a v jakém rozsahu a tíž jsou postiženy, zhodnotit skutečnosti uvedené v § 39 odst. 4 ZDP (stabilizaci, adaptaci, schopnost rekvalifikace, schopnost využití zachované pracovní schopnosti). Tak lze stanovit odpovídající pokles pracovní schopnosti a tomu odpovídající stupeň invalidity.

Posudkový lékař vychází z odborné podkladové dokumentace, vyplněného tiskopisu OL a dalších informací (profesní dotazník).

Při posuzování zdravotního stavu musí posudkový lékař zohlednit skutečnost, že díky pokrokům lékařské vědy, včasné diagnostice a úspěchům onkologické léčby existují případy, kdy dlouhodobě nepříznivý zdravotní stav:

a) nemá vliv, popř. má jen nepodstatný vliv na schopnost využívat „kvalifikační potenciál“ (§ 4 odst. 1 vyhlášky č. 359/2009 Sb., kterou se stanoví procentní míry poklesu pracovní schopnosti a náležitosti posudku o invaliditě a upravuje posuzování pracovní schopnosti pro účely invalidity),

b) je stabilizovaný nebo je pojištěnec adaptován na své zdravotní postižení (§ 4 odst. 2 vyhlášky č. 359/2009 Sb., kterou se stanoví procentní míry poklesu pracovní schopnosti a náležitosti posudku o invaliditě a upravuje posuzování pracovní schopnosti pro účely invalidity).

Dle § 38 Zákona o důchodovém pojištění č. 155/1995 (ZDP) má pojištěnec nárok na invalidní důchod, jestliže nedosáhl věku 65 let a stal se invalidním a získal potřebnou dobu pojištění a pokud nesplnil již podmínku nároku na starobní důchod. Dle § 39 ZDP je pojištěnec invalidní, jestliže z důvodu dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu nastal pokles jeho pracovní schopnosti nejméně o 35%. Jestliže pracovní schopnost pojištěnce klesla:

a) nejméně o 35%, avšak nejvíce o 49%, jedná se o invaliditu prvního stupně,
 b) nejméně o 50%, avšak nejvíce o 69%, jedná se o invaliditu druhého stupně,
 c) nejméně o 70%, jedná se o invaliditu třetího stupně.

Míra poklesu pracovní schopnosti v % se posuzuje dle vyhlášky č. 359/2009 Sb.

Termín kontrolní lékařské prohlídky a následné kontroly invalidity se stanoví jen v případech a v termínu, kdy lze reálně očekávat na základě prognózy ošetřujícího odborného lékaře zlepšení zdravotního stavu, odeznění vedlejších účinků léčby, stabilizaci stavu, obnovení (částečné nebo úplné) pracovní schopnosti, adaptaci na zdravotní postižení, nebo v případech, kdy ze zjištění LPS vyplynou poznatky o příznivých změnách v oblasti kvalifikačního potenciálu (např. dokončení přípravy pro pracovní uplatnění, rekvalifikace), které pojištěnci umožní setrvání nebo návrat na trh práce.

V případech s trvalým těžkým funkčním postižením, vysoce nepříznivou prognózou, se zhoršováním stavu, selháváním onkologické léčby, rozvojem komplikací a pozdních následků léčby, se termín kontrolní lékařské prohlídky nestanovuje.

Autor prohlašuje, že zpracování tohoto článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Úplné znění Sociální pojištění 2022 nakladatelství Sagit a.s.

Připravujeme do Urologie pro praxi

2023
3

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Řešení litiázy
- Řešení striktur močového
- Imunoterapie u nádorů ledvin
- Aktuální problematika léčby uroteliálního karcinomu močového měchýře
- Endoskopické enukleační metody v léčbě BHP
- Léčba pacienta s refrakterní OAB

SEXUÁLNÍ A REPRODUKČNÍ MEDICÍNA

- Hemospermie – příznak, nebo onemocnění?
- Možné komplikace vaskektomie

Z POMEZÍ UROLOGIE

- Alergie na ATB

VE ZKRATCE

- Léčba chronické bolesti
- Metabolické vyšetření – pomocník, nebo přežitek?

SDĚLENÍ Z PRAXE

- Priapismus
- Renomedulární tumor z intersticiálních buněk neobvyklé velikosti



VYJDE
V
ŘÍJNU

Lékové interakce farmak používaných při terapii erektilní dysfunkce s doplňky stravy

PharmDr. Josef Suchopár, Mgr. Štěpán Suchopár, MUDr. Michal Prokeš

DrugAgency, a. s., Praha

Rostlinné přípravky, respektive z nich vyrobené doplňky stravy, mohou vést k lékovým interakcím podobně jako léky. Výrobci takových doplňků stravy však na případné lékové interakce neupozorňují. Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (iPDE5) jsou široce užívané léky, jejichž společnou vlastností je odbourávání cestou CYP3A4 a CYP3A5. Inhibitory a induktory těchto isoenzymů cytochromu P-450 vyvolávají různé závažné lékové interakce a pouze k některým z nich je možné v SPC dohledat doporučený management. Cílem článku je podat základní informaci o rostlinných přípravcích, které mají potenciál ovlivnit farmakokinetické vlastnosti a v některých případech patrně i účinnost a bezpečnost iPDE5.

Klíčová slova: inhibitory fosfodiesterázy typu 5, iPDE5, avanafil, sildenafil, tadalafil, udenafil, vardenafil, lékové interakce, rostlinné přípravky.

Drug interactions of medications used in the therapy of erectile dysfunction with dietary supplements

Herbal products, or food supplements made from them, can lead to drug interactions as well as drugs. However, manufacturers of such food supplements do not point out possible drug interactions. Phosphodiesterase type 5 (iPDE5) inhibitors are widely used drugs, the common feature of which is degradation by the CYP3A4 and CYP3A5 pathways. Inhibitors and inducers of these cytochrome P-450 isoenzymes cause drug interactions of varying severity, and only for some of them is it possible to find a recommended management in the SPC. The aim of the article is to provide basic information about herbal products with the potential to influence pharmacokinetics and, in some cases, probably also the effectiveness and safety of iPDE5.

Key words: phosphodiesterase type 5 inhibitors, iPDE5, avanafil, sildenafil, tadalafil, udenafil, vardenafil, drug interactions, herbal medicines.

Úvod

V přehledném článku, nedávno uveřejněném v odborném periodiku, jsme poukázali na řadu lékových interakcí léčiv používaných při erektilní dysfunkci (1). Věnovali jsme se však také jiným lékovým skupinám a téměř jsme pominuli problematiku rostlinných přípravků, respektive doplňků stravy, jež rostlinné přípravky obsahují. Jako jediné rostlinné léčivo jsme totiž zmínili třezalku tečkovanou a její schopnost zvyšovat aktivitu CYP3A4 (indukovat), čímž dochází ke snížení až ztrátě účinku řady

Tab. 1. Metabolické cesty iPDE5

iPDE5	příspěvek CYP3A4	příspěvek CYP3A5	ostatní isoenzymy	zdroj
avanafil	50–70 %	10 %	CYP2C	Gur et al., 2013 (2)
sildenafil	35–50 %	30–35 %	CYP2C	Takahiro et al., 2015; Ku et al., 2008 (3, 4)
tadalafil	35 %	15 %	–	Takahiro et al., 2015; Loue a Tod., 2014 (3, 5)
udenafil	50–70 %	20–25 %	CYP2C	Ku et al., 2008 (3)
vardenafil	25–35 %	50–70 %	CYP2C	Ku et al., 2008 (3)

léčiv, včetně léčiv používaných při erektilní dysfunkci.

Tento článek má ambici doplnit mezeru v informacích o interakcích inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (iPDE5) s rostlinnými pří-

pravky, respektive doplňky stravy. Jak jsme již uvedli, jsou všechny iPDE5 substráty CYP3A4 a CYP3A5. Tyto cesty metabolizace hrají hlavní roli a ovlivnění jejich aktivity má vliv na účinnost a bezpečnost podávání iPDE5. Vedle toho

jsou iPDE5 z velmi malé části metabolizovány také cestou CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2C8. Podrobnosti metabolismu iPDE5 jsou uvedeny v tabulce 1.

Isoenzym cytochromu P-450 CYP3A5 je polymorfní, tj. vykazuje geneticky podmíněnou odlišnou aktivitu. To se u některých iPDE5 klinicky projevuje odchylkami farmakokinetických vlastností, respektive odlišnou účinností (3, 6). Např. nositelé polymorfismu CYP3A5*3/*3 (pomalí metabolizátoři) mají trojnásobně vyšší expozici a plazmatické koncentrace vardenafilu (6), zatímco expozice sildenafilu byla zvýšena pouze 1,5násobně a expozice udenafilu nebyla změněna.

Naprostá většina inhibitorů CYP3A4 působí současně inhibičně vůči CYP3A5, stejně jako naprostá většina induktorů má obdobný indukční efekt i vůči CYP3A5. Vzhledem k tomu, že u všech iPDE5 hraje rozhodující roli metabolizace cestou CYP3A4 a CYP3A5 (dále budeme označovat jako CYP3A), jsou lékové interakce iPDE5 založené na mechanismu inhibice nebo indukce těchto isoenzymů klinicky nejvýznamnější a také nejčastější.

V případě souběžného podávání lékových inhibitorů CYP3A dochází ke zvýšení expozice iPDE5, což může být provázeno zvýšením výskytu nežádoucích účinků, jako jsou bolesti hlavy, závratě, hypotenze, případně nazální kongesce, nebo poruchy vidění. Příklady takových lékových interakcí uvádíme v tabulce 2.

Zvýšení plochy pod křivkou přesahující 10násobek je klinicky velmi významné, 48násobné zvýšení plochy pod křivkou by mělo být signálem pro souběžné nepodávání příslušných léčiv. Navíc se při lékové interakci, díky inhibici metabolismu vardenafilu, prodlužuje jeho biologický poločas z 2,6 hodin na 25,7 hodin. Nemůže proto překvapit, že souběžné podávání vardenafilu s ritonavirem je kontraindikované. Další silné inhibitory CYP3A jsou však při souběžném podávání s vardenofilem kontraindikovány až u pacientů starších 75 let. U mladších jedinců proto doporučujeme opatrnost a případně snížení dávky. Doporučení držitelů rozhodnutí o registraci pro souběžné podávání iPDE5 a inhibitorů CYP3A uvádíme v tabulce 3.

V případě souběžného podávání lékových induktorů CYP3A dochází ke snížení expozice iPDE5, což může být provázeno snížením

Tab. 2. Lékové interakce iPDE5 s vybranými silnými inhibitory CYP3A (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)

	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
ritonavir	↑ 1 167 %	↑ 889 %	↑ 124 %	– *)	↑ 4 810 %
ketokonazol	↑ 1 290 %	↑ 324 %	↑ 107 %	↑ 211 %	↑ 894 %
klarithromycin	↑ 425 %	↑ 128 %	↑ 79 %	– *)	↑ 676 %

*) nejsou dostupné klinické studie ani výsledky fyziologicky založeného farmakokinetického modelování

Tab. 3. Obecná doporučení držitelů rozhodnutí o registraci pro lékové interakce iPDE5 s inhibitory CYP3A (14)

	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
ritonavir	KI	nedoporučeno	opatrnost	KI	KI
silné CYP3A	KI	25 mg/24 h *)	opatrnost	KI	KI **)
středně silné CYP3A	100 mg/48 h	–	–	opatrnost	5 mg/24 h
slabé CYP3A	–	–	–	opatrnost	–

– není dostupné žádné doporučení; *) úvodní dávky, podle tolerance je možné dávky postupně zvýšit až na 100 mg/24 h; **) kontraindikována až od věku pacientů 75 let

Tab. 4. Lékové interakce iPDE5 s vybranými silnými inhibitory CYP3A (15, 13)

	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
rifampicin	↓ 88 %	↓ 86 %	↓ 88 %	–	↓ 88 %
karbamazepin	↓ 76 %	↓ 73 %	↓ 64 %	–	↓ 78 %
třezalka	↓ 52 %	↓ 48 %	↓ 37 %	–	↓ 54 %

– nejsou dostupné klinické studie ani výsledky fyziologicky založeného farmakokinetického modelování

Tab. 5. Obecná doporučení držitelů rozhodnutí o registraci pro lékové interakce iPDE5 s induktory CYP3A (14)

	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
silné CYP3A	nedoporučeno	–	–	KI	–
středně silné CYP3A	nedoporučeno	–	–	KI	–
slabé CYP3A	–	–	–	–	–

– není dostupné žádné doporučení; *) úvodní dávky, podle tolerance je možné dávky postupně zvýšit až na 100 mg/24 h; **) kontraindikována až od věku pacientů 75 let

účinku, případně jeho ztrátou. Lékové interakce, při kterých dochází ke snížení plochy pod křivkou pod 80 %, jsou obecně považovány za klinicky vysoce významné a provázené rizikem selhání terapie. Silné induktory CYP3A snižují expozici všech iPDE5, ačkoliv v případě vardenafilu dosud nebyla taková studie provedena, jsou k dispozici výsledky studie založené na podkladě fyziologicky založeného farmakokinetického modelování. V tabulce 4 je uveden pokles velikosti plochy pod křivkou iPDE5 v případě souběžného podávání induktorů CYP3A.

Doporučení držitelů rozhodnutí o registraci je v případě souběžného podávání iPDE5 a induktorů CYP3A dosti „chudé na informace“. Pouze v případě avanafilu je uvedeno, že souběžné podávání induktorů CYP3A není doporučeno, neboť může dojít ke snížení účinnosti avanafilu. Další držitel rozhodnutí o registraci uvádí, že lze v případě silných in-

duktorů CYP3A očekávat snížení plazmatických koncentrací sildenafilu, avšak populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný účinek souběžné léčby induktory metabolismu CYP3A (jako např. rifampicin nebo barbituráty). Držitel rozhodnutí o registraci tadalafilu uvádí, že se dá předpokládat, že snížená expozice tadalafilu v důsledku souběžného podávání rifampicinu snižuje účinek tadalafilu, rozsah tohoto snížení účinku není známý. Držitel rozhodnutí o registraci vardenafilu se k problematice souběžného podávání induktorů CYP3A vůbec nevyjadřuje. Doporučení držitelů rozhodnutí o registraci pro souběžné podávání iPDE5 a inhibitorů CYP3A4 uvádíme v tabulce 5.

Pacientům užívajícím induktory CYP3A se může stát, že budou pocítovat nižší účinek, případně se účinek nemusí dostavit vůbec. Nástup indukce CYP3A je pozvolný a trvá přibližně 7 dnů (např. 16, 17). Indukce

pak při pravidelném podávání induktoru dosahuje maxima obvykle do jednoho týdne. Odstranění indukčního efektu je označováno jako deindukce a trvá obecně 1–3 týdny, avšak v případě některých induktorů může přetrvávat i podstatně déle. Tak např. vzhledem k mimořádně dlouhému biologickému poločasu mitotanu (18 až 159 dnů) může mitotanem navozená indukce CYP3A přetrvávat i několik měsíců po ukončení jeho podávání (18).

Všechny dosud uvedené informace jsou důležité pro pochopení účinku rostlinných přípravků na iPDE5, neboť řada z těchto „přírodních léčiv“ obsažených v doplňcích stravy jsou inhibitory nebo induktory CYP3A, některé z nich dokonce i silné. Klinické studie popisující takové lékové interakce nejsou dostupné a je tak mnohdy velmi obtížné zjistit, zda může k lékové interakci dojít. Naštěstí existuje jiný citlivý substrát CYP3A, se kterým jsou často prováděny studie lékových interakcí, jedná se o midazolam, který byl Evropskou lékovou agenturou i Úřadem pro léky a potraviny v USA vybrán jako modelový substrát CYP3A. Změny farmakokinetických vlastností midazolamu pozorované při takových lékových interakcích velice slušně korelují se změnami iPDE5 u těch lékových interakcí, které byly skutečně provedeny. Oprávněnost takové aproximace je tedy plně na místě, neboť vždy musí jít o blaho pacienta a jeho zachování. Vcelku pádným důvodem je i skutečnost, že žádný doplněk stravy nepředstavuje nezbytnou nebo život zachraňující terapii.

Rostlinné přípravky užívané pro erektilní dysfunkci a jejich vlastnosti z hlediska lékových interakcí

Potravinové doplňky používané při erektilní dysfunkci obsahují často následující tři rostliny: kotvičnick zemi (Tribulus terrestris), škornice šípolistou (Epidemium sagittatum) nebo klanoprašku čínskou (Schizandra chinensis). To pochopitelně neznamená, že příslušné účinky nebyly zdokumentovány ještě u dalších rostlin, nebo že se v této „indikaci“ nepoužívají.

Kotvičnick zemi je jednoletá rostlina z čeledi Zygophyllaceae (Kacibovité), která se při erektilní dysfunkci používá patrně již

tisíceletí (19). Rostlina obsahuje různé látky, kterým dominují saponiny, polyfenoly a alkaloidy. Léčivé účinky kotvičnicku významně přesahují erektilní dysfunkci, protože jej lze využít při urolitiáze, při diabetu, u některých kardiovaskulárních onemocnění a vzhledem k antibakteriálnímu účinku např. i při eradikaci *Helicobacter pylori*. Alkaloidy, které kotvičnick obsahuje (tribulusamid, tribulus-terin, tribulusin, harmin nebo harman), patří in vitro k silným inhibitorům CYP3A4 (20). Tytéž alkaloidy inhibují také mono-amino oxidázu (MAO) a mohou tak interagovat např. s antidepressivy (21). Kotvičnick tak z hlediska lékových interakcí může představovat mírné riziko i pro pacienty užívající iPDE5, neboť může, patrně jen slabě, zvyšovat jejich expozici. Také polyfenoly obsažené v kotvičnicku (quercetin, kamferol a isorhametin) mohou ovlivňovat aktivitu CYP3A, avšak v opačném smyslu. Quercetin je induktor CYP3A, který snižuje plochu pod křivkou midazolamu až o 39 % (22), a to v závislosti na genotypu CYP3A5. Také kamferol je induktor CYP3A, dokonce středně silný, který v cílených studiích může snížit plochu pod křivkou substrátu CYP3A nifedipinu i o více než 50 % (23). Do třetice také isorhametin působí jako středně silný induktor CYP3A (24). Jaká je role saponinů při ovlivnění osudu léčiv není dosud známo. Dá se však předpokládat, že souběžné užívání kotvičnicku zemiho, nebo extraktů z něj vyrobených, povede k urychlení metabolizace iPDE5.

Škornice šípolistá bývá označována také jako kozličník. Důvodem pro toto označení jsou jeho účinky pozorované na pastvě u kozlů, alespoň tedy podle lidové legendy. Škornice patří do čeledi Berberidaceae (Dřišťalovité) a je to na rozdíl od kotvičnicku vytrvalá bylina, která se v různých kultivarech pěstuje také jako okrasná rostlina. V tradiční čínské a japonské medicíně se používá k povzbuzení sexuální apetence a ke zvýšení potence. Škornice obsahuje prenylhydrochinolony nazývané sagittatosidy, které jsou inhibitory fosfodiesterázy typu 5 a mají tak v podstatě stejný účinek jako iPDE5. Lékových interakcí škornice se ale účastní jiné látky, zejména polyfenoly, z nichž nejvyšší koncentrace v rostlině obsahuje ikariin a výše zmíněný isorhametin (25). Nemůže proto překvapit, že souběžně

podávání extraktu ze škornice se substráty CYP3A vede ke snížení jejich plochy pod křivkou, a tím i účinnosti. Škornice, vzhledem ke svému nejčastějšímu využívání, byla dokonce testována v lékové interakci se sildenafilem (26). Studie sice nebyla provedena u lidí, ale bylo při ní in vivo prokázáno 47% snížení plochy pod křivkou a 39% snížení maximálních plazmatických koncentrací sildenafilu. Autoři studie doporučují se souběžnému podávání škornice a sildenafilu vyhnout.

Klanopraška čínská patří do čeledi Schisandraceae (Klanopraškovité). V tradiční čínské medicíně patří mezi velmi významné léky. Jedná se o vytrvalou rostlinu, která velmi dobře snáší mrazy a může být pěstována i v našich podmínkách. Klanopraška patří k tzv. adaptogenům, tedy přírodním léčivům zvyšujícím odolnost organismus při zátěži. Semena bobulí obsahují schizandriny, z hlediska lékových interakcí je z nich nejvýznamnější deoxyschizandrin. Deoxyschizandrin je velmi silný inhibitor CYP3A, jehož podávání v klinických studiích u zdravých dobrovolníků vedlo ke zvýšení plochy pod křivkou substrátů CYP3A midazolamu o 120 % (27), sirolimu o 106 % (28) nebo takrolimu o 227 % (29). Je velmi pravděpodobné, že by souběžné podávání klanoprašky čínské mohlo zvýšit plochu pod křivkou iPDE5. Dosud ve všech studiích se substráty CYP3A byla tato vlastnost konzistentně pozorována. Přitom množství deoxyschizandrinu potřebné ke vzniku lékové interakce bylo poměrně nízké a činilo 11,25 mg.

Pacient by měl být upozorněn, že pokud by přistoupil k experimentování kombinovat rostlinné přípravky s iPDE5 může to mít nepředvídatelné důsledky, v některých případech může dojít ke zvýšení účinku spojeného s možností zvýšení výskytu nežádoucích účinků, v případech jiných spojené s možností snížení účinku až selhání terapie.

Některé ostatní rostlinné přípravky a jejich vlastnosti z hlediska lékových interakcí

Řada dalších rostlin může ovlivňovat aktivitu CYP3A. Naše znalosti v této oblasti jsou stále širší, a proto by vyčerpávající informace značně přesáhly možnosti tohoto článku. Zájemcům o hlubší informace mohou

posloužit nedávno publikované rozsáhlé přehledy zabývající se 119 rostlinami používanými v tradiční čínské medicíně (30) nebo dosud publikovanými preklinickými a klinickými studiemi (31). Na tomto místě uvedeme pouze tabelární přehled vybraných rostlin a jejich vliv na aktivitu CYP3A. Příklady vlivu souběžného podávání rostlinných inhibitorů CYP3A na velikost plochy pod křivkou midazolamu uvádíme v tabulce 6.

Smutěň hořká (*Phyllanthus amarus*) je silný inhibitor CYP3A (33). Rostlina je také známá pod názvem *chanca piedra* (= rozbitý kámen), protože se používá při léčbě urolitiázy nebo cholelitiázy, pod tímto názvem se také obchoduje v ČR. Ostatní rostliny jsou součástí tradiční čínské medicíny a jsou dostupné v různých přípravcích čínské medicíny nebo v doplňcích stravy.

Příklady vlivu souběžného podávání rostlinných induktorů CYP3A na velikost plochy pod křivkou midazolamu uvádíme v tabulce 7.

Šalvěj červenokořená (*Salvia miltorrhiza*) je výrazně silnějším induktorem CYP3A než např. třezalka tečkovaná. Používá se v tradiční čínské medicíně. Její opakované podávání vede k 5,2násobnému zvýšení transkripce mRNA pro CYP3A, což významně zvyšuje aktivitu této oxidázy. Ostružník nejsladší (*Rubus suavisissimus*) se používá zejména jako čaj, označuje se také jako Chinese blackberry, podle země původu.

LITERATURA

- Suchopár J, Prokeš M, Suchopár Š. Lékové interakce v urologii – na co si dát pozor. Urol. praxi. 2020;21(2):80-86.
- Gur S, Kadowitz PJ, Gokce A, et al. Update on drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors prescribed as first-line therapy for patients with erectile dysfunction or pulmonary hypertension. Curr Drug Metab. 2013;14(2): 265-269.
- Takahiro R, Nakamura S, Kohno H, et al. Contribution of CYP3A isoforms to dealkylation of PDE5 inhibitors: a comparison between sildenafil N-demethylation and tadalafil demethylation. Biol Pharm Bull. 2015;38(1):58-65.
- Ku HY, Ahn HJ, Seo KA, et al. The contributions of cytochromes P450 3A4 and 3A5 to the metabolism of the phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil, udenafil, and vardenafil. Drug Metab Dispos. 2008;36(6):986-990.
- Loue C, Tod M. Reliability and extension of quantitative prediction of CYP3A4-mediated drug interactions based on clinical data. AAPS J. 2014;16(6):1309-1320.
- Shon JH, Ku HY, Bae SY, et al. The disposition of three phosphodiesterase type 5 inhibitors, vardenafil, sildenafil, and udenafil, is differently influenced by the CYP3A5 genotype. Pharmacogenet Genomics. 2011;21(12):820-828.
- Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. Br J Clin Pharmacol. 2000;50(2):99-107.

Tab. 6. Rostliny, respektive z nich vyrobené extrakty, a vliv jejich souběžného podávání na plochu pod křivkou midazolamu

český (latinský) název rostliny	zvýšení expozice midazolamu	zdroj
Kozinec blanitý (<i>Astragalus membranaceus</i>)	↓ 87 %	Pao et al., 2012 (32)
Smutěň hořká (<i>Phyllanthus amarus</i>)	↓ 550 %	Taesotikul et al., 2012 (33)
Koptis čínský (<i>Coptis chinense</i>)	↓ 68 %	Guo et al., 2012 (34)
Dříšťal osinatý (<i>Berberis aristata</i>)	↓ 68 %	Guo et al., 2012 (34)
Toulec laločný (<i>Spatholobus suberectus</i>)	↓ 209 %	Pao et al., 2012 (32)
Dymnivka (<i>Corydalis decumbens</i>)	↓ 110 %	Cheng et al., 2019 (35)

Tab. 7. Rostliny, respektive z nich vyrobené extrakty, a vliv jejich souběžného podávání na plochu pod křivkou midazolamu (38)

český (latinský) název rostliny	snížení expozice midazolamu	zdroj
Lékořice lysá (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	↓ 23 %	Tu et al., 2010 (36)
Šalvěj červenokořená (<i>Salvia miltorrhiza</i>)	↓ 80 %	Qiu et al., 2013 (37)
Rdesno hlavaté (<i>Polygonum capitatum</i>)	↓ 42 %	Zheng et al., 2014 (39)
Ostružník nejsladší (<i>Rubus suavisissimus</i>)	↓ 60 %	Matsuda et al., 2007 (40)
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ 41 %	Hall et al., 2003 (41)
Sója luštinatá (<i>Glycine max</i>)	↓ 12 %	Soyata et al., 2021 (42, 43)

Závěr

Pacient by se vždy měl poradit v lékárně, zda konkrétní rostlinný přípravek nebo doplněk stravy nemá s iPDE5 klinicky významnou lékovou interakci. Lékař by měl pacienta poučit, že v některých případech může rostlinný přípravek nebo doplněk stravy vyvolat lékovou interakci, v jejímž důsledku dojde buď ke snížení účinku, nebo naopak k jeho zvýšení, které často bývá doprovázeno nežádoucími účinky.

Za obzvláště rizikové lze považovat souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A rostlinného původu pacientům užívajícím avanafil, sildenafil nebo vardenafil. O závaž-

nosti lékové interakce v takových případech do značné míry rozhoduje dávka podaného inhibitoru. Není náhodou, že někteří držitelé rozhodnutí o registraci doporučují vyhnout se konzumaci grapefruitů nebo pití grapefruitové šťávy. Silné induktory sice vedou ke snížení účinku nebo dokonce k jeho ztrátě, avšak tyto důsledky obvykle nemají pro pacienta závažné negativní zdravotní dopady. I tak je vhodné se středně silným a silným rostlinným induktorem CYP3A vyhnout.

Autor prohlašuje, že zpracování tohoto článku nebylo podpořeno žádnou společností.

- Grant TM, Obaidi M, Chai P, et al. Effect of CYP3A4 Inhibitor Coadministration on the Pharmacokinetics of Avanafil, a New, Potent, Selective PDE-5 Inhibitor. Clin Pharmacol Drug Dev. 2012;1(4):178.
- Study 010229. In: FDA Medical Review: Levitra®, Application Number 21-400, Appendix J, Bayer, 2002 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-400_L Levitra_Medr_P5.pdf).
- Study H6D-EW-LVEV in Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: Cialis® (tadalafil), 2003, str. 53-67 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-368_Cialis_BioPharmr_P1.pdf).
- Study 100512. In: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: NDA 21-400 (Amendment), Bayer Corporation. 2003;19:28-34.
- Shin KH, Chung YJ, Kim BH, et al. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of udenafil in healthy Korean subjects. Br J Clin Pharmacol. 2010;69(3):307-310.
- www.did-predictor.org.
- SPC léčivých přípravků Cialis®, Levitra®, Spedra®, Viagra® (www.sukl.cz).
- Study H6D-EW-LVAZ. In: IC351 (LY450190): Common Technical Document, Section 2.7.2 – Summary of clinical pharmacology studies. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan, 2009. (<http://www.pmda.go.jp/drugs/2009/>

P200900050/530471000_22100AMX02266000_K100_2.pdf).

- Anderson GD. A Mechanistic Approach to Antiepileptic Drug Interactions. Ann Pharmacother. 1998;32(5):554-563.
- Spina E, Italiano D: Chapter 25: Drug interactions. In: Shorvon S et al, eds: The Treatment of Epilepsy, fourth edition, John Wiley & Sons, 2015.
- van Erp NP, Guchelaar HJ, Ploeger BA, et al. Mitotane Has a Strong and a Durable Inducing Effect on CYP3A4 Activity. Eur J Endocrinol. 2011;164(4):621-626.
- Zhu W, Du Y, Meng H, et al. A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of Tribulus terrestris. Chem Cent J. 2017;11(1):60.
- Zhao T, He YQ, Wang J, et al. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes 3A4 and 2D6 by β-carboline alkaloids, harmine derivatives. Phytother Res. 2011;25(11):1671-1677.
- Nguyen MA, Staubach P, Wolfram S, et al. The Influence of Single-Dose and Short-Term Administration of Quercetin on the Pharmacokinetics of Midazolam in Humans. J Pharm Sci. 2015;104(9):3199-3207.
- Park JW, Choi JS. Role of kaempferol to increase bioavailability and pharmacokinetics of nifedipine in rats. Chin J Nat Med. 2019;17(9):690-697.
- Ding LL, Zhang JJ, Dou W. Effects of isorhamnetin on CYP3A4 and herb-drug interaction. Yao Xue Xue Bao. 2012;47(8):1006-1010.

LEKOVÉ INTERAKCE

LÉKOVÉ INTERAKCE FARMAK POUŽÍVANÝCH PŘI TERAPII EREKILNÍ DYSFUNKCE S DOPLŇKY STRAVY

24. Li J, He Y, Zheng X, et al. Flavonoids and prenylhydroquinones from the prepared folium of *Epimedium sagittatum maxim.* And their inhibition against phosphodiesterase5A. *Fitoterapia.* 2023;105465 (v tisku).
25. Hsueh TY, Wu YT, Lin LC, et al. Herb-drug interaction of *Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) maxim extract on the pharmacokinetics of sildenafil in rats. *Molecules.* 2013;18(6):7323-7335.
26. Xin H-W, Wu XC, Li Q, et al. Effects of *Schisandra sphenanthera* extract on the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(5):541-546.
27. Li R, Guo W, Fu Z, et al. A study about drug combination therapy of *Schisandra sphenanthera* extract and Rapamycin in healthy subjects. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012;90(7):941-945.
28. Jiang W, Wang X, Xu X, et al. Effect of *Schisandra sphenanthera* extract on the concentration of tacrolimus in the blood of liver transplant patients. *Int J Clin Pharmacol.* 2010;48(3):224-229.
29. Zhang F, Zhang T, Gong J, et al. The Chinese herb *Styrax* triggers pharmacokinetic herb-drug interactions via inhibiting intestinal CYP3A. *Front Pharmacol.* 2022;13:974578.
30. Gómez-Garduño J, León-Rodríguez R, Alemón-Medina R, et al. Phytochemicals That Interfere With Drug Metabolism and Transport, Modifying Plasma Concentration in Humans and Animals. *Dose Response.* 2022;20(3):15593258221120485.
31. Pao L-H, Hu OY, Fan HY, et al. Herb-drug interaction of 50 Chinese herbal medicines on CYP3A4 activity in vitro and in vivo. *Am J Chin Med.* 2012;40:57-73.
32. Taesotikul T, Nakajima M, Tassaneeyakul W, et al. Effects of *Phyllanthus amarus* on the pharmacokinetics of midazolam and cytochrome P450 activities in rats. *Xenobiotica.* 2012;42(7):641-648.
33. Guo Y, Guo Y, Chen Y, et al. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(2):213-217.
34. Cheng C, Qian J, Wang Z, et al. Influences of *Corydalis decumbens* on the Activities of CYP450 Enzymes in Rats with a Cocktail Approach. *Biomed Res Int.* 2019;9614781.
35. Tu JH, He YJ, Chen Y, et al. Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(8):805-810.
36. Qiu F, Jiang J, Ma Y, et al. Opposite Effects of Single-Dose and Multidose Administration of the Ethanol Extract of *Danshen* on CYP3A in Healthy Volunteers. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:ID 730734.
37. Qiu F, Wang G, Zhang R, et al. Effect of *danshen* extract on the activity of CYP3A4 in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(6):656-662.
38. Zheng L, Lu Y, Cao X, et al. Evaluation of the impact of *Polygonum capitatum*, a traditional Chinese herbal medicine, on rat hepatic cytochrome P450 enzymes by using a cocktail of probe drugs. *J Ethnopharmacol.* 2014;158(Pt A):276-282.
39. Matsuda K, Nishimura Y, Kurata N, et al. Effects of continuous ingestion of herbal teas on intestinal CYP3A in the rat. *J Pharmacol Sci.* 2007;103(2):214-221.
40. Hall SD, Wang Z, Huang SM, et al. The interaction between *St John's wort* and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(6):525-535.
41. Herraiz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, et al. beta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol.* 2010;48(3):839-845.
42. Huang SA, Lie JD. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. *P T.* 2013; 38(7):407-419.
43. Xiao CQ, Chen R, Lin J, et al. Effect of genistein on the activities of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein in Chinese healthy participants. *Xenobiotica.* 2012;42(2):173-178.
44. Soyata A, Hasanah AN, Rusdiana T. Isoflavones in Soybean as a Daily Nutrient: The Mechanisms of Action and How They Alter the Pharmacokinetics of Drugs. *Turk J Pharm Sci.* 2021;18(6):799-810.

INOVACE NAJDETE U NÁS...

Rezum™



Space OAR Vue™



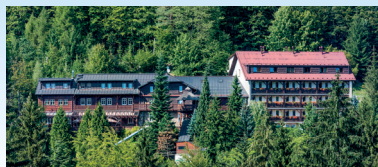
Lumenis MOSES 2.0™



COMBAT BRS



25. ročník Moravského urologického sympozia



15.–16. 5. 2023
Hotel Sepetná

Jubilejní 25. ročník Moravského urologického sympozia se uskutečnil v májových dnech v Beskydech



Slavnostního zahájení odborného programu se ujali prezidenti Sympozia **MUDr. Igor Hartmann, Ph.D.** (vpravo), a **prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.**



Letošní 25. ročník Moravského urologického sympozia navštívilo téměř 200 praktických a klinických urologů z celé České republiky.



Začátek odborného programu prvního dne Sympozia patřil tradičně **doktorandským prezentacím**. Těto sekci spolu s přímáčem Urologické kliniky FN Olomouc doc. MUDr. Alešem Vidlářem, Ph.D., FEBU (druhý zleva), **předsedal předseda oborové rady doktorandského studijního programu oboru urologie LF UP prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.** (vlevo).



O problémech a kritických místech v urologické traumatologii informoval přítomně **MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA**.



Úterní ráno patřilo tradičně prezentacím mladých urologů, které svými komentáři provázeli garanti **bloku kazuistik rezidentů** (zleva) **MUDr. Milan Král, Ph.D.**, a **prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.** V letošním roce hlasovali všichni účastníci sympozia a jako **nejlepší sdělení zvolili prezentaci o komplikacích embolizace vnitřních pánevních tepen při léčbě masivní makrohématurie prezentované MUDr. Vojtěchem Pecháčkem** (vlevo). Druhé a třetí místo udělili MUDr. Markovi Hanákoví a jeho sdělení „Neurogení karcinom prostaty“ a MUDr. Natalii Wiesner a prezentaci „Ischemická orchitida. Ischemie varlete vlevo po plastice tříselní kýly a současně náhodný nález suspektního útvaru na pravém varleti“.



Druhý den Sympozia byl zakončený blokem přednášek, které byly věnované biopsii prostaty, léčbě karcinomu prostaty, důležitosti multidisciplinárního týmu v managementu karcinomu ledviny a močového měchýře, tumorům ledvin, akutnímu skrótu u dětí, cytologii moči, radikální cystektomii. Velmi zajímavé bylo sdělení „**Rozzářená prostata**“, které prezentovala **MUDr. Libuše Quiin** z Kliniky nukleární medicíny FN Olomouc.

Základní informace o akci

Termín: 15.–16. 5. 2023

Místo konání: Hotel Sepetná, Ostravice

Účastníci: 182 (urologové)

Pořadatel: SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Urologickou klinikou LF UK
a FN Hradec Králové

Prezidenti akce:

prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.,
MUDr. Igor Hartmann, Ph.D.

Odborný program

- » Doktorandský studijní program
- » Novinky v urologii
- » Možnosti robotické operativy
- » Kazuistiky rezidentů
- » Varia
- » Postery

HLAVNÍ PARTNER



Poděkování patří všem partnerům
za finanční spoluúčast na zajištění sympozia.

Těšíme se na viděnou na 26. ročníku sympozia v roce 2024 v Beskydech.

Uroodynamika – kdy a jaké vyšetření?

MUDr. Roman Sobotka, FEBU

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Uroodynamika (UDN) je funkční vyšetření dolních cest močových, tedy močového měchýře a subvezikální oblasti (sfinkteru a prostaty), vyhodnocení se provádí na základě měřených a vypočítaných hodnot tlaku a průtoku moče. Uroodynamické vyšetření se skládá z neinvazivního měření průtoku moče (uroflowmetrie) a invazivních metod – vyšetření plnicí fáze (plnicí cystometrie) a mikční fáze (mikční cystometrie neboli PQ studie). Indikaci k invazivnímu uroodynamickému vyšetření by měla předcházet neinvazivní vyšetření, zejména anamnéza, funkční vyšetření reflexů S2–S4, dotazníky a pitný mikční deník. Předmětem tohoto krátkého článku je prezentace základních neurofyzilogických podkladů důležitých k indikaci a provedení UDN a poté zkrácený přehled jednotlivých metod s indikacemi k jejich využití.

Klíčová slova: uroodynamické vyšetření, uroflowmetrie, plnicí cystometrie, PQ studie, pitná a mikční karta, dysfunkce dolních cest močových.

Urodynamics – when and what type of examination

Urodynamics (UDN) is a functional examination of lower urinary tract, i. e. the bladder and the subvesical area (sphincter and prostate), the evaluation is carried out based on measured and calculated pressure values and urine flow. Urodynamic examination consists of non-invasive measurement of urine flow (uroflowmetry) and invasive methods – examination of the filling phase (filling cystometry) and micturition phase (micturition cystometry or PQ study). The indication to invasive urodynamic examination should be preceded by a non-invasive examination, especially a patient history, functional examination of the S2–S4 reflexes, questionnaires and a drinking and voiding diary. The subject of this short article is the presentation of basic neurophysiological data important for the indication and performance of UDN, followed by a brief overview of individual methods with indications for their use.

Key words: urodynamic examination, uroflowmetry, filling cystometry, voiding cystometry, frequency volume chart, lower urinary tract dysfunction.

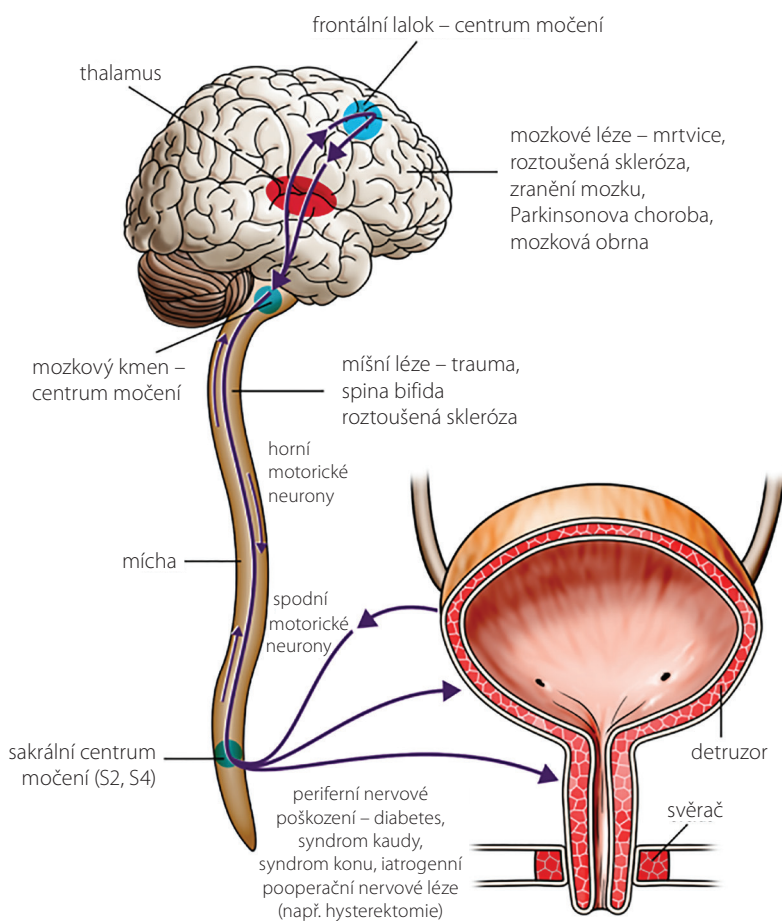
Mikční reflex má své centrum v oblasti S2–S4 míšního segmentu (obratle T12–L2). Toto centrum zajišťuje bazální mikční reflex. Druhé mikční centrum je v oblasti pontu a funguje jako relé, tedy přepínač mezi jímací a mikční fází a zajišťuje koordinaci mezi detruzorem a sfinkterem. Podkorová centra tlumí aferentní signál negativními zpětnými vazbami. Centrum vnímání močení je prefrontálně. Ovládání dolních cest močových zajišťuje zejména autonomní nervový systém. V PLNÍCI FÁZI převládá tonus **SYMPATIKU**. V MIKČNÍ FÁZI převládá tonus **PARASYMPATIKU**. V dolních cestách močových jsou cholinergní (M3 receptory) a adrenergní receptory (alfa 1, beta 3 receptory). Stimulace antimuskarinních receptorů vyvolá kontrakci detruzoru, naopak stimulace beta 3 sympatomimetických receptorů vede k relaxaci detruzoru. Stimulací alfareceptorů dochází ke kontrakci hladkých svalových buněk v hrdle měchýře.



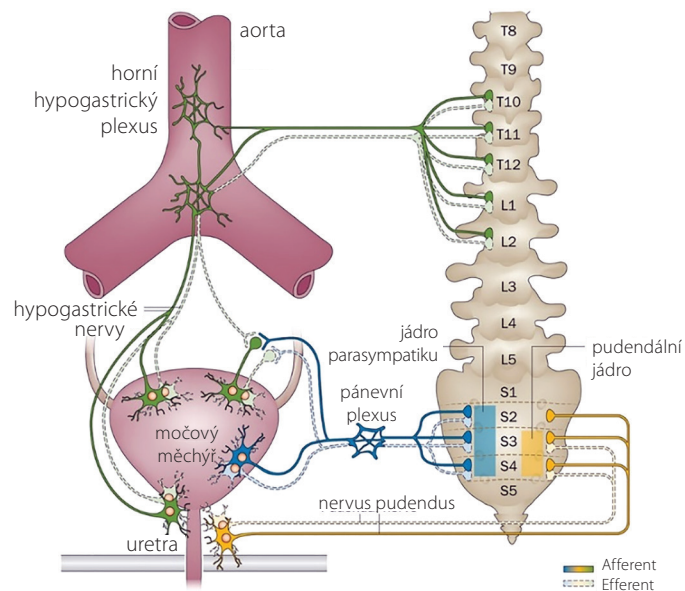
MUDr. Roman Sobotka, FEBU
Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
roman.sobotka@vfn.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):90-99
Článek přijat redakcí: 26. 2. 2023
Článek přijat k publikaci: 1. 4. 2023

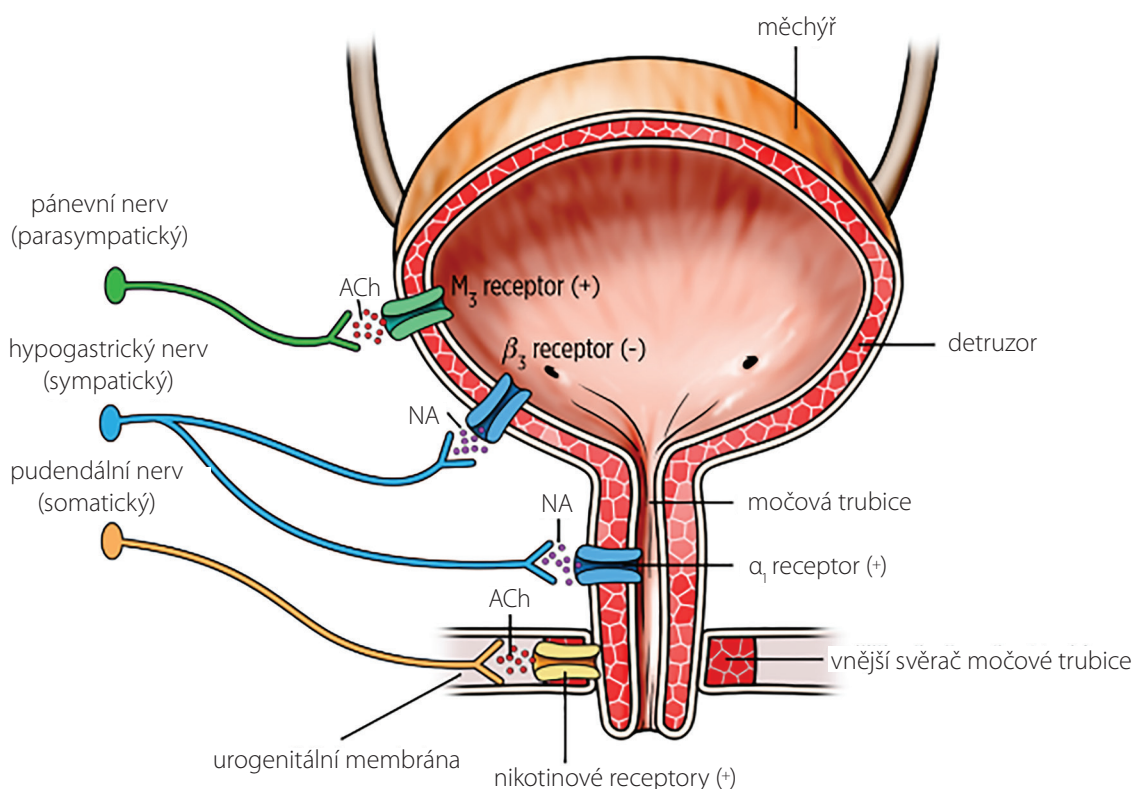
Obr. 1. Neurogenní kontrola mikčního reflexu



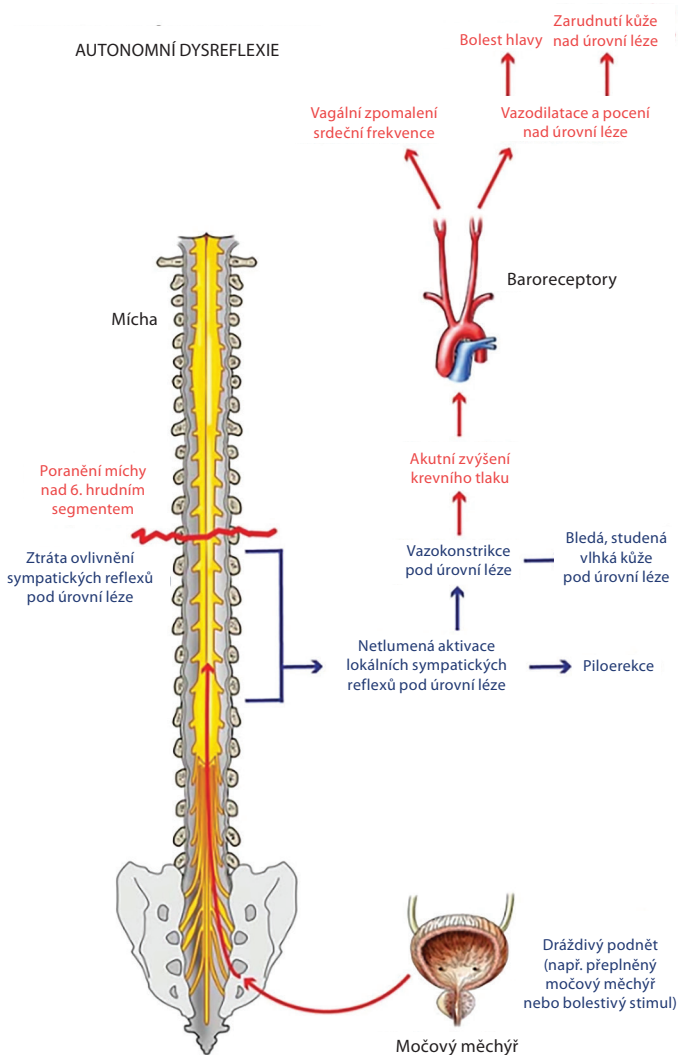
Obr. 2. Inervace dolních cest močových
(Převzato z *Neural control and Neuromodulation of Lower Urinary Tract Function*, William C. de Groat, University of Pittsburg)



Obr. 3. Receptory dolních cest močových
(Převzato z *Neural control and Neuromodulation of Lower Urinary Tract Function*, William C. de Groat, University of Pittsburg)

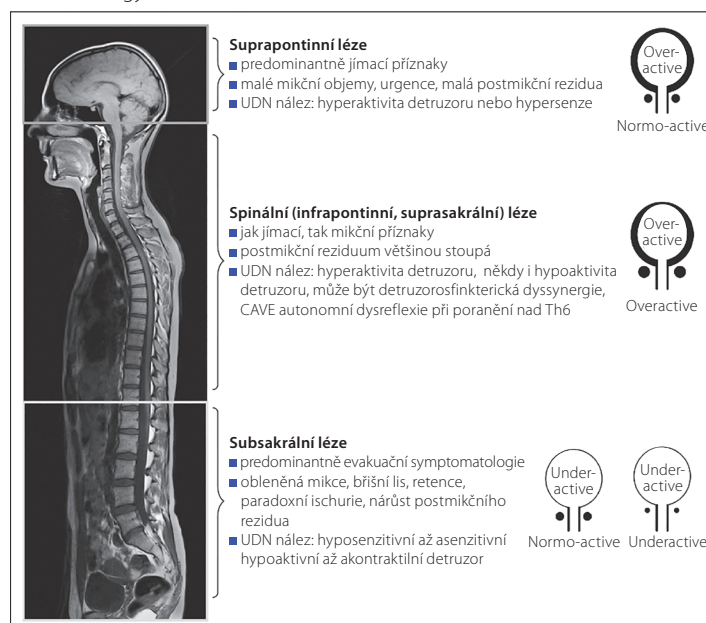


Obr. 4. Autonomní dysreflexie (převzato z: Kříž J, Rejchrt M. Autonomní dysreflexie – závažná komplikace u pacientů po poranění míchy. *Cesk Slov Neurol N.* 2014;77/110(2):168-173)



Místo poranění nebo místo rozvoje neurologického onemocnění může predikovat rozvoj odlišných příznaků dysfunkce dolních cest močových. Ve zjednodušeném schématu můžeme říci, že léze vzniklá sakrálně a subsakrálně většinou vede k rozvoji hypoaktivního nebo hyposenzitivního detruzoru. Léze vzniklá suprapontinně většinou vede k rozvoji hyperaktivního nebo hypersenzitivního detruzoru. A konečně léze spinální (tedy infrapontinní, ale suprasakrální) mohou vést jak k hyperaktivitě, tak vzácně i k hypoaktivitě detruzoru, léze v této oblasti může vést k rozvoji i detruzorosfinkterická dysynergie. Jednotlivé poruchy funkce dolních močových cest se mohou i vzájemně v klinickém projevu kombinovat.

Obr. 5. Úrovně postižení centrálního nervového systému ve vztahu k poruchám mikce (převzato z Guidelines European association of Urology – kapitola Neuro-urology)



Urodynamické vyšetření se dělí na

- **Neinvazivní** (uroflowmetrie, ultrazvukem měřené postmikční reziduum)
- **Invazivní** (plnicí cystometrie, mikční cystometrie, event. profilometrie uretry u žen)

Vyšetření před provedením invazivního urodynamického vyšetření

- Podrobná urodynamická anamnéza, dotaz na erekci, ejakulaci a kvalitu a frekvenci stolice
- Objektivní neuourologické vyšetření, vyšetření kožní citlivosti, reflexů z oblasti míšního segmentu S2–S4, tonus svěrače
- Dotazníky IPSS, OAB V8, pitná a mikční karta

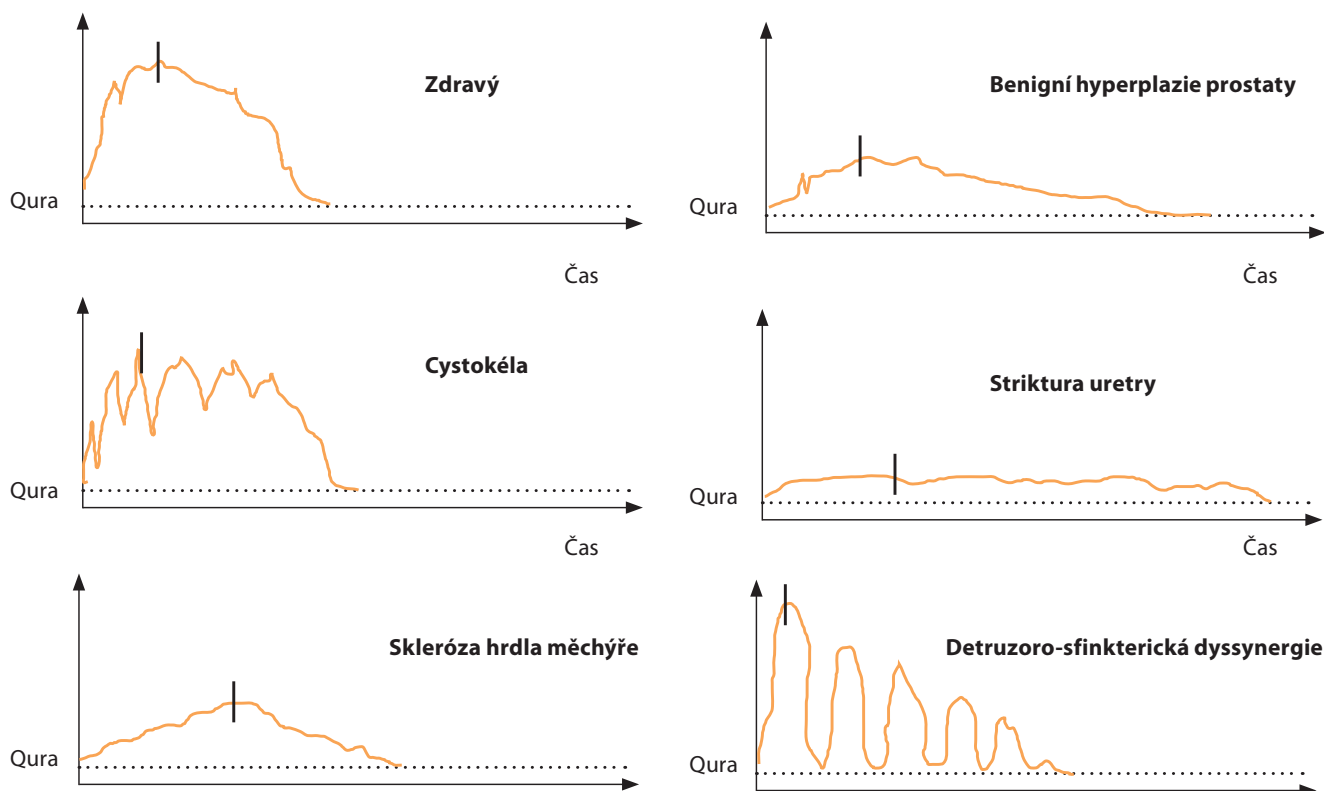
Vždy postupovat od méně invazivních k invazivnějším metodám. Až v 80 % případů přinesou neinvazivní urodynamické metody včetně anamnézy, objektivního neuourologického vyšetření, dotazníku a pitné mikční karty stejné informace jako kompletní invazivní UDN vyšetření. Neinvazivní urodynamické vyšetření **nelze** samostatně indikovat v případě vstupního vyšetření posttraumatických míšních lézí a u dětí s neurogením měchýřem, zde preferujeme videourodynamické metody.

Uroflowmetrie

- Neinvazivní základní metoda vyšetření proudu moče
- Měření množství moče za časovou jednotku (= průtok)
 - Ženy pod 50 let > 25 ml/s
 - Ženy nad 50 let > 18 ml/s
 - Muži $Q_{max} > 15$ ml/s, $Q_{ave} > 10$ ml/s
- vyšetření 2–3× opakovat, soukromí při vyšetření
- vliv objemu mikce na průtok, minimální mikční objem 150 ml, močit v době pocitu nucení na močení, nepředržovat



Obr. 9. Typické křivky uroflowmetrie při jednotlivých patologických nálezech



Urodynamické vyšetření – multikanálový záznam

Plnicí cystometrie

- invazivní vyšetření plnicí fáze
- zavádí se katétr intravezikálně, intrarektálně (event. intravaginálně) a měří se intravezikální a intraabdominální tlak v době plnění měchýře izotonickou ohřátou tekutinou pomalou rychlostí (rychlost nejvýše 1/10 kapacity měchýře za minutu)
- cílem vyšetření je vypočítání detruzorového tlaku v průběhu plnění měchýře → $(P_{det} = P_{ves} - P_{abd})$
- detruzorový tlak musí být stabilní (10–15 cm H₂O) od začátku plnění do kapacity měchýře (400–500 ml)
 - vyšetření prokazuje **hyperaktivitu detruzoru** (netlumené kontrakce, snížená compliance detruzoru), **hypo/hypersenzitivitu detruzoru**, určuje kapacitu měchýře
 - nikdy neprokáže hypoaktivitu!! (**protože měchýř je nízkotlaký rezervoár!!!!**)

Indikace plnicí cystometrie

- Traumatické léze míšni
- Pacienti s neurologickým onemocněním a hyperplazií prostaty před operací (např. roztroušená skleróza, morbus Parkinson a hyperplazie prostaty)
- Vrozené dysrafie, nádory mozku a míchy, postischemické stavy
- Inkontinence moče před chirurgickou léčbou s příznaky smíšené inkontinence
- Hyperaktivní měchýř nereagující na léčbu I. linie
- Nemožnost opakovaně dosáhnout validního mikčního objemu na UFM alespoň 150 ml

 **Urizia**TM
solifenacini succinas /
tamsulosini hydrochloridum



Lék pro pacienty s LUTS/BPH, kteří adekvátně nereagují na léčbu monoterapií.¹

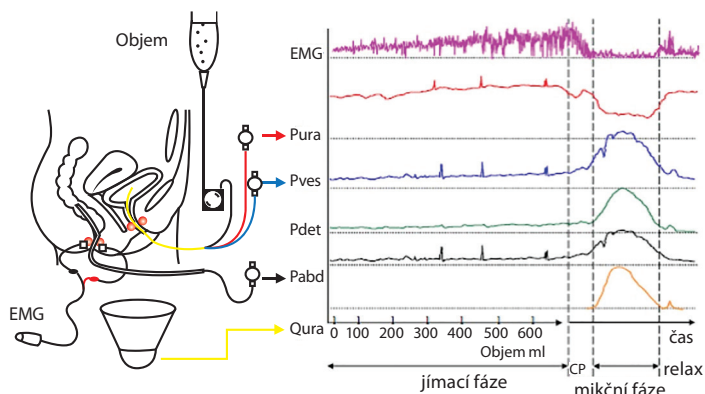
V této publikaci naleznete zkrácenou informaci o léčivém přípravku Urizia na následující straně.

 **astellas**

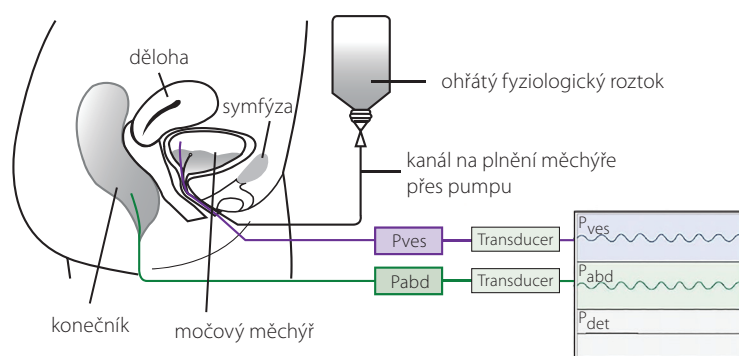
ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU. Urizia (solifenacin succinas / tamsulosin hydrochloridum). **Složení:** Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje vrstvu solifenacin succinas 6 mg (odp. solifenacinum 4,5 mg) a vrstvu tamsulosin hydrochloridum 0,4 mg (odp. tamsulosinum 0,37 mg). **Terapeutické indikace:** Léčba středně těžkých až těžkých jímácích symptomů (urgence, zvýšená frekvence močení) a mikčních symptomů spojených s benigní hyperplazií prostaty (BPH) u mužů, kteří adekvátně nereagují na léčbu monoterapií. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí muži (včetně starších) jedna tableta jednou denně, spolu s jídlem nebo nezávisle na jídle. Tabletu polykat celou neporušenou, bez kousání, žvýkání, drcení. Je třeba opatrnosti u těžké poruchy funkce ledvin a středně těžké poruchy funkce jater. S opatrností u pacientů současně léčených středně nebo vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, např. verapamil, ketokonazol, ritonavir, neflnavir, itrakonazol. **Pediatrická populace:** Žádná relevantní indikace k použití přípravku Urizia u dětí a dospívajících. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti podstupující hemodialýzu. Těžká porucha funkce jater. Těžká porucha funkce ledvin a současná léčba vysoce účinným inhibítorem cytochromu P450 (CYP) 3A4, např. ketokonazolem. Středně těžká porucha funkce jater a současná léčba vysoce účinným inhibítorem CYP3A4, např. ketokonazolem. Závažné gastrointestinální poruchy (včetně toxického megakolonu), myasthenia gravis, glaukom s úzkým úhlem a pacienti s rizikem těchto onemocnění. Anamnéza ortostatické hypotenze. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Používání s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, rizikem retence moči, gastrointestinálními obstrukčními poruchami, rizikem snížení gastrointestinální motility, hiátovou hernii/gastroezofageálním refluxem nebo ti kteří současně užívají přípravky (jako bifosfonáty), které mohou vyvolat nebo zhoršit ezofagitidu; autonomní neuropatií. Pacient má být pečlivě vyšetřen s cílem vyloučit ostatní onemocnění, jejichž symptomy mohou být shodné s příznaky benigní hyperplazie prostaty. Před zahájením léčby přípravkem Urizia mají být posouzeny jiné možné příčiny častého močení (srdeční selhání nebo onemocnění ledvin). Je-li přítomna infekce močových cest, má být zahájena odpovídající antibakteriální léčba. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou předcházející výskyt syndromu dlouhého QT intervalu a hypokalemie, kteří jsou léčeni solifenacin succinát, bylo pozorováno prodloužení QT intervalu a výskyt Torsade de pointes. U pacientů, kteří užívají solifenacin succinát a tamsulosin, byl hlášen výskyt angioedému s obstrukcí dýchacích cest. Pokud dojde k výskytu angioedému, podávání přípravku Urizia má být okamžitě ukončeno a nemá být znovu zahajováno. Má být zavedena příslušná léčba a/nebo jiná opatření. U některých pacientů užívajících solifenacin succinát, byla hlášena anafylaktická reakce. U pacientů, u kterých dojde k anafylaktické reakci, musí být podávání přípravku Urizia okamžitě ukončeno a má být zavedena příslušná léčba a/nebo jiná opatření. Stejně jako u jiných antagonistů α_1 -adrenoreceptorů může při léčbě tamsulosinem dojít v jednotlivých případech k poklesu krevního tlaku a v důsledku toho může ve vzácných případech dojít ke mdlobě. Pacienti, kteří zahajují léčbu přípravkem Urizia, mají být upozorněni, aby si při prvních příznacích ortostatické hypotenze (závrať, slabost) sedli nebo lehli, dokud tyto příznaky neodezní. Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome, varianta syndromu malé zornice) byl pozorován během operací katarakty a glaukomu u některých pacientů současně či v minulosti léčených tamsulosin hydrochloridem. IFIS může zvýšit riziko očních komplikací během operace a po operaci. Zahajování léčby přípravkem Urizia u pacientů plánovaných k operaci katarakty nebo glaukomu se nedoporučuje. Přerušeni léčby přípravkem Urizia 1–2 týdny před operací katarakty nebo glaukomu je považováno za užitečné, nicméně skutečný přínos tohoto přerušeni nebyl stanoven. Během předoperační rozvahy mají oční specialisté vzít v úvahu, zda pacient indikovaný k operaci katarakty nebo glaukomu je nebo byl léčen přípravkem Urizia, aby byla zajištěna příslušná opatření k případnému zvládnutí IFIS během operace. Přípravek Urizia má být používán s opatrností v kombinaci se středně a vysoce účinnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5) a neměl by být používán v kombinaci s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, např. ketokonazolem, u pacientů se slabým metabolickým fenotypem CYP2D6 nebo těch, kteří užívají vysoce účinné inhibitory CYP2D6, např. paroxetin. **Interakce:** Současné podávání s jinými přípravky s anticholinergními vlastnostmi může mít za následek výraznější léčebný účinek i nežádoucí účinky. Mezi ukončením léčby Urizii a zahájením jiné anticholinergní terapie nutná přestávka 1 týden. **Interakce s inhibitory CYP3A4, CYP2D6:** Solifenacin může snižovat účinek léčivých přípravků stimulujících motilitu gastrointestinálního traktu (metoklopramid, cisaprid). Současné podávání tamsulosinu s jiným antagonistou α_1 -adrenoreceptorů může snižovat krevní tlak. Diklofenak a warfarin mohou zvýšit rychlost eliminace tamsulosinu. Současné podávání s furosemidem způsobuje pokles plazmatických hladin tamsulosinu, ale pokud hladiny zůstanou v normálním rozmezí, je souběžné použití přípustné. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Vliv na fertilitu nebyl stanoven. Přípravek Urizia není určen k použití u žen. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Pacienti mají být informováni o možném výskytu závratě, rozmazaného vidění, únavy a méně často ospalosti. **Nežádoucí účinky:** Shrnutí bezpečnostního profilu: Urizia může způsobit anticholinergní nežádoucí účinky obecně mírné až střední závažnosti. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích provedených při vývoji přípravku Urizia bylo sucho v ústech (9,5%), následuje zácpa (3,2%) a dyspepsie (včetně bolesti břicha, 2,4%). Další časté nežádoucí účinky jsou závrať (včetně vertiga, 1,4%), rozmazané vidění (1,2%), únava (1,2%) a poruchy ejakulace (včetně retrográdní ejakulace, 1,5%). Nejzávažnější nežádoucí účinek, který byl pozorován v klinických studiích při léčbě přípravkem Urizia, je akutní retence moči (0,3%, méně časté). Souhrn nežádoucích účinků: „Četnost Urizia“ odráží nežádoucí účinky pozorované během dvojité zaslepených klinických studií provedených při vývoji přípravku Urizia (na základě hlášení nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, které byly hlášeny nejméně dvěma pacienty a jejichž četnost výskytu byla vyšší než u placeba ve dvojité zaslepených studiích). „Četnost solifenacin“ a „četnost tamsulosin“ odráží nežádoucí účinky dříve hlášené u jedné z jednotlivých složek (jak je uvedeno v souhrnu údajů o přípravku (SPC) solifenacinu 5 a 10 mg a tamsulosinu 0,4 mg), které mohou nastat při užívání přípravku Urizia (některé z nich nebyly během programu klinického vývoje přípravku Urizia pozorovány). **Infekce a infekce:** Infekce močových cest: Méně časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Cystitida:** Méně časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Poruchy imunitního systému:** Anafylaktická reakce: Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Poruchy metabolismu a výživy:** Snižená chuť k jídlu: Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Hyperkalemie:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Psychiatrické poruchy:** Halucinace: Velmi vzácné* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Stav zmatenosti:** Velmi vzácné* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Delirium:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Poruchy nervového systému:** Závrať: Časté (u přípravku Urizia); Vzácne* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Časté (Tamsulosin 0,4 mg*); **Somnolence:** Méně časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Dysgeuzie:** Méně časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Bolest hlavy:** Vzácne* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Méně časté (Tamsulosin 0,4 mg*); **Synkopa:** Vzácne (Tamsulosin 0,4 mg*); **Poruchy oka:** Rozmazané vidění: Časté (u přípravku Urizia); Časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Neznámo (Tamsulosin 0,4 mg*); **Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFIS):** Neznámo** (Tamsulosin 0,4 mg*); **Suché oči:** Méně časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Glaukom:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Postižení zraku:** Neznámo* (Tamsulosin 0,4 mg*); **Srdeční poruchy:** **Palpitace:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Méně časté (Tamsulosin 0,4 mg*); **Torsade de pointes:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Prodloužení QT intervalu na EKG:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Fibrilace síní:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Neznámo* (Tamsulosin 0,4 mg*); Neznámo* (Tamsulosin 0,4 mg*); Arytmie:** Neznámo* (Tamsulosin 0,4 mg*); **Tachykardie:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Neznámo* (Tamsulosin 0,4 mg*); **Čévní poruchy:** **Ortostatická hypotenze:** Méně časté (Tamsulosin 0,4 mg*); **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:** **Rinitida:** Méně časté (Tamsulosin 0,4 mg*); **Sucho v nose:** Méně časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Dyspnoe:** Neznámo* (Tamsulosin 0,4 mg*); **Dysfonie:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Epistaxe:** Neznámo* (Tamsulosin 0,4 mg*); **Gastrointestinální poruchy:** **Sucho v ústech:** Časté (u přípravku Urizia); Velmi časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Dyspepsie:** Časté (u přípravku Urizia); Časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Zácpa:** Časté (u přípravku Urizia); Časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Méně časté (Tamsulosin 0,4 mg*); **Nauzea:** Časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Méně časté (Tamsulosin 0,4 mg*); **Bolest břicha:** Časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Refluxní choroba jícnu:** Méně časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Průjem:** Méně časté (Tamsulosin 0,4 mg*); **Sucho v krku:** Méně časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Zvracení:** Vzácne* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Méně časté (Tamsulosin 0,4 mg*); **Obstrukce tlustého střeva:** Vzácne (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Fekální impakce:** Vzácne (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Ileus:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Břišní diskomfort:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Poruchy jater a žlučových cest:** **Poruchy jater:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Abnormální výsledky jaterních testů:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Poruchy kůže a podkožní tkáně:** **Pruřit:** Méně časté (u přípravku Urizia); Vzácne* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Méně časté (Tamsulosin 0,4 mg*); **Kopřivka:** Velmi vzácne* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Méně časté (Tamsulosin 0,4 mg*); **Angioedém:** Velmi vzácne* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Vzácne (Tamsulosin 0,4 mg*); **Stevens-Johnsonův syndrom:** Velmi vzácne (Tamsulosin 0,4 mg*); **Erythema multiforme:** Velmi vzácne* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Neznámo* (Tamsulosin 0,4 mg*); **Exfoliativní dermatitida:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); Neznámo* (Tamsulosin 0,4 mg*); **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:** **Svalová slabost:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Poruchy ledvin a močových cest:** **Retence moči****:** Méně časté (u přípravku Urizia); Vzácne (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Obtížné močení:** Méně časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Porucha funkce ledvin:** Neznámo* (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Poruchy reprodukčního systému a prsu:** **Poruchy ejakulace včetně retrográdní ejakulace a selhání ejakulace:** Časté (u přípravku Urizia); Časté (Tamsulosin 0,4 mg*); **Priapismus:** Velmi vzácne (Tamsulosin 0,4 mg*); **Čelkové poruchy a reakce v místě aplikace:** **Únava:** Časté (u přípravku Urizia); Méně časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Periferní edém:** Méně časté (Solifenacin 5 mg a 10 mg*); **Astenie:** Méně časté (Tamsulosin 0,4 mg*); (*Nežádoucí účinky (NU) solifenacinu a tamsulosinu uvedené výše jsou NU uvedené v SmPC obou přípravků. *Zaznamenáno po uvedení přípravku na trh. Protože tyto spontánně hlášené účinky jsou z celosvětových post-marketingových zkušeností, četnost těchto účinků a úlohu solifenacinu nebo tamsulosinu a jejich příčinných souvislostí nelze spolehlivě určit. **Zaznamenáno po uvedení přípravku na trh, pozorované během operace katarakty a glaukomu. ***viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití.) **Dlouhodobá bezpečnost přípravku Urizia:** Profil nežádoucích účinků pozorovaných při léčbě až do 1 roku byl podobný jako u 12týdenních studií. Přípravek je dobře snášen a s dlouhodobým užíváním nebyly spojeny žádné zvláštní nežádoucí účinky. **Popis vybraných nežádoucích účinků:** Pro retenci moči viz zvláštní upozornění a opatření pro použití. **Starší populace:** Terapeutická indikace přípravku Urizia, středně těžké a těžké příznaky zadržování moči (urgence, zvýšená frekvence močení) a příznaky obtížného močení spojeného s BPH, je onemocnění postihující starší muže. Klinický vývoj přípravku Urizia byl proveden u pacientů ve věku 45 až 91 let, přičemž věkový průměr činil 65 let. Nežádoucí účinky u starší populace byly podobné jako u mladší populace. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma s.r.o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8 – Karlín, Česká republika. **Registrační číslo:** 73/439/13-C. **Datum revize textu:** 1. 2. 2019.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz.

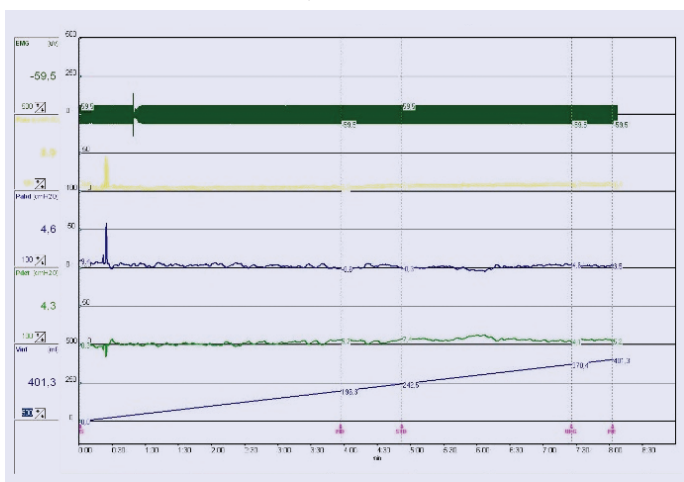
Obr. 10. Multikanálový záznam urodynamického vyšetření



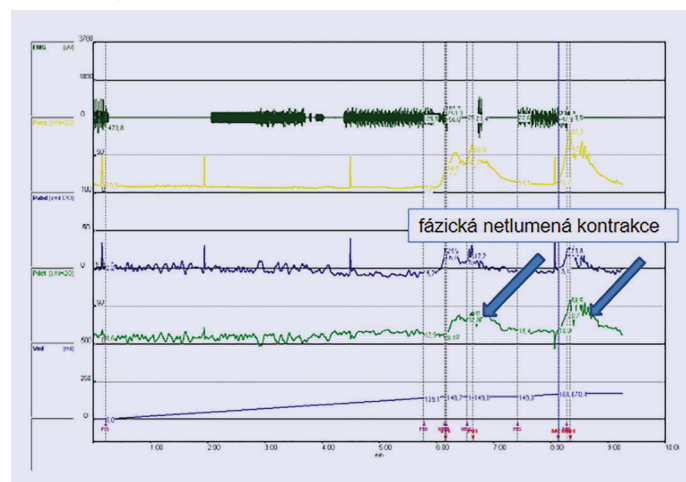
Obr. 11. Schéma provedení plnicí cystometrie



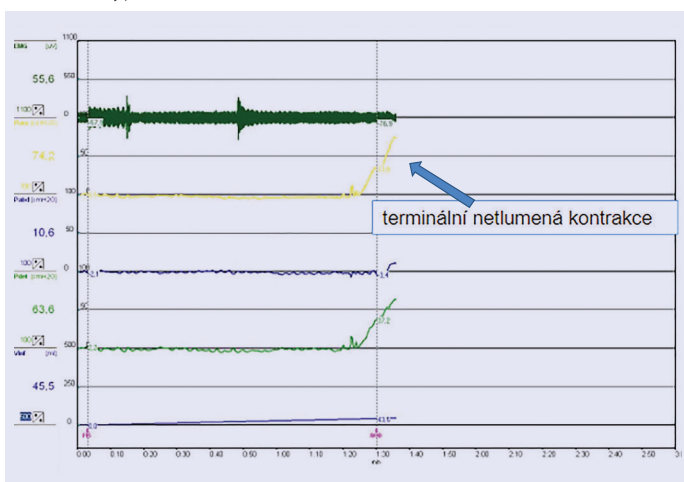
Obr. 12. Normální nálezy plnicí cystometrie



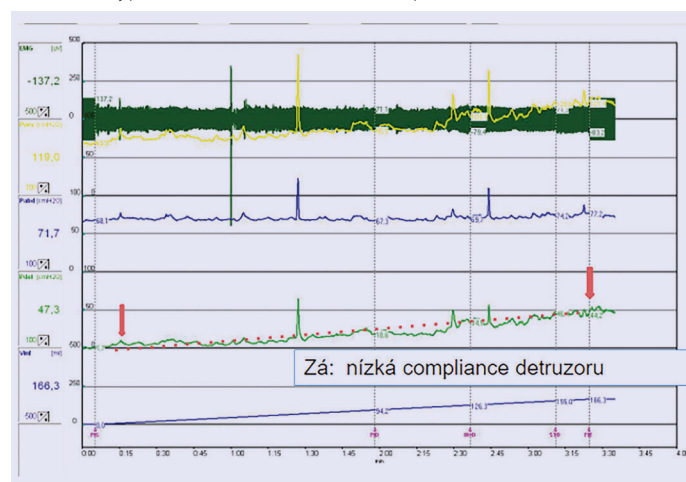
Obr. 13. Hyperaktivní detruzor – netlumená kontrakce



Obr. 14. Hyperaktivní detruzor – netlumená kontrakce



Obr. 15. Hyperaktivní detruzor – nízká compliance



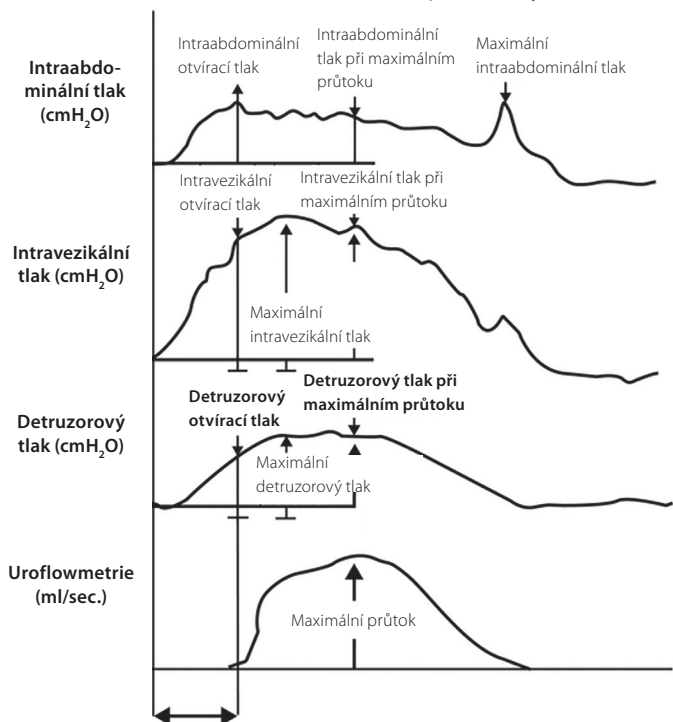
Průtokově manometrické studie (= mikční cystometrie = PQ studie)

- invazivní vyšetření mikční fáze u mužů
- měření detruzorového tlaku a průtoku moče současně
- slabý proud na uroflowmetrii může znamenat jak subvezikální obstrukci, tak hypoaktivitu detruzoru – nelze rozlišit

Indikace mikční cystometrie

- selhání (chirurgické) léčby pacienta (retence po operaci, trvající vysoké postmikční reziduum)
- před chirurgickou intervencí:
 - věk pod 50 let (k vyloučení sklerózy hrdla a high-flow obstrukce)
 - „vysoký“ věk (k vyloučení hypoaktivity detruzoru)

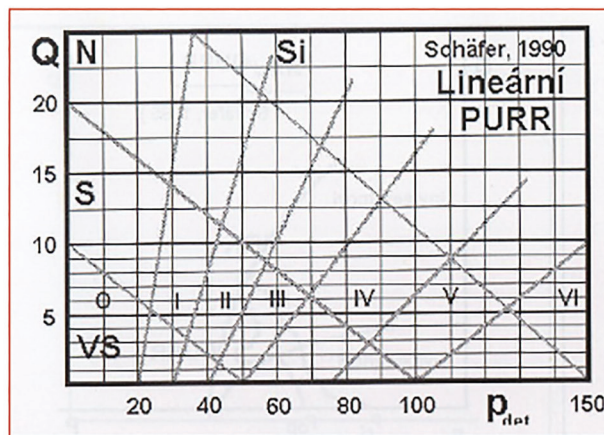
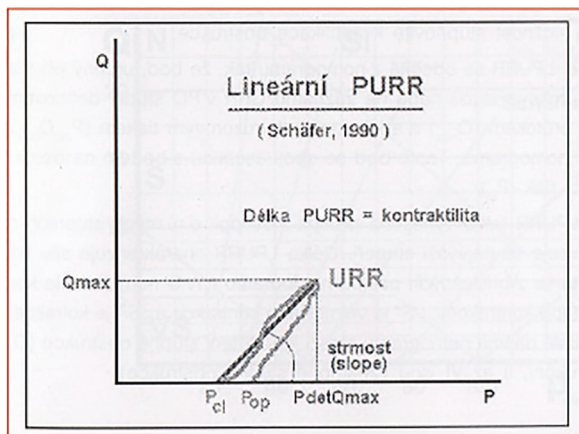
Obr. 16. Schéma multikanálového záznamu při mikční cystometrii



Obr. 18. Lineární PURR (Schäferův normogram)

LPURR – lineární PURR – Schaffer method

- vztah mezi tlakem a průtokem v období nejnižší uretrální rezistence (pasivní uretrální rezistence = PURR) = **nejnižší detruzorový tlak, který dokáže vytvořit daný (nejčastěji maximální) průtok moče volnou uretrou**
- strmost úsečky udává **míru obstrukce**
- délka úsečky udává **kontraktilitu**



Vysvětlivky: VS – velmi slabá kontraktilita detruzoru, S – slabá kontraktilita detruzoru, N – normální kontraktilita detruzoru, Si – silná kontraktilita detruzoru
 Pásmo 0–II = neobstrukční, Pásmo III = indiferentní, Pásmo IV–VI = stupeň obstrukce

VS – velmi slabá kontraktilita detruzoru
S – slabá kontraktilita detruzoru
N – normální kontraktilita detruzoru
Si – silná kontraktilita detruzoru

Pásmo 0–II = neobstrukční
Pásmo III = indiferentní
Pásmo IV–VI = stupeň obstrukce

VÝPOČET INDEXŮ

BOOI (bladder outlet obstructive index) = $P_{det} Q_{max} - 2 \times Q_{max}$ (norma 20–40)

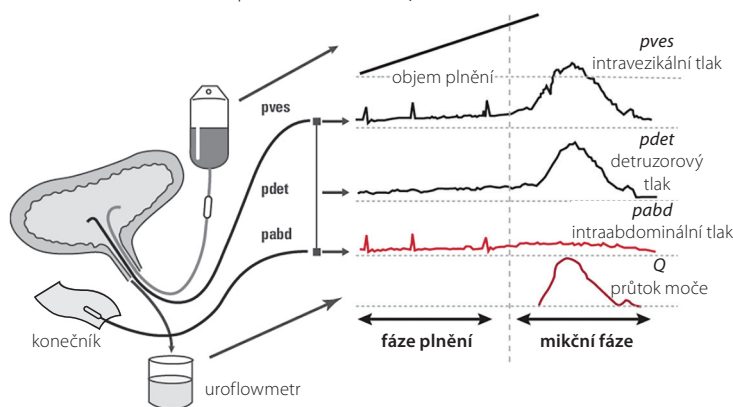
BCI (bladder contractility index) = $P_{det} Q_{max} + 5 \times Q_{max}$ (norma 100–150)

DŮLEŽITÉ VELIČINY MULTIKANÁLOVÉHO ZÁZNAMU MIKČNÍ CYSTOMETRIE

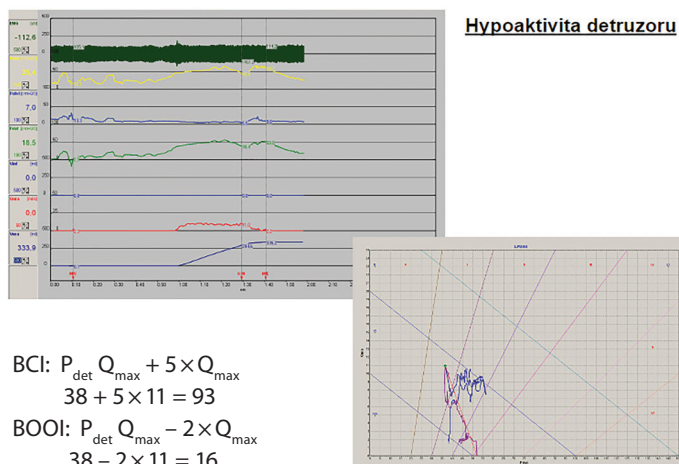
- $P_{det} max$ – nejvyšší dosažený detruzorový tlak při mikci
- $P_{det} open$ – detruzorový tlak vedoucí k zahájení mikce
- $P_{det} Q_{max}$ – detruzorový tlak v době maximálního průtoku moče

Vysoký detruzorový tlak + nízký průtok = **obstrukce**
 Nízký detruzorový tlak + nízký průtok = **hypoaktivita**

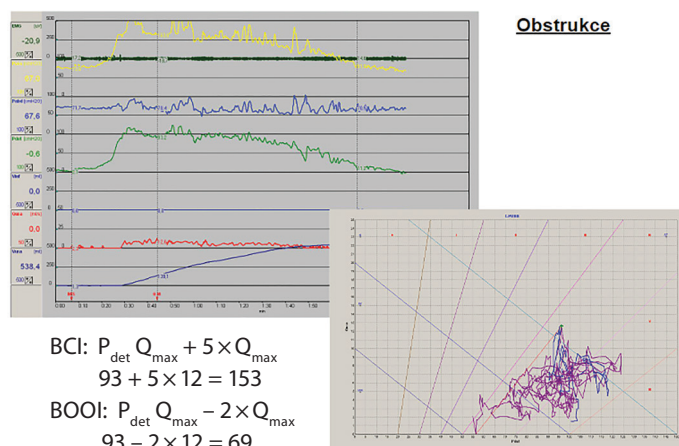
Obr. 17. Schéma provedení mikční cystometrie



Obr. 19. Záznam mikční cystometrie + vyhodnocení hypoaktivity detruzoru



Obr. 20. Záznam mikční cystometrie + vyhodnocení subvezikální obstrukce



ZÁVĚR

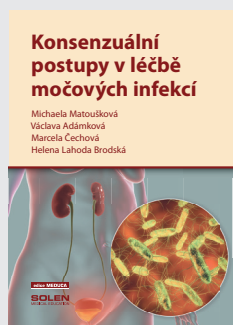
Urodynamické vyšetření je vyšetření funkčního stavu dolních cest močových, nikdy není schopno diagnostikovat morfologický nález u pacienta, pouze event. jeho funkční důsledky. S ohledem na invazivitu některých metod UDN vyšetření vždy indikujeme vyšetření s rozvahou a jen v případě, že neinvazivní UDN diagnostika není schopna objasnit původ obtíží pacienta. Vždy indikujeme urodynamické vyšetření s dotazem, co daným typem vyšetření chceme prokázat či vyloučit, a dle toho volíme nejvhodnější metodu (plnicí a mikční fáze) a současně se ptáme, zda získaný výsledek vyšetření může změnit postup léčby u pacienta. V rámci UDN měření musíme umět odečíst vzniklé artefakty, změřené tlaky umět zkorigovat s ohledem na kvalitu kalibrace jednotky a nikdy získané hodnoty tlaků neinterpretujeme samostatně bez korelace s klinickým obrazem pacienta. Jedině tak nám mohou být získaná data pomocníkem při rozhodování se o další léčbě pacienta.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Doporučené postupy Evropské urologické společnosti, online. <https://uroweb.org/guidelines/neuro-urology/chapter/the-guideline>.
2. Groat de WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control and Neuromodulation of Lower Urinary Tract Function. *Compr Physiol.* 2015;5(1):327-396.
3. Kříž J, Rejchrt M. Autonomní dysreflexie – závažná komplikace u pacientů po poranění míchy. *Cesk Slov Neurol N.* 2014;77/110(2):168-173.
4. Sobotka R, Hanuš T. Urodynamické vyšetření – indikace, provedení, interpretace. *Urol. praxi.* 2019;20(4):175-182.
5. Schafer W, Abrams P, Liao L, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(3):261-274.
6. Gammie A, Clarkson B, Constantinou C, et al. International Continence Society guidelines on urodynamic equipment performance. *Neurourol Urodyn.* 2014;33(4):370-379.
7. Oh S-J. Interpretation of Urodynamic Studies. Springer Singapore 2018.

Z NAŠEHO E-SHOPU



Matoušková a kol.

KONSENZUÁLNÍ POSTUPY V LÉČBĚ MOČOVÝCH INFEKČÍ

Předložená doporučení nabízí všem, kdo se infekcemi močových cest zabývají, recentní přehled znalostí k roku 2022 o pohledu na diagnostiku a léčbu dospělých, včetně specifických skupin pacientek, které jsou gravidní nebo kojící. Nedílnou součástí publikace je pohled nejen klinický, ale zdůrazňujeme i začlenění nezbytného využití laboratorních a zobrazovacích metod. Respektování pravidel antimikrobiální strategie léčby příznivě ovlivní nejen odpověď nemocného na léčbu, současně sníží stav rezistence vůči antimikrobiálním přípravkům v rámci populace. Racionální antimikrobiální léčba se znalostí lokálního stavu rezistence a alergického terénu pacienta umožňuje kvalitní a bezproblémové zvládnutí onemocnění bez opakovaných relapsů a přechodu do chronických fází onemocnění.

Publikace je určena pro léčbu nemocných dospělého věku, včetně mladistvých či křehkých seniorů, pacientů s chronickým onemocněním, kde je třeba na podkladě znalosti laboratorních metod redukovat dávkování antimikrobiální přípravků.

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, www.solen.cz
 120 stran, ISBN 978-80-7471-418-4, vydáno 2022

AKTUÁLNÍ NABÍDKA
E-SHOPU



Nový diagnostický algoritmus v primodiagnostice karcinomu prostaty

MUDr. Šárka Kudláčková, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UP, Olomouc

Biopsie prostaty stále zůstává nepodkročitelným krokem nutným ke stanovení diagnózy karcinomu prostaty (KP). V souvislosti s novými pracemi a z nich plynoucích doporučení byl sestaven diagnostický algoritmus, na jehož základě jsou indikována další vyšetření. Jde o zjednodušení rozhodovacího procesu, který se postupem času s přidáváním dalších diagnostických modalit (např. MRI) stal i pro klinické urology poněkud nepřehledný. Cílem tohoto sdělení je poskytnout zjednodušený návod k implementaci guidelines EAU při indikaci biopsie prostaty (1).

Klíčová slova: indikace biopsie prostaty, karcinom prostaty, rebiopsie prostaty, MRI prostaty.

A new diagnostic algorithm in primary diagnosis of prostate cancer

Prostate biopsy still remains an essential step to confirm the diagnosis of prostate cancer. In connection with the new studies and the resulting recommendations a diagnostic algorithm was compiled on the basis of which further examinations are indicated. It is about simplifying the decision-making process, which over time with the addition of other diagnostic modalities (e.g. MRI) has become somewhat confusing even for clinical urologists. The aim of this work is to provide simplified guide to implementation of guidelines EAU, when prostate biopsy is indicated (1).

Key words: prostate biopsy indication, prostate cancer, prostate rebiopsy, prostate MRI.

INDIKACE PRIMOBIOPSIE

Dle aktuálních doporučení jsou pacienti dle věku rozděleni na dvě skupiny. Pacienti ve věku od 50–60 let a druhá skupina pak pacienti 60–70 let. Stejný postup je doporučen u mužů nad 45 let s pozitivní rodinnou anamnézou a nad 40 let s BRCA 2 mutací. U mužů nad 70 let pak vyšetřování jen u těch s dobrým zdravotním stavem a očekávanou dobou dožití 10–15 let.

Jako cut-off hodnota je určena hodnota PSA 3 ng/ml. U hodnot nižších pak v jednotlivých kategoriích jsou doporučeny intervaly kontrolních odběrů PSA. Dochází k jejich prodloužení oproti nejběžněji používanému vzorci odběru PSA 1× ročně. Další postup pak je určen s použitím kalkulátoru rizika (2). Vhodný pro běžné použití je např. kalkulátor rizika dostupný na webu www.prostate-riskcalculator.com vycházející ze studie European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (3). Pro primobiopsii lze použít MRI-ERSPC RC3 nebo pokud není k dispozici MRI pak ERSPC RC3. Zůstává paradigma, že suspektní nález per rectum je bez výjimky indikací k biopsii prostaty. Pokud v kalkulátoru rizika vyjde nízké riziko, pak je možné pouhé sledování bez indikace biopsie.

INDIKACE REBIOPSIE

Před rebiopsií je požadována MRI s výjimkou kontraindikací tohoto vyšetření. Poté použití kalkulátoru rizika MRI-ERSPC RC4. Na základě toho pak je rebiopsie indikována. Pokud je rebiopsie indikována v delším časovém odstupu, pak je nutné provést systematickou a cílenou biopsii. Pokud je rebiopsie indikována v kratším časovém intervalu (cca 6 měs.), pak lze odebrat jen cílené vzorky z ložisek. Pokud je na MRI popsán anteriorní tumor (anterior prostate cancer – APC), pak je vhodné rebiopsii provést z perineálního přístupu (1).



MUDr. Šárka Kudláčková, Ph.D.
Urologická klinika FN a LF UP, Olomouc
kudlacks@seznam.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):100-102
Článek přijat redakcí: 16. 2. 2023
Článek přijat k publikaci: 30. 3. 2023

INDIKACE TRANSREKTÁLNÍ VS. TRANSPERINEÁLNÍ BIOPSIE

Dle posledních EAU guidelines je transperineální provedení biopsie silně doporučeno. Je však akceptováno i provedení transrektální na pracovištích, která nejsou vybavena aparaturou k provedení transperineální biopsie. Vzhledem k tomu, že biopsie jsou prováděny i na ambulantních pracovištích, kde se nedá v nejbližší budoucnosti předpokládat přechod na transperineální přístup, lze zatím doporučit odesílání pacientů, u nichž jsou opakovaně negativní biopsie či je přítomen anteriorní tumor, na vyšší pracoviště k transperineální biopsii (1).

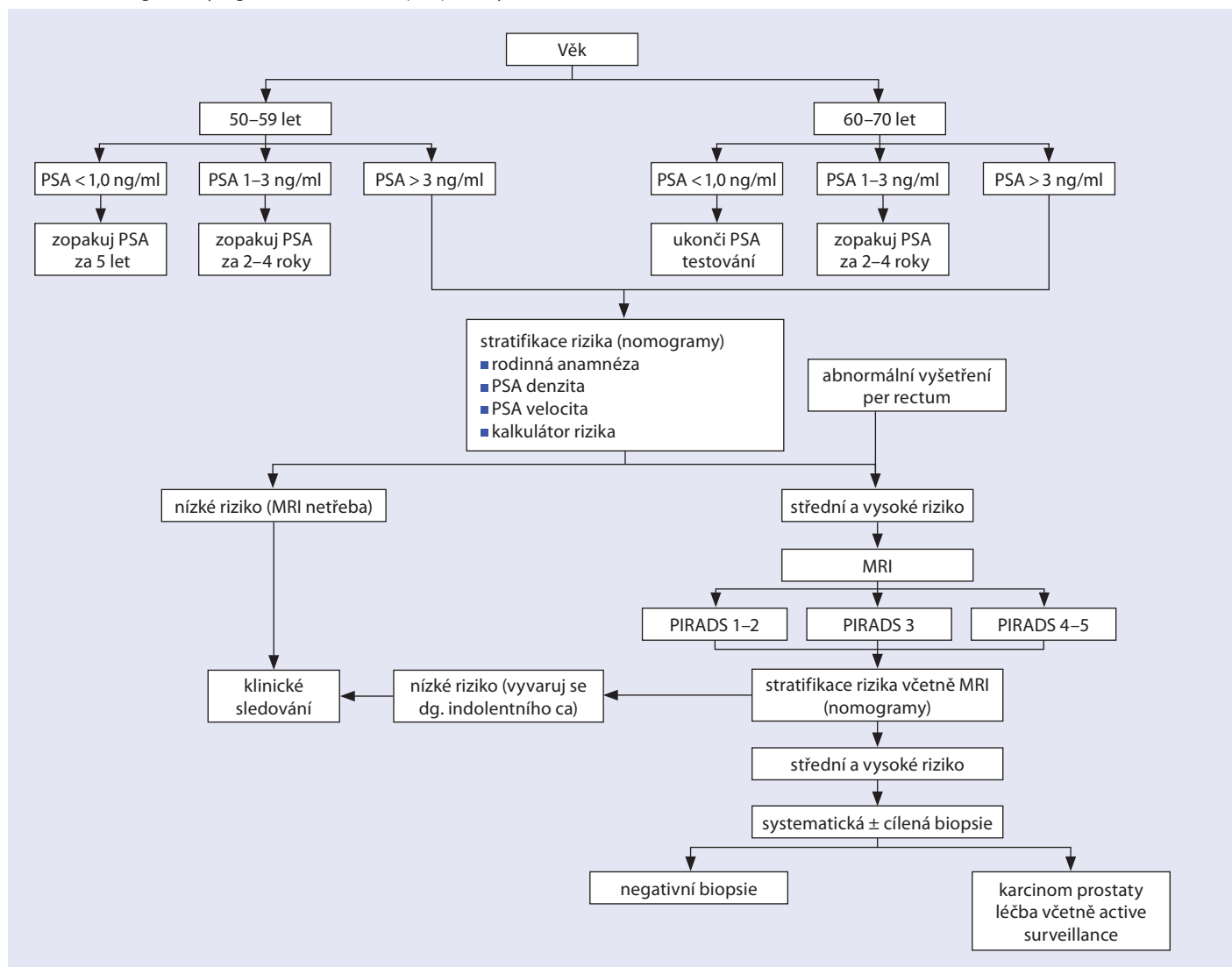
INDIKACE MRI PROSTATY

V nových guidelines EAU je preferováno provedení MRI prostaty u všech pacientů i před primobiopsií prostaty (1). Pokud máme k dispozici MRI, lze použít kalkulátor rizika vyššího řádu (MRI-MSCRCPP) a tedy odhad rizika bude přesnější (3). To ale naráží na kapacitu MRI pracovišť, cenu vyšetření a v neposlední řadě počty radiologů-specialistů schopných MRI prostaty popisovat. Racionální tedy v současnosti v ČR zůstává provedení MRI u všech rebiopsií a před primobiopsiemi přísně selektovat, kdo bude mít z tohoto vyšetření prospěch. Musíme počítat i se stresovou zátěží pacientů s falešně pozitivním MRI stejně jako možným zpožděním diagnostiky při vyčkávání na termín MRI.

ZÁVĚR

V současnosti došlo ke sjednocení doporučených kroků v jednoduchý diagnostický algoritmus. Některá doporučení však nejsou v ČR plošně realizovatelná nejen vzhledem k dostupnosti požadovaného MRI, ale i ekonomickým hlediskům. Je nutné toto brát jako doporučení, nikoliv dogma a v rámci indikací těchto vyšetření poskytnout pacientovi maximální možnou dostupnou diagnostiku v patřičné kvalitě, ze které bude profitovat. A zároveň nedojde ke zbytečné zátěži pacientů při falešně pozitivních výsledcích MRI ani prodlevě v indikaci radikální terapie při čekání na termín MRI.

Schéma 1. Diagnostický algoritmus indikace biopsie prostaty



Tab. 1. Kalkulátor rizika karcinomu prostaty dle SWOP – ERSPC

	Zadávaná kritéria	Určeno pro
Kalkulátor rizika RC1	rodinná anamnéza, věk, mikční potíže	laiky
Kalkulátor rizika RC2	PSA	laiky
Kalkulátor rizika RC3	PSA, rebiopsie NE, per rectum, objem prostaty, věk	urology
Kalkulátor rizika MRI-RC3	MRI, rebiopsie NE, per rectum, objem prostaty, věk, PIRADS skóre	urology
Kalkulátor rizika RC4	PSA, rebiopsie ANO, per rectum, objem prostaty, věk	urology
Kalkulátor rizika MRI-RC4	MRI, rebiopsie ANO, per rectum, objem prostaty, věk, PIRADS skóre	urology

RC – risk calculator, MRI – magnetic resonance imaging, PSA – prostatic specific antigen

LITERATURA

1. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/>. Přístup 5. 5. 2022.
2. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, et al. Early detection of prostate cancer in 2020 and beyond: Facts and recommendations for the European Union and the European Commission. Eur Urol. 2021;79:327-329.
3. Alberts AR, Roobol MJ, Verbeek JFM, et al. Prediction of high-grade prostate cancer following multiparametric magnetic resonance imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators. Eur Urol. 2019;75:310-318.

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU Urol. praxi. 2023;24(2):102

Rajnochová Bloudíčková S.

Urologické komplikace po transplantaci ledviny

Urol. praxi. 2023;24(2):103-106

Transplantace ledviny je chirurgický výkon na cévách a močových cestách příjemce. Jako každý chirurgický výkon je i transplantace ledviny zatížena určitým rizikem komplikací. U transplantace ledviny je toto riziko umocněno řadou specifíků příjemce. Renální selhání je spojeno s množstvím komorbidit, které mají přímou i nepřímou souvislost s primárním nefrologickým onemocněním. Nezanedbatelným faktorem je i případná urologická příčina selhání ledvin u nemalého podílu nemocných. K dalším aspektům patří fakt, že transplantace je v naprosté většině akutní operace. Svou roli sehrává i nově nasazená imunosuprese. Ta jednak může modifikovat spektrum očekávaných komplikací, navíc dokáže modifikovat klinický obraz a odpověď na standardní léčbu. Riziko urologických komplikací v této specifické kohortě nemocných pak dosahuje cca 10%. Cestou k minimalizaci tohoto rizika je řádné urologické vyšetření u indikovaných nemocných (anamnéza uro-

logického či neurologického onemocnění, anamnéza operace či radioterapie v pánvi, recidivující močové infekce, strukturální abnormality močových cest, dysfunkce dolních močových cest a patologická hodnota prostatického nádorového markeru – PSA). Cílem tohoto vyšetření je ještě před zařazením do čekací listiny k transplantaci (Waiting List, WL) diagnostikovat patologii, případně ji vyřešit ještě před transplantací. Tím pak eliminovat toto riziko v kritickém potransplantačním období. Dalším důležitým krokem je znát, v řadě případů značně alterovaný, klinický obraz možných urologických komplikací a způsoby jejich diagnostiky. V neposlední řadě je pak nutno znát možnosti chirurgické, endoskopické i nechirurgické léčby, která u nemocných po transplantaci ledviny má své principy, odlišné od běžných urologických nemocných. V České republice je značné množství nemocných s renálním selháním v přípravě k transplantaci, nemocných po transplantaci s funkčním štěpem,

ale i s nefunkčním štěpem zařazených zpět do dialyzačního programu. Existuje tedy vysoká pravděpodobnost, že se jakýkoliv terénní urolog setká s takovým nemocným. Je tedy nutno, aby věděl o této specifické kategorii nemocných. V každém případě péče o tyto nemocné náleží do rukou zkušeného urologa, školeného v transplantační problematice. Ten se podílí na péči o tyto nemocné před i po transplantaci ledviny v rámci transplantačního centra. Správně vedená diagnostika a léčba má šanci zajistit dlouhodobou a správnou funkci transplantované ledviny. Retransplantace, pokud vůbec možná je, má mnohem horší vstupní podmínky. To se pak odráží i na její dlouhodobé funkci.

doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.
 Urologická klinika FN a LF UK v Hradci Králové
 MTC Hradec Králové
 Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
 jaroslav.pacovsky@fnhk.cz

Urologické komplikace po transplantaci ledviny

MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D., DBA

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Urologické komplikace s incidencí 1–10% významně přispívají k morbiditě a mortalitě pacientů po transplantaci ledviny. Individualizované předtransplantační vyšetření a potransplantační follow-up snižují výskyt urologických komplikací. Jejich včasná diagnóza a léčba v rámci multidisciplinárního přístupu zlepšuje prognózu a dopad na osud transplantované ledviny.

Klíčová slova: transplantace ledviny, urologické komplikace, urinom, močový leak, obstrukce močových cest, litiáza, nádor.

Urologic complications after kidney transplantation

Urologic complications with the incidence of 1–10% significantly contribute to morbidity and mortality in kidney transplant recipients. Individualized pretransplant evaluation and posttransplant follow-up reduce the occurrence of urologic complications. A multidisciplinary approach, early diagnosis and therapy improve prognosis and outcome of kidney transplant.

Key words: kidney transplantation, urologic complications, urinoma, urine leak, urinary tract obstruction, lithiasis, cancer.

Úvod

Transplantace ledviny je v současnosti metodou volby nezvratného selhání ledvin (ESRD – end stage renal disease), neboť v porovnání s dialyzačními metodami poskytuje nejlepší výsledky jak v délce přežití pacientů, tak v kvalitě jejich života. V České republice podstupuje transplantaci ledviny každoročně okolo 450 pacientů s ESRD.

Kandidáti transplantace podstupují předtransplantační vyšetření dle doporučeného algoritmu, jehož cílem je posoudit celkový stav pacienta, jeho komorbidit, identifikovat a minimalizovat potencionální rizika, která by mohla mít negativní dopad na výsledek transplantace. Rozsah urologického vyšetření závisí na anamnéze. Základem je vyšetření močového sedimentu, kultivace moči, ultrazvuku močových cest a u mužů nad 50 let věku stanovení hodnoty prostatického specifického antigenu (PSA), resp. fPSA/PSA. V případě patologických nálezů, mikčních obtíží, anamnézy dysfunkce, intervencí na močových cestách či v malé pánvi je indikováno podrobnější vyšetření (1) (Tab. 1).

Součástí přípravy před transplantací je také sanace fokusů (např. pyonefros při vezikoureterálním refluxu, komplikované cysty ledvin, urolitiáza s chronickou infekcí močových cest), obnova pasáže dolních močových cest (benigní hyperplazie prostaty (BHP), striktura uretry, hypo-/hyperaktivní močový měchýř) a řešení nádorů urotraktu. U pacientů s polycystickým onemocněním ledvin je doporučováno provedení nefrektomie pouze v případě symptomů (např. recidivující infekce močových cest, makrohématurie, tumor) nebo z prostorových důvodů, vždy s přihlédnutím

k celkovému stavu pacienta a jeho reziduální diuréze (2).

Urologické vyšetření před transplantací je důležité nejen k identifikaci rizikových faktorů pro transplantaci, ale i ke stanovení peritransplantačního managementu (např. délka ponechání permanentního močového katétru (PMK), transplantace v jedné době s nefrektomií či založením neoveziky). Urologické komplikace po transplantaci ledviny nejčastěji vedou k recidivujícím, chronickým infekcím močových cest, mnohdy multirezistentními patogeny, s nutností opakovaného podávání

Tab. 1. KDIGO doporučení pro podrobné urologické vyšetření před transplantací ledviny (1)

Indikace urologického vyšetření	
Anamnéza nádorového onemocnění	
Recidivující infekce močových cest	
Strukturální abnormality močových cest	
Dysfunkce močových cest (vč. neurogenního měchýře)	
Intervence na močových cestách, augmentace močového měchýře, přítomnost ileálního konduitu	
Indikace k provedení cystoskopie	
Nikotinismus (≥ 30 balíčkoroků)	
Léčba cyklofosfamidem	
Indikace k provedení uni-/bilaterální nefrektomie u dětských příjemců	
Rezistentní těžký nefrotický syndrom	
Perzistující polyurie (> 2,5 ml/kg/h)	

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes



MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D., DBA
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha
sibl@ikem.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):103-106
Článek přijat redakcí: 3. 1. 2023
Článek přijat k publikaci: 14. 2. 2023

antibiotik a hospitalizací. Jejich důsledkem může být až ztráta štěpu (3, 4).

Incidence urologických komplikací se pohybuje mezi 1–10 %, téměř v 75 % případů se manifestují během prvních třech měsíců po transplantaci. Časně komplikace vznikají nejčastěji v souvislosti s operačním výkonem a s kvalitou dárcovské ledviny. Nezávislémi rizikovými faktory jsou opakovaná transplantace, kvalita ureteru a komplexní cévní anatomie dárcovské ledviny, mužské pohlaví, věk nad 65 let, abnormity močových cest a obezita příjemce (5, 6). Pozdní komplikace mohou být důsledkem časných komplikací či přítomných komorbidit pacienta.

Časně komplikace

Hematurie

Transplantace ledviny jako primárně chirurgický výkon je spojen s nutností užívání antikoagulační a antiagregační léčby v pooperačním období. Zdrojem hematurie bývá neocystoureteroanastomóza či močový měchýř. Hematurie je běžná v prvních dnech po transplantaci, s rozvojem diurézy obvykle spontánně odeznívá. Masivní či perzistující hematurie může vést k anemizaci, někdy i s potřebou krevní substituce, ke tvorbě koagul s následnou obstrukcí uretry až tamponádou močového měchýře. Řešením je kontinuální proplach močového měchýře, ponechání (znovuzavedení) močového katétru či zavedení JJ stentu se současným antibiotickým krytím. Pokud makrohematurie trvá, pak je na místě provedení cystoskopie k ozřejmění zdroje krvácení a jeho ošetření (2, 7).

Obstrukce močových cest

Klinické projevy jsou rozmanité, od asymptomatického záchytu dilatace kalichopánvičkového systému v rámci pravidelných ultrazvukových kontrol po pokles či zástavu diurézy, stagnaci či zhoršení funkce štěpu s bolestivostí štěpu.

Udávaná prevalence je 2–10 % (8). Nejčastější příčinou je stenóza neoureteru (50 %), obstrukce koaguly a zevní útlak neoureteru hematodem nebo lymfokélou (Obr. 1). Stenóza neoureteru vzniká převážně v jeho distální třetině a je způsobena nejčastěji jeho strikturou v důsledku technické chyby při odběru dárcovského orgánu (poškození cévního zá-

Obr. 1. Útlak ledvinného štěpu lymfokélou (zdroj: ZRIR IKEM)



sobení ureteru) či při implantaci neocystoureteroanastomózy (těsná anastomóza, malrotace). Diagnostika je založena na ultrazvukovém vyšetření a následné antegrádní pyelografii k ozřejmění příčiny a místa obstrukce.

Léčbou je založení perkutánní zevní nefrostomie s dilatací místa striktury, častěji zevně-vnitřní nefrostomie či zavedením vnitřního stentu. Nefrostomie se odstraňuje v případě trvalé průchodnosti močového traktu objektivizované pravidelnými nástřiky. Je třeba pečlivě dbát o sterilitu manipulaci s nefrostomií pro vysoké riziko infekčních komplikací u imunokompromitovaného pacienta. V případě stenózy neoureteru na podkladě ischemické striktury samotná balonková dilatace není dostatečná, proto se doplňuje vždy zavedením vnitřního stentu či zevně-vnitřní nefrostomií jako prevence restenózy (Obr. 2). U proximálně uložených, dlouhých či pozdních stenóz bývá úspěšnost miniinvasivní terapie nižší než 50 % (9). V případě selhání výše uvedených miniinvasivních modalit se přistupuje k chirurgickému řešení ve formě reimplantace neoureteru, re-uretero-neocystostomie, příp. uretero-ureterostomie, pyelo-ureterostomie či pyelovezikostomie, v závislosti na zachované délce a kvalitě neoureteru a močového měchýře (7).

Močová píštěl (urinom)

Incidence urinomu se pohybuje mezi 1–5 % a bývá obvykle diagnostikován v prvních třech týdnech po transplantaci. Vzniká nejčastěji v důsledku ischemické nekrózy distálního neoureteru či neouretero-

Obr. 2. Balonková dilatace stenózy distálního ureteru a zavedení zevně-vnitřní nefrostomie (zdroj: ZRIR IKEM)



cystoanastomózy; vzácněji i v proximálním ureteru z důvodu uzávěru akcesorní renální tepny. Diferenciálně diagnosticky je nutné urinom odlišit především od hematomu a lymfokély, jejíž incidence se pohybuje mezi 1–40 % (7).

Klinické příznaky jsou podobné jako u obstrukce močových cest, stejně tak jako vysoké riziko bakteriální superinfekce. Pro prognózu štěpu i pacienta je důležitá včasná diagnóza. Diagnostika se opírá o ultrazvukové vyšetření a perkutánní punkci tekutinového ložiska, které se nachází v blízkosti neoureteru. Močová koncentrace kreatininu v punktátu diagnózu potvrdí. Pokud jsou zachyceny sérové koncentrace kreatininu anebo klinická suspekce trvá, pak pro diagnózu využíváme antegrádní pyelografii či izotopové vyšetření, které také ověří viabilitu

štěpu, např. při trvalé afunkci. V případě negativního nálezu je vhodné pyelografii doplnit mikční cystoureterografií, která objektivizuje přítomnost defektu v oblasti neoureteroanastomózy (Obr. 3).

Léčba spočívá v zavedení močového kátréru, v případě objemného leaku v kombinaci se zevně-vnitřní nefrostomií. Další postup je obdobný jako u léčby stenózy neoureteru. V případě selhání terapie následuje chirurgické řešení spočívající v přešití neocystoureteroanastomózy v kombinaci se zavedením stentu či nefrostomie. K operačnímu řešení se také přistupuje u časných anebo objemných urinomů (2, 10).

Z důvodu snížení rizika vzniku striktury neoureteru a urinomu, zejména u rizikových pacientů, se zavádí peritransplantačně stent, který se během 1–4 týdnů (dle zvyklostí pracoviště) extrahuje (11, 12).

Infekce močových cest

Infekce močových cest patří mezi nejčastější infekční komplikace v časném i pozdním období po transplantaci ledviny. Tato problematika je podrobněji probrána v recentně publikovaném článku „Infekční komplikace po transplantaci ledviny“ u Urologii pro praxi (13).

Pozdní komplikace

Obstrukce močových cest

Jako pozdní komplikace se může objevit prakticky kdykoli po transplantaci. Jednou

z příčin, na které je třeba pamatovat, je stenóza ureteru asociovaná s rejekcí či infekcí BK virem. Vyskytuje se zejména v prvním roce po transplantaci a diagnózu podpoří viremie více než 10^4 (14). Dalšími příčinami jsou BPH, litiáza, tumor, zevní útlak. Léčba závisí na etiologii (15).

Benigní hyperplazie prostaty

Incidence BHP u pacientů po transplantaci je pravděpodobně stejná jako v běžné populaci a roste s věkem. Vzhledem k věkové distribuci bývá BHP diagnostikována v rámci předtransplantačního vyšetření, ale symptomy mohou být mitigovány nízkou reziduální diurézou a demaskovat se až s nástupem funkce štěpu. Vedle mikčních obtíží dominují recidivující infekce močových cest, včetně pyelonefritid, zejména v koincidenci s významným močovým reziduem.

V nekomplikovaných případech léčba spočívá ve farmakoterapii alfa-blokátory, popř. v kombinaci s inhibitory 5alfa-reduktázy. U komplikovaných či farmakorezistentních forem se provádí desobstrukční výkon, preferenčně miniinvazivními metodami (16).

V rámci potransplantační dispenzarizace se provádí 1x ročně odběr PSA a ultrazvuk urotraktu. Urologické vyšetření, vč. uroflowmetrie, je indikováno v případě klinických obtíží. Při záchytu obstrukce při BHP v rámci předtransplantačního vyšetření u oligoanurického pacienta je doporučována reevaluace nálezu po transplantaci a případný desobstrukční výkon provést ve druhé době.

Urolitiáza

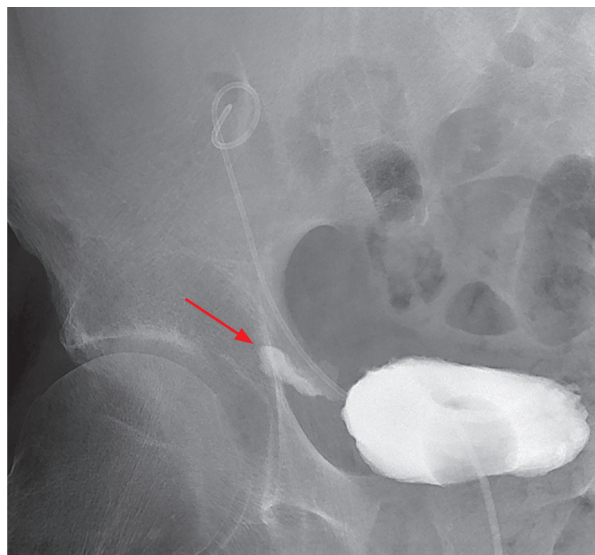
Incidence urolitiázy se pohybuje mezi 0,1–1,7%, podobně jako u běžné populace. Také příčiny jsou stejné. Specifikem transplantovaných pacientů je možnost výskytu ve vlastních ledvinách (např. u polycystózy) i ve štěpu (de novo, transferem štěpem dárce). Ke tvorbě litiázy predisponují stavy s poruchou drenáže močových cest a přítomností cizích materiálů (stent, nefrostomie). Drobná litiáza může být asymptomatická nebo se manifestovat rekurentními uroinfekcemi. Větší konkrementy se projevují klasickými symptomy až obrazem suprazevikální obstrukce v případě umístění v neoureteru (Obr. 4).

Diagnóza je stanovena na základě symptomů, které však mohou být alterovány vzhledem k denervaci štěpu, a ultrazukového anebo CT vyšetření. Léčba se neliší od běžné populace (17). Důležitá je korekce metabolických odchylek, dostatečná hydratace a sanace infekce i za cenu dlouhodobé antibiotické profylaxe. Problematická může být sanace ve vlastních ledvinách, kdy terapeutické intervence nebývají dlouhodobě úspěšné a jediným řešením je pak nefrektomie.

Nádory

Nádory močových cest, zejména ledviny a prostaty, patří u pacientů po transplantaci ledviny mezi nejčastější (18). Výskyt renálního karcinomu po transplantaci je až 15x vyšší než v běžné populaci. Rizikovým faktorem je získaná

Obr. 3. Urinom z oblasti ureterocystoanastomózy verifikovaný mikční cystoradiografií (šipka) (zdroj: ZRIR IKEM)



Obr. 4. Kalikolitiáza ledvinného štěpu (šipky) (zdroj: ZRIR IKEM)



cystická degenerace vlastních ledvin, která je běžná u pacientů s nezvratným selháním ledvin léčených dialýzou. Dominantně postihuje vlastní ledviny, vzácně i štěp. Symptomatologie nebývá mnohdy vyjádřená a nádor je zachycen v rámci pravidelného screeningu po transplantaci zahrnující anuální ultrazvukové vyšetření břicha. Léčba se odvíjí dle stadia a histologické klasifikace. Základem je obvykle nefrektomie uni- či bilaterální, vzhledem k vysokému riziku vzniku duplicity ve vlastních afunkčních ledvinách. V případě postižení štěpu záleží na umístění nádoru. Vždy je maximální snaha uchovat jeho funkci, i v případě centrálního umístění nádoru.

Výskyt karcinomu prostaty je po transplantaci 2x vyšší než u běžné populace. Diagnostika se opírá o stanovení PSA, příp. jeho derivátů v případě patologických hodnot, a palpační vyšetření prostaty. Ta by se po transplantaci měla provádět anuálně v rámci standardního screeningu. Léčba je obdobná jako u běžné populace.

Bližší rozbor problematiky nádorových onemocnění po transplantaci ledviny přesahuje rozsah tohoto sdělení.

Závěr

Urologické komplikace jsou druhými nejčastějšími po transplantaci ledviny

a významně zvyšují morbiditu i mortalitu pacientů. Individualizované předtransplantační urologické vyšetření a doporučený posttransplantační follow-up u pacientů snižuje riziko urologických komplikací a ztráty štěpu. Včasná diagnóza a léčba zlepšuje prognózu pacientů s urologickými komplikacemi. Multidisciplinární individualizovaný přístup je klíčový pro dlouhodobé uchování funkce transplantované ledviny a kvality života pacientů.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. Transplantation. 2020;104:4S.
2. Di Carlo HN, Darras FS. Urologic consideration and complications in kidney transplant recipients. Adv Chronic Kidney Dis. 2015;22(4):306-311.
3. Zachoval R, Borovicka V, Marada T, et al. The effect of diuresis, duration of dialysis and age on lower urinary tract function in urologically healthy male patients on the waiting list for kidney transplant. Urol J. 2018;15(2):49-54.
4. Haberal M, Boyvat F, Akdur A, et al. Surgical complication after kidney transplantation. Exp Clin Transplant. 2016;14(6):587-595.
5. Bessedé T, Hammoudi Y, Bedretidina D, et al. Transplant Proc. 2017;49(9):2018-2024.
6. Slaght IKB, Ijzermans JNM, Visser LJ, et al. Independent risk factors for urological complications after deceased donor kidney transplantation. PLoS One 2014;9(3):e91211.
7. Viklický O, Janoušek L, Baláž P, et al. Transplantace ledviny

8. Deininge S, Nadalin S, Amend B, et al. Minimal-invasive management of urological complications after kidney transplantation. Int Urol Nephrol. 2021;53(7):1267-1277.
9. Knechtle SJ, Larsen CJ, Madsen JC, Pearson TC, Webber SA. Textbook of organ transplantation. Wiley Blackwell 2020, ISBN 971-1-118-87014-3.
10. Aytakin C, Boyvat F, Hyrman A, et al. Percutaneous therapy of ureteral obstructions and leak after renal transplantation: long-term results. Cardiovas Intervent Radiol. 2007; 30(6):1178-1184.
11. Sarier M, Yayar O, Yavuz A, et al. Update on the management of urological problems following kidney transplantation. Urol Int. 2021;105(7-8):541-547.
12. Nino-Torres L, Garcia-Lopez A, Patino-Jaramillo N, et al. Risk factors for urologic complications after kidney transplantation and impact in graft survival. Res Rep Urol. 2022;14:327-337.
13. Rajnochová Bloudíčková S. Infekční komplikace po

- transplantaci ledviny. Urol. praxi. 2022;23(4):174-179.
14. Berli JU, Montgomery J, Segev D, et al. Surgical management of early and late ureteral complications after renal transplantation: techniques and outcomes. Clin Transplant. 2015;29:539-542.
15. Choate HR, Mihalko LA, Choate BT. Urologic complications in renal transplants. Transl Androl Urol. 2019;8(2): 141-147.
16. Volpe A, Billia M, Quaglia M, et al. Transurethral resection of the prostate in kidney transplant recipients: urological and renal functional outcomes at long-term follow-up. BJU Int. 2013;112(3):386-393.
17. Harraz AM, Kamal AI, Shokeir AA. Urolithiasis in renal transplant donors and recipients: An update. Int J Surg. 2016;36(Pt D):693-697.
18. Au EH, Chapman JR, Craig JC, et al. Overall and site-specific cancer mortality in patients on dialysis and after kidney transplant. J Am Soc Nephrol. 2019;30(3):471-480.



CENA ČASOPISU Urologie pro praxi

V časopise Urologie pro praxi probíhá soutěž o nejlepší sdělení rezidentů publikované v roce 2023.

Práce rezidentů jsou do soutěže zahrnuty automaticky a vyhodnotí je redakční rada, která tajným hlasováním rozhodne o vítězné práci. Výhercům budou ceny předány na Výroční konferenci ČUS ČLS JEP v rámci jednání redakční rady Urologie pro praxi.

Práce k publikaci zasílejte na bartakova@solen.cz nebo vkládejte do redakčního systému ACTAVIA na www.urologiepropraxi.cz



Primární amyloidóza močového měchýře jako zdroj makroskopické hematurie

MUDr. Tomáš Ostárek¹, MUDr. Slavomír Vachata², doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.²

¹Oddělení urologie, Městská nemocnice Ostrava

²Urologická klinika FN a LF UK, Hradec Králové

Jako amyloidózu označujeme benigní metabolické onemocnění charakterizované extracelulární depozicí abnormálních proteinů v různých tkáních lidského těla. Primární amyloidóza v močovém měchýři je raritní nález. Popisujeme případ pacientky, u které se setkáváme s klinickými, radiologickými a endoskopickými symptomy uroteliálního karcinomu.

Klíčová slova: amyloidóza, močový měchýř, hematurie.

Primary bladder amyloidosis as a cause of macroscopic hematuria

Amyloidosis is benign metabolic disorder characterised by extracellular deposition of abnormal proteins in various organs of the body. Primary bladder amyloidosis is a rare urological disease. We present case of a 67-year-old woman with clinical, radiological and endoscopic symptoms of bladder carcinoma.

Key words: amyloidosis, bladder, haematuria.

Úvod

Amyloidóza představuje skupinu nemaligních metabolických onemocnění spojených s nadměrnou extracelulární depozicí nevstřebatelných bílkovinných sloučenin v různých orgánech při jejich nedostatečném odbourávání. Progresivní extracelulární akumulace amyloidu v cévní a parenchymové složce životně důležitých orgánů vede ke tkáňové dezorganizaci mnoha orgánových systémů (3). Ve většině případů se jedná o systémové onemocnění, nicméně vzácně se může vyskytnout i jako lokalizovaná forma. Nejčastěji zasaženým orgánem jsou ledviny, u nichž se vyvíjí amyloidová nefropatie vedoucí k poruše glomerulární filtrace. Tato porucha je vyjádřena nefrotickým syndromem. Dalším cílem může být myokard (amyloidová kardiomyopatie), periferní nervy (periferní neuropatie) nebo gastrointestinální trakt (3).

U amyloidózy rozlišujeme primární, sekundární a hereditární variantu. V případě primární amyloidózy (ukládá se AL amyloid) je nejčastějším důvodem vzniku amyloidu mnohočetný myelom. Sekundární varianta (ukládá AA amyloid) nejčastěji doprovází systémová autoimunitní onemocnění a systémové chronické záněty (revmatoidní artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida). Hereditární varianta je pak spojena s autosomálně dominantní mutací v transthyretinovém genu (3).

Kazuistika

Představujeme případ 67leté pacientky, která navštívila praktického lékaře pro opakovanou bezbolestnou makroskopickou hematurii s drobnými koaguly trvajících přibližně dva měsíce. Takto byla pacientka referována na urologickou ambulanci k odbornému vyšetření.

Anamnesticky byla pacientka léčena pro fibrilaci síní, v terapii měla antikoagulační léčbu, která byla pro makroskopickou hematurii vysazena a nahrazena inhibitory faktoru X. Dalšími komorbiditami byly arteriální hypertenze a hypofunkce štítné žlázy. Rizikovým faktorem u pacientky bylo kouření, přibližně po dobu 25 let. Z urologické anamnézy neposouvala infekce ani litiázu.

Během vyšetření na urologické ambulanci si klinicky stěžovala pouze na mírnou palpační suprapubickou citlivost. Během vyšetření již nebyla makroskopická hematurie zjištěna, pouze se prokázala přítomnost četných erytrocytů při vyšetření močového sedimentu. Kultivace ani cytologické vyšetření moči nezjistily patologický nález. Ultrazvuk ledvin byl v normě a u močového měchýře byl zjištěn nález nerovného přechodu zadní a boční stěny. Následně byla pacientce



MUDr. Tomáš Ostárek
Oddělení urologie, Městská nemocnice Ostrava
tomas.ostarek@mnof.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):107-109
Článek přijat redakcí: 11. 1. 2023
Článek přijat k publikaci: 17. 2. 2023

provedena cystoskopie s nálezem suspektní prokrvácené vystouplé sliznice pravé boční stěny. Ta byla rozsahu 25 mm a připomínala vzhledem exofytický tumor močového měchýře. Ureterální ústí byla normálního vzhledu a byla uložena ortotopicky. Pro vysoké podezření z malignity byla provedena kompletní transuretrální resekce tumoru močového měchýře (Obr. 1).

Mikroskopické vyšetření ukázalo několik bledě růžových expandujících bílkovinných depozit s pozadím akutního zánětu mezi uroteliální sliznicí a lamina propria. Imunohistochemické a histopatologické vyšetření po barvení hematoxylinem-eosinem (HE) konžskou červení (congo red stain) a barvení dle Maldyka prokázalo přítomnost AL amyloidu – lambda řetězců (Obr. 2 a 3).

S ohledem na tento překvapivý nález byla navázána spolupráce s hematologem a kardiologem. Dle konzilií byla doporučena došetření (Tab. 1), která byla nutná k vyloučení systémového postižení amyloidem. V první řadě bylo provedeno EKG a transthorakální echokardiografie a ani jedním vyšetřením nebyla zjištěna žádná abnormalita. Dále byla provedena trepanobiopsie, laboratorní vyšetření, imunologické vyšetření a *low-dose* počítačová tomografie skeletu. Provedenými vyšetřeními bylo vyloučeno systémové postižení, a tudíž se jednalo o izolovanou orgánovou amyloidózu (amyloid tumor).

Bylo navrženo pouze sledování a v rámci dispenzarizace byla pacientce po třech měsících provedena kontrolní cystoskopie, která nepotvrdila recidivu. Nicméně při kontrole po půl roce nalézáme recidivu velikosti 4 mm v oblasti jizvy. Opět byla provedena resekce suspektní léze a z kontrolní biopsie po výše uvedeném barvení byla opět popsána depozita amyloidu. Vzhledem k velikosti jsme se přiklonili k dalšímu bedlivému endoskopickému sledování (Obr. 4).

Diskuze

Lokalizovaná amyloidóza močového měchýře je velice vzácné onemocnění (v literatuře je popsáno celosvětově asi 200 případů) (1). Nejčastěji se vyskytuje v šesté až sedmé dekádě života (2). Téměř v každém případě se jedná o lokalizovanou formu a progresu v systémovou variantu je velice

Tab. 1. Přehled vyšetření k vyloučení systémové amyloidózy

■	sérum: elektroforéza bílkovin IFE, koncentrace volných lehkých řetězců FLC – poměr FLC κ/λ ; SAA, CRP; troponin T a I, NT-proBNP; ALP, GMT
■	moč: proteinurie/24 hod. (či poměr protein/kreatinin ze vzorku moči), IFE moči, fakultativně FLC v moči
■	biopsická verifikace typu amyloidu z dominantně postiženého orgánu nebo necílená biopsie z abdominálního tuku nebo rekta/gingivy/jazyka
■	EKG, EKG-Holter, ECHO (MR srdce)
■	trepanobiopsie; rtg či low-dose CT skeletu v případě potvrzení AL amyloidózy

IFE – imunofixační elektroforéza; FLC (free light chain) – volné lehké řetězce amyloidu; SAA – sérový amyloid A

nepravděpodobná. Typicky je lokalizovaná pod sliznicí močového měchýře. V ojedinělých případech byla popsána invaze do superficiálních hladkých svalů. Nejčastějším symptomem je bezbolestná makroskopická hematurie, jímací příznaky močového měchýře nebo obojí (6).

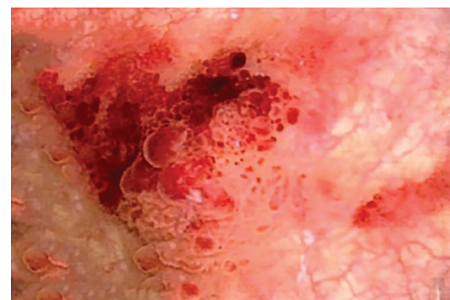
Vzhledem k tomu, že amyloidózu močového měchýře nelze endoskopicky jednoznačně odlišit od uroteliálního karcinomu, je metodou volby transuretrální resekce suspektní léze (TURB), následovaná spoluprací s hematologem a kardiologem k vyloučení systémového onemocnění. Recidiva lézí močového měchýře je běžná (popsáno v 50 % případů) (4). Následuje dispenzarizace urologem, sledování cystoskopií ze začátku v intervalu 3–4 měsíců. V případě recidivy je doporučeno opakovat resekci, zvážit intravezikální instilaci DMSO (dimethylsulfoxid) (5), nebo léčbu perorálně podávaným kolchicinem (7) a v krajním případě je při opakované hematurii variantou radikální cystektomie.

Závěr

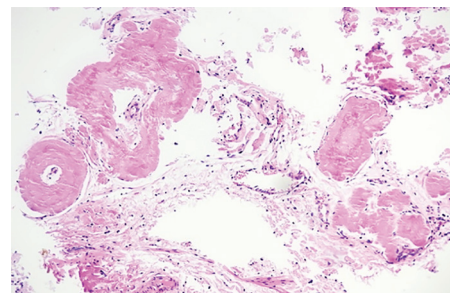
Tento případ ukazuje, že amyloidóza močového měchýře může imitovat tumor močového měchýře. Úspěšná léčba vyžaduje aktivní přístup – transuretrální resekci léze, odečtení histologie a následně pečlivé vyloučení systémového procesu (2). Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádná oficiální doporučení, nelze jasně určit schéma dispenzarizace. Základem by mělo být sledování změn v klinickém stavu pacienta a opakované cystoskopie s ultrasonografií (2). V ideálním případě dojde k trvalé nebo dlouhodobé remisi onemocnění. Na druhou stranu existuje nezanedbatelné riziko recidiv, a to minimálně v polovině popsáných případů, a proto je pečlivé sledování nezbytné (1).

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

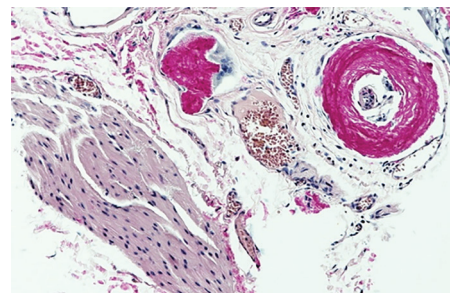
Obr. 1. Suspektní ložisko před transuretrální resekci



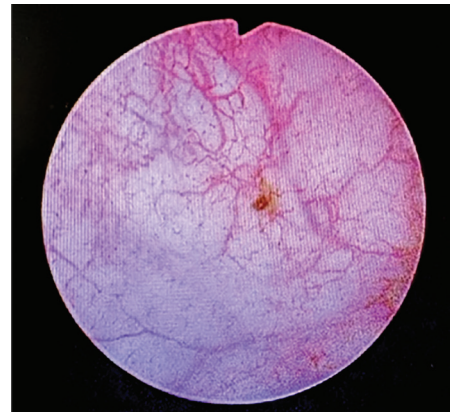
Obr. 2. Barvení HE, detail růžových obláček amyloidu



Obr. 3. Barvení Maldyka – amyloid svítí vínově červeně



Obr. 4. Recidiva po šesti měsících



LITERATURA

1. Ho A, Davies MC, Guran R, Brewin J. Primary amyloidosis of the bladder. *Urology case reports*. 2018;17:111-113. doi: 10.1016/j.eucr.2018.01.026. PMID: 29541594; PMCID: PMC5849876.
2. Jia Y, Li S, Liu J. Spontaneous remission of untreated primary amyloidosis of the bladder after transurethral resection biopsy: a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2020;48(10):300060520940452. doi: 10.1177/0300060520940452. PMID: 33054497; PMCID: PMC7580162.
3. Gomha FS, Smain AM, Sohail N, et al. Primary localised amyloidosis of the urinary bladder: a recurrent and progressive disease. *J Taibah Univ Med Sci*. 2018;13(4):398-401.
4. Ščudla V, Pika T, Látalová P, et al. Česká myelomová skupina. Diagnostika a stratifikace systémové AL amyloidózy ve světle „Doporučení České myelomové skupiny 2013“. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2014;22(43):49-60.
5. Wilkinson M, Fanning D, Flood H. Primary bladder amyloidosis. *BMJ Case reports*. 2011;20:1-3.
6. Kobayashi T, Roberts J, Levine J. Degradation of primary bladder amyloidosis. *Intern Med*. 2014;53(21):2511-2513.
7. Jain M, Kumari N, Chhabra P, Gupta RK. Localized amyloidosis of urinary bladder: a diagnostic dilemma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008;51(2):247-249.
8. Livingstone RR, Sarembock LA, Barnes RD, Folb PL. Colchicine therapy in primary amyloidosis of the bladder: a case report. *J Urol*. 1989;142:1570-1571.

Chcete číst aktuální články časopisu **Urologie pro praxi** ON-LINE?

Řešením je ELEKTRONICKÉ PŘEDPLATNÉ

- na www.urologiepropraxi.cz **ČTĚTE IHNEDE** v podobě listovačky či ve formátu PDF
- **bez přihlášení/předplatného** jsou články přístupné až **po 1 roce**
- **4 čísla/rok – 480 Kč** (vč. tematických příloh)

Objednávejte
v našem e-shopu →



www.solen.cz



Ošetření povrchových ran, ulcerací a lézí na genitálu u mužů

Mgr. Markéta Koutná, Ph.D.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha
Geriatrická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Příspěvek se zaměřuje na rány a ulcerace povrchového charakteru na genitálu u mužů, které často vznikají v důsledku dekompenzace zdravotního stavu pacienta v podmínkách intenzivní péče. Předkládá možné ošetření a léčbu při použití způsobu vlhké terapie vybranými terapeutickými materiály. V příspěvku nejsou vyjmenovány všechny dostupné přípravky. Autorka si je vědoma, že lokální léčba může být prováděna rovněž pomocí magistraliter specialistou z oboru dermatologie. Účelem příspěvku je předložit postup ošetření a léčby, který může být prováděn v běžných podmínkách nemocniční, ambulantní nebo domácí péče v závislosti na typu poškození a fázi vývoje hojení.

Klíčová slova: mužský genitál, poškození, ulcerace, terapeutický materiál, intenzivní péče.

Treatment of superficial wounds, ulcerations and lesions on male genitalia

This paper focuses on superficial wounds and ulcerations of male genitalia, which often arise as a result of decompensation of the patient's health state in the conditions of intensive care. It presents possible care and treatment using moist wound healing method with selected therapeutic dressings. The article can not include all available dressings. The author is aware of the fact, that local treatment can also be carried out using magistraliter preparation by a specialist in the field of dermatology. The aim of the paper is to present care and treatment procedures that can be carried out in common conditions in hospital, outpatient as well as at home care depending on the type of damage and the stage of healing process.

Key words: male genitalia, injury, ulceration, therapeutic dressing, intensive care.

Úvod

Podle názvu příspěvku by se mohlo zdát, že příslušné téma náleží *pouze* do urologické specializace. S poškozením kožního krytu (ránami) na genitálu u mužů se však setkáváme na všech úrovních nemocniční péče – tzn. v intenzivní péči, na standardním oddělení a po dimisi pacienta i v ambulantní péči. S ohledem na intimitu pacienta, někdy stud z obou stran, bývá řešení menších problémů odloženo bez použití materiálů. U větších poškození neoperačního rázu často nemá zdravotnický personál dostatek zkušeností s ošetřením i s výběrem terapeutického krytí pro oblast genitálií.

Lokalita genitálií v kontextu výskytu ran je charakteristická dyskomfortem, bolestí, někdy zápachem a nutností častých převazů. Při vyprazdňování pacienta může docházet nebo dochází ke kontaminaci rány. Četnost převazů ovlivňuje výběr typu krytí a způsob fixace materiálu.

Etiologie poranění

Literatura týkající se poranění a lézí na genitálu u mužů se většinou koncentruje na traumata, operační techniky, infekce typu Fournierovy gangrény nebo ulcerace při pohlavně přenosných onemocněních (1–5).

Na vzniku poškození genitálu se u pacientů v intenzivní péči podílí tlak působící zevně nebo vnitřně. Jako příklad zevní noxy lze uvést vznik ulcerace v oblasti uretry a glans penis vlivem močového katétru nebo poškození genitálu při tlaku v pronační poloze. Jde o tzv. srororigenní příčiny – poškození způsobené při ošetrovatelské péči.

Tlak z vnitřních příčin se projevuje otokem genitálií (penis, skrotum) v důsledku celkového zhoršeného stavu pacienta. Mezi faktory ovlivňující vznik otoku lze uvést hyperhydrataci pacienta s přesunem tekutiny do třetího prostoru nebo malnutrici.



Mgr. Markéta Koutná, Ph.D., Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha; Geriatrická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha
Marketa.Koutna@vfn.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):110-114

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 27. 3. 2023

Ialugen® Plus



Caring Innovation

natrii hyaluronas + sulfadiazinum argenteum

Profylaxe a léčba infikovaných kožních lézí: ran, odřenin, popálenin, bércových vředů a proleženin.¹



Ialugen® Plus s dvojím účinkem:

- Urychluje hojení a obnovuje postiženou tkáň.
- Působí antibakteriálně, antimykoticky a brání před další infekcí.¹

Impregnovaný obvaz: balení 10 ks

Krém: balení 20 a 60 g

Zkrácená informace o léčivém přípravku IALUGEN® PLUS krém a IALUGEN® PLUS impregnovaný obvaz

Léčivá látka a léková forma: Krém: 100 g krému obsahuje natrii hyaluronas 0,2 g, sulfadiazinum argenteum 1 g. **Impregnovaný obvaz:** Jeden impregnovaný obvaz o přibližných rozměrech 10×10 cm obsahuje 4 g krému se složením: natrii hyaluronas 2 mg, sulfadiazinum argenteum 40 mg. **Terapeutické indikace:** Profylaxe a léčba infikovaných kožních lézí: ran, odřenin a popálenin. Rozsáhlé popáleniny, popáleniny 2. a 3. stupně, jakož i bércové vředy a proleženiny není možno léčit bez porady s lékařem. **Dávkování a způsob podání:** Před ošetřením přípravkem IALUGEN PLUS je nutné nekrotizující rány vyčistit. **Krém:** nanáší 1–2krát denně ve vrstvě silné 2–3 mm přímo na poraněnou oblast. Každých 24 hod. je nutné krém obnovit, ale předešlé zbytky aplikovaného krému se musí opatrně odstranit vodou nebo izotonickým roztokem. **Impregnovaný obvaz:** na poraněnou oblast se přiloží jeden nebo více impregnovaných obvazů, které se překryjí gázou, vatou a fixují vhodným obvazem. Obvazy je nutné obnovit jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Přípravek není určen pro předčasně narozené děti a kojence do věku jednoho měsíce. Přípravek není

určen pro těhotné a kojící ženy. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** U nemocných s hypersenzitivitou na sulfonamidy a u nemocných s porušenou funkcí jater a ledvin je možno přípravek používat jen se zvýšenou opatrností. Ošetřená poraněná místa je nutno chránit před slunečním zářením přiloženým obvazem. Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 g natrium-lauryl-sulfátu ve 100 g krému. Natrium-lauryl-sulfát může způsobit místní kožní reakce (jako pocit píchání nebo pálení) nebo může zesílit kožní reakce způsobené jinými přípravky podávanými na stejné místo. **Interakce:** Při současném podávání s léky, které obsahují proteolytické enzymy, může dojít k inaktivaci enzymů vlivem sloučeniny stříbra, obsažené v přípravku. **Těhotenství a kojení:** Přípravek není vhodné aplikovat u žen v období těhotenství a kojení. **Nežádoucí účinky:** Při aplikaci na velké plochy kůže není možné vyloučit systémové nežádoucí účinky sulfonamidů, jako poruchy funkce ledvin, toxická hepatitida, agranulocytóza, trombocytopenie, leukopenie a exudate z chorobných ploch. Při dlouhodobé léčbě se doporučuje kontrolovat počet leukocytů. V ojedinělých případech (kolem 2 %) se mohou objevit exantémy

nebo vyrážky. **Předávkování:** Při dlouhodobém ošetřování chorobných ploch kůže, přesahujících u dospělých 15 % a u dětí 7 % tělesného povrchu nastává nebezpečí resorpce toxického množství sulfadiazinu. Viditelnými symptomy jsou modrozelená barva kůže a ztráta citlivosti končetin. V těchto případech je nutné léčbu ihned přerušit. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Druh obalu a velikost balení:** Krém – hliníková tuba s vnitřním ochranným lakem, uzavřená šroubovacím polypropylenovým uzávěrem, papírová krabíčka. 20 a 60 g. IALUGEN PLUS impregnovaný obvaz – impregnovaný obvaz krytý dvěma foliemi z PE/PP v zatavené PE/AL/papírové folii, papírová krabíčka. 10 kusů. **Držitel rozhodnutí o registraci:** IBSA Slovakia s.r.o., Mýtna 42, 811 07 Bratislava, Slovenská republika **Registrační číslo:** Krém: 46/290/96-C. **Impregnovaný obvaz:** 46/289/96-C. **Datum revize textu:** 9. 11. 2020 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Literatura

¹ SPC IALUGEN® PLUS

Na vznik devitalizovaných, nejprve lividních, později nekrotických lézí má vliv hypoxie z různých příčin (centralizace oběhu, podávané katecholaminy aj.). Hypoxické poškození tkání se projevuje nejprve v akrálních lokalitách, kam kromě prstů, uší, nosu řadíme i genitálie.

Ne poslední příčinou lézí na genitálu je infekce opět z různých příčin. Zde je možné uvést i malhygienu (se kterou je pacient do zdravotnického zařízení obvykle přijímán), nebo infekce na mykotickém či virovém podkladě.

Terapeutické materiály vhodné k ošetření genitálu

Terapeutické materiály určené k hojení ran v současné době představují pestrou škálu, jejichž základem jsou vehikula různých konzistencí – například amorfní hydrogely, krémy, masti, pasty a spreje nebo kompaktní matrice s odlišnou flexibilitou.

Oblast genitálií vyžaduje časté převazy, s ohledem na hygienu, udržení materiálu v poškozené oblasti a komfort. Krátký interval převazu zvyšuje pořizovací cenu terapeutického krytí.

Tabulka 1 zobrazuje generické skupiny krytí s jednotlivými zástupci terapeutických prostředků. K indikaci různých terapeutických materiálů může pomoci rozlišení ran podle stadia vývoje hojení, které probíhá ve čtyřech fázích (zánětlivá, proliferativní, remodelační, diferenciativní). Jednotlivé fáze se v průběhu vývoje rány prolínají a na spodině rány i v okolí dochází k objektivním změnám. Změny probíhají rovněž na biochemické úrovni.

V první, zánětlivé fázi, jsou přítomny v místě poškození známé Celsovy znaky zánětu (rubor, calor, tumor, dolor, functio laesa). Zánět vyvolává regresivní změny a dochází k přestupu tekutiny z poškozených cév do intersticia (6). Zánětlivé fázi se také říká fáze čistící. Fyziologicky následně dochází k tzv. autolytic-

kému čištění rány. Je provázeno leukocytózou a zmnožením makrofágů, probíhá odlučování devitalizované tkáně pomocí enzymů (metalloproteinázy, elastázy aj.). V době vývoje rány jsou doporučovány terapeutické materiály s tendencí k vysoušení (roztoky, spreje, pasty).

Proliferační fáze je charakteristická tvorbou granulační tkáně. V době zmnožení vaziva jsou využívány materiály podporující hydrataci tkáně, případně doplněné regeneračními materiály například kolagenem nebo kyselinou hyaluronovou.

Při patologických stavech se standardní proces od jedné fáze k druhé postupně prodlužuje. Nehojící se rána je jakoby uzamčena do chronického zánětu (vyznačuje se hojnou tvorbou neutrofilů) a časový sled jednotlivých fází tak, jak je prezentován u akutní rány, neplatí. Objektivní změny, včetně demarkace tkáně, se objevují velmi pomalu v závislosti na celkovém zdravotním stavu pacienta.

Tab. 1. Výběr terapeutických prostředků k ošetření genitálu u mužů

Typ materiálu	Název prostředku	Vlastnost, účel	Aplikace
Roztoky	Superoxidované (Aqvitox, Spirox, DebrilEcasan, Granudacyn, Microdacyn, Se singletovým kyslíkem Antiseptické (Prontosan aj.)	Vysoušení lokality Autolytický débridement Dekontaminace Pocit hygieny	Obklad před každým převazem Jako dlouhodobá aplikace (monoterapie)
Pasty	Silvertan pasta Askina Calgitrol pasta Cutozinc Silver spray	Vysoušení	Aplikace v tenké vrstvě Nutné rozetřít
Spreje	Hyalo4 Silver spray Kadermin spray Argogen spray AlfaSilver spray Pharmactive spray	Lpí na suché nebo vlhké pokožce Antiseptické, regenerační účinky	Po aplikaci na suchou spodinu není nutné sekundární krytí
Filmy	Cavilon advance	Prevence, léčba dermatitis	Rozetřít po předem očištěné oblasti, nechat zaschnout 30 sekund
Hydrogely	Actimaris gel Hyalo4 skin gel HyalEcasan Nu-gel Granudacyn gel	Intenzivní nebo mírná rehydratace podle vrstvy hydrogelu	Actimaris gel, Hyalo4 skin gel a HyalEcasan gel je možné aplikovat i v tenké vrstvě bez sekundárního krytí Nu-gel v kombinaci s neadherentním krytím
Masti	Hyalo4 Start lalugen mast	Podle intenzity sekrece dochází k rychlejšímu nebo pomalemu débridementu	Výhoda při nutnosti opakované aplikace během dne
Krémy	Hyalo4 Plus Hyalo4 skin krém	Na čistou spodinu regenerační krém s kyselinou hyaluronovou	V tenké vrstvě 1–2x denně
Krémy do okolí	AD lotio chronic Dexeryl krém	Na okolí bez poškození k rehydrataci hydratační krém	Opakovaná aplikace
Neadherentní mřížky a neadherentní materiály	Inadine Xeroform L-Mesitran tulle Grassolind Telfa	Antiseptický účinek Atraumatické Častá kombinace s hydrogely Flexibilní	1–2x denně Vyžadují savé krytí Savé krytí je součástí
Kompaktní	Polymery Kendall AMD pěna Mepilex Ag, Mepilex transfer Ag	Mírně a více secernující rány, border pro fixaci Kombinace i s dalšími materiály typu hydrogely, regenerační	Převazy dle sekrece a mobility pacienta 1–3 dny

Typy a aplikace terapeutických materiálů

Roztoky

Roztoky řadíme mezi standardní součást ošetření a léčby všech typů ran. Pro dekontaminaci spodiny rány je doporučována aplikace roztoku ve formě obkladu, tj. s kombinací gázy v tenké vrstvě (1 kus gázového krytí), dobře nasycené příslušným typem roztoku. Důležitá je expoziční doba ponechání roztoku na spodině rány, která se průměrně pohybuje kolem 15–20 minut. Při opakované aplikaci roztoků odpařováním tekutiny dochází k vysoušení rány. V současné době obchodní trh nabízí 17 druhů roztoků, které lze rozdělit do několika skupin (superoxidované, se singletovým kyslíkem, antiseptické) (Obr. 1).

Pasty

Pasty se vyznačují různou konzistencí. Aplikují se v tenké vrstvě a v lokalitě genitálií mají výhodu opakovaného použití bez nutnosti savého nebo fixačního krytí (Obr. 2).

Spreje s obsahem stříbra

Mají výhodu rychlé aplikace bez nutnosti sekundárního krytí nebo fixace. Jednotlivé prostředky se od sebe rozlišují typem vehikula (škrob, kaolin aj.). Antiseptický účinek zajišťují molekuly stříbra (Obr. 2).

Roztoky, pasty a spreje doporučují používat denně v době vývoje rány až do fáze čištění, kdy dochází k ohraničení (demarkaci) rány.

Filmy

Mezi poškození v oblasti genitálií a na genitáliích je možné zařadit i iritační dermatitis. Je častou komplikací při inkontinenci moče, průjmovitých stolicích nebo zapáříkách.

Obr. 1. Použití roztoku k vysoušení poškození v kombinaci s neadherentním krytím



Obr. 2. Použití pasty nebo spreje k vysoušení poškození



Obr. 3. Použití Cavilon Advanced u iritační dermatitis



Obr. 4. Použití hydrogelu k autolytickému debridementu



Obr. 5. Použití enzymatické masti nebo krému s kyselinou hyaluronovou



Lokální terapie se koncentruje na prostředky s obsahem ichtyolu nebo na krémy s kortikoidy. Cavilon advanced je bariérový roztok v aplikátoru nanášený na očistěnou pokožku na lokalitu s možností iritace exkrety. Má profylaktický i léčebný účinek. Po aplikaci transparentní film zajišťuje ochranu a léčbu po dobu 5–7 dnů (Obr. 3).

Hydrogely

Hydrogely působí rehydrataci tkáně (k odloučení devitalizovaných tkání nebo k podpoře proliferace) ve všech fázích vývoje rány. Obchodní trh v České republice nabízí více než 20 druhů hydrogelů různých konzi-

Vše pro suchou kůži

PROKÁZANÁ ÚČINNOST
PŘI LÉČBĚ XERÓZY
redukce xerózy

80 %
po 8 týdnech používání*

BEZ
PARABENŮ
A
PARFUMACE

www.suchakuze.cz

DEXERYL®

DERMATOLOGICAL EXPERTISE

Jedinečné složení, které hydratuje
a obnovuje kožní bariéru.
Pro suchou i atopickou kůži.

Dexeryl® zvláčňující krém je zdravotnický prostředek. Seznamte se s návodem k použití a s informacemi o bezpečném užívání prostředku. Certifikát vydala notifikovaná osoba číslo 0459

*Boralevi F. et al. Regression of cutaneous xerosis with emollient treatment in sub-Saharan African patients. Int. J. Dermatol. 2017; 56(4): 467-473.

SERVIS 24H/7D:
+ 420286004111, info.cz@pierre-fabre.com
Pierre Fabre Derma-Cosmetique Tchequie,s.r.o., Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika

MADE IN FRANCE



stencí s obsahem rozličných látek. Účelem aplikace hydrogelu v čistící fázi je podpořit autolytické odloučení. Proto se aplikují ve vrstvě alespoň 0,5 cm a v kombinaci s NE savým krytím (mřížky, neadherentní materiály) (Obr. 4). V proliferační fázi v oblasti genitálií, při opakované aplikaci během dne, je možné nanést hydrogel pouze v tenčí vrstvě a nechat hydrogel zaschnout nebo opět kombinovat s neadherentním materiálem (mřížky, rychloobvaz bez fixace nebo s fixací). Za těchto podmínek je efekt hydratace mírný, ale dostačující.

Masti

Masti s obsahem enzymatických látek (kollagenáza) jsou určeny k opakované aplikaci i několikrát během dne (Obr. 5). Degradace enzymu na spodině rány vyžaduje opakovanou aplikaci k podpoře autolytického debridementu. Masti se aplikují v tenké vrstvě v kombinaci se savým krytím nebo s neadherentní mřížkou. Mohou se aplikovat na povrchové i hlubší rány (7).

Krémy

Krémy působí oproti mastem více povrchově. Obsahují různé látky například anti-septické (stříbro) nebo regenerační (kyselina hyaluronová). Aplikují se opakovaně na spodinu rány v tenké vrstvě nebo mohou být jemně vmasírovány do pokožky (Obr. 5) (7).

Neaderentní mřížky a antiseptické mřížky

Neboli také síťové materiály se vyznačují svojí strukturou s různě velkými oky. Jsou flexibilní, matrice může být doplněna další látkou, například mastí nebo anti-septickou látkou. Lze je použít jako nosič (vehikulum) pro další materiál. Podle typu terapeutického krytí patří obvykle k cenově

přijatelným materiálům, vhodným k častějším převazům.

Kompaktní materiály

Neboli pevné, celistvé materiály, mají různou flexibilitu. V oblasti genitálií u mužů je možné použít tzv. polymery standardního provedení, tenké polymery, případně polymery impregnované silikonem ke snížení adherence ke spodině rány a pokožky. Některé typy polymerů mají okraje s fixací tzv. border (Obr. 6). Vzhledem k ceně a účinku materiálu (podpora proliferace, epitelizace) se převaz těchto materiálů pohybuje od dvou a více dnů s ohledem na hygienu. Polymery se mohou kombinovat s hydrogely, mastmi nebo krémy.

Fototerapie

Fototerapie jako metoda používá monochromatické světlo (Zepther, Biotherapy aj.) a je vhodnou samostatnou nebo doplňující intervencí při prevenci a léčbě ran. Světelná terapie se aplikuje před ošetřením na spodinu rány po obkladu roztokem nebo na očištěnou pokožku dvakrát až třikrát denně po dobu 30 minut (Obr. 7) (9).

Fixace

Fixace terapeutických prostředků v oblasti genitálií u mužů je závislá na mobilitě pacienta. Prostředky typu spreje nebo pasty, které se aplikují k vysoušení a na léze bez exsudace, nevyžadují fixaci u ležících pacientů. U imobilních pacientů se savý materiál přizpůsobuje poloze pacienta. Udržení (primárního, sekundárního) materiálu je možné řešit plenkovými kalhotkami nebo prubanovými (síťovými) kalhotkami (8).

Shrnutí

V klinické praxi se rovněž setkáváme s poškozením na genitáliích u mužů typu dehiscence chirurgické rány, ulceracemi po

Obr. 6. Použití kompaktního materiálu (polymery) současně s fixací



Obr. 7. Použití fototerapie



radioterapii a dalšími ranami. Řídké vazivo, oblast bez možnosti drenáže a tenká kůže genitálií mají sklony k povrchovým i hlubokým poškozením. Lokální terapie probíhá stejným způsobem jako léčba ran v jiných lokalitách a jiných etiologiích, avšak s častými převazy. Indikace terapeutických materiálů se řídí podle stadia vývoje rány, typu spodiny rány, exsudace nebo bakteriální zátěže. Je nutné zdůraznit, že jako u všech typů ran lokální léčbu ovlivňuje a doprovází systémová terapie pacienta.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Kopecký J, Mainer K, Krhut J. Poranění zevního genitálu muže. Solen. Urol. pro praxi. 2003;4:145-148.
- McCormick CS, Dumais MG, Johnsen NV, Voelzke BB, Hagedorn JC. Male genital trauma at a level 1 trauma center. World J Urol. 2020;38(12):3283-3289. doi: 10.1007/s00345-020-03115-0. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32077992.
- Šuráň M, Jarošincová J, Milota M. Fournierova gangréna. Urol. pro praxi. 2017;18(3):124-126. ISSN 1803-5299.

- Andreassi L, Bilenchi R. Non-infectious inflammatory genital lesions. Clin Dermatol. 2014;32(2):307-314. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.015. PMID: 24559568.
- Roett MA, Mayor MT, Uduhiri K. A Diagnosis and management of genital ulcers. American Family Physician [online]. 2012;85(3):254-262 [cit. 2023-03-23]. ISSN 0002838X. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&an=104519377&scope=site>.

- Stryja J. Repetitorium hojení ran. Geum. 2016. 380 s. ISBN 978-80-87969-18-2.
- Koutná M, Mrázková R, Nájemníková L. Jak jsme se učili HYALO4. Léčba ran. 2022;9(1):24-26. ISSN 2336520X.
- Koutná M, Šálková R, Dvořáková S. Ošetření poranění, ulcerací a lézí na genitálu u mužů a žen, E-poster. XXI. celostátní kongres s mezinárodní účastí, Pardubice 26. 1. 2023.
- Koutná M, Ulrych O, et al. Manuál hojení ran v intenzivní péči. Galén. 2015. 200 s. ISBN 978-80-7492-190-2.



ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

TIŠTĚNÁ FORMA

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ
ON-LINE

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ

KONGRESY





- **Betmiga má prokázanou perzistenci při léčbě OAB^{1,2}**
- **Mirabegron je dobře tolerován s incidencí sucha v ústech na úrovni placeba³**
- **Účinnost a bezpečnost ověřená ve velkých klinických studiích⁴**

Zkrácená informace o přípravku Betmiga (mirabegron)

Složení: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje mirabegronum 25 mg nebo 50 mg. **Indikace:** Symptomatická léčba urgencye, zvýšené frekvence močení a/nebo urgentní inkontinence, které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře (OAB). **Dávkování a způsob podání:** Dospělí (včetně starších pacientů): 50 mg jednou denně. Tableta se zapíjí tekutinami, polyká celá, nesmí se kousat, dělit, drtit. Může být užívána s jídlem nebo nezávisle na jídle. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost mirabegronu do 18 let věku nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Závažná neléčená hypertenze definovaná jako systolický krevní tlak ≥ 180 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 110 mm Hg. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** *Insuficience ledvin:* Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin (GFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo pacienti vyžadující hemodialýzu), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. U pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²) je k dispozici omezené množství údajů; na základě farmakokinetické studie se u této populace doporučuje snížení dávky na 25 mg. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A. **Insuficience jater:** Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů se závažným poškozením jater (Child-Pugh třída C), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se středně závažným poškozením jater (Child-Pugh B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A. **Hypertenze:** Mirabegron může zvýšit krevní tlak. Krevní tlak by měl být měřen při zahájení léčby a poté při léčbě mirabegronem pravidelně sledován, zejména u pacientů s hypertenzí. U pacientů s hypertenzí 2. stupně (systolický krevní tlak ≥ 160 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 100 mm Hg) je k dispozici omezené množství údajů. *Pacienti s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu:* Při používání přípravku Betmiga v terapeutických dávkách nebylo v klinických studiích prokázáno klinicky relevantní prodloužení QT intervalu. Nicméně, vzhledem k tomu, že pacienti se známou anamnézou prodloužení QT intervalu, nebo pacienti, kteří užívají léky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval, nebyli do těchto studií zařazeni, není účinek mirabegronu u těchto pacientů znám. Při podávání mirabegronu těmto pacientům je třeba dbát zvýšené opatrnosti. *Pacienti s obstrukcí výtoku z močového měchýře a pacienti užívající antimuskarinika k léčbě OAB:* Během postmarketingového sledování pacientů, užívajících mirabegron, byla hlášena retence moči u pacientů s obstrukcí výtoku z močového měchýře (BOO) a u pacientů, kteří užívají antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB. V kontrolované klinické studii bezpečnosti u pacientů s BOO léčených přípravkem Betmiga nebylo prokázáno zvýšení retence moči, nicméně, přípravek Betmiga by měl být podáván u pacientů s klinicky závažným BOO s opatrností. Přípravek Betmiga by měl být podáván s opatrností i u pacientů užívajících antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB. **Interakce:** Klinicky relevantní lékové interakce mezi mirabegronem a léčivými přípravky, které inhibují, ovlivňují nebo jsou substrátem pro jeden z izoenzymů nebo přenašečů CYP se neočekávají, kromě inhibičního účinku mirabegronu na metabolismus substrátů CYP2D6. Betmiga je mírný a časově závislý inhibitor CYP2D6 a slabý inhibitor CYP3A. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří mají pomalý metabolismus CYP2D6 není nutná žádná úprava dávky mirabegronu. Je zapotřebí opatrnosti, pokud je mirabegron podáván současně s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jsou významně metabolizovány CYP2D6. U pacientů, kteří začínají užívat kombinaci přípravku Betmiga a digoxinu, by měla být zpočátku předepsána nejnižší dávka digoxinu. K získání požadovaného klinického účinku je třeba monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Látky, které působí jako induktory CYP3A nebo P-gp snižují plazmatickou koncentraci mirabegronu, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu při podávání s terapeutickými dávkami rifampicinu nebo jiných CYP3A nebo P-gp induktorů. Při kombinaci přípravku se substráty citlivými k P-gp by měl být zvažován potenciál pro inhibici substrátu P-gp mirabegronem. Zvýšení expozice mirabegronu v důsledku lékových interakcí může být spojeno se zvýšením tepové frekvence. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se podávat těhotným ženám a ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci. Během kojení by přípravek neměl být podáván. Vliv na fertilitu není stanoven. **Nežádoucí účinky:** *Souhrn bezpečnostního profilu:* Bezpečnost přípravku Betmiga byla hodnocena u 8433 pacientů s OAB, z nichž 5648 dostalo nejméně jednu dávku mirabegronu ve fázích 2/3 klinického programu, a 622 pacientů dostávalo přípravek Betmiga nejméně 1 rok (365 dní). Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 dokončilo léčbu tímto léčivým přípravkem 88 % pacientů a 4 % pacientů přerušilo léčbu v důsledku nežádoucích příhod. Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Betmiga 50 mg během tří 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze 3, jsou tachykardie a infekce močových cest. Četnost tachykardie byla 1,2 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Tachykardie vedla k přerušení léčby u 0,1 % pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Četnost infekcí močových cest byla 2,9 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Infekce močových cest nevedly k přerušení léčby u žádného z pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly fibrilaci síní (0,2 %). Nežádoucí účinky pozorované v průběhu jednorocí (dlouhodobé) studie s aktivním komparátorem (muskarinovým antagonistou) byly podobného druhu a závažnosti jako ty, které byly pozorovány ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3. **Tabulkový přehled nežádoucích účinků:** Níže uvedená tabulka odráží nežádoucí účinky pozorované u mirabegronu ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3. Četnost nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/1000$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/10000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. **Infekce a infestace:** časté: infekce močových cest; méně časté: vaginální infekce, cystitida. **Psychiatrické poruchy:** není známo: insomnie*, stav zmatenosti*. **Poruchy nervového systému:** časté: bolest hlavy*, závrat*. **Poruchy oka:** vzácné: edém očních víček. **Srdeční poruchy:** časté: tachykardie; méně časté: palpitate, fibrilace síní. **Cévní poruchy:** velmi vzácné: hypertenzní krize. **Gastrointestinální poruchy:** časté: nauzea*, obstrukce*, diarhoea*; méně časté: dyspepsie, gastritida; vzácné: edém rtů. **Poruchy kůže a podkožní tkáně:** méně časté: kopřivka, vyrážka, vyrážka makulární, vyrážka papulózni, svědění; vzácné: leukocytoklastická vaskulitida, purpura, angioedém*. **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:** méně časté: otékání kloubů. **Poruchy ledvin a močových cest:** vzácné: retence moči*. **Poruchy reprodukčního systému a prsu:** méně časté: vulvovaginální pruritus. **Vyšetření:** méně časté: zvýšený krevní tlak, zvýšení GGT, zvýšení AST, zvýšení ALT. (*Na základě zkušeností z postmarketingového sledování). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv; Šrobárova 48; 100 41 Praha 10; webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní podmínky pro uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/809/001 – 006; EU/1/12/809/008 – 013; EU/1/12/809/015 – 018. **Datum revize textu:** 8.10.2021. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o léčivém přípravku.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Astellas Pharma, s. r. o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8, Karlín. www.astellas.cz

Reference:

- 1) Freeman R, Foley S, Rosa Arias J, Vicente E, Grill R, Kachlirova Z, Stari A, Huang M, Choudhury N Mirabegron improves quality-of-life, treatment satisfaction, and persistence in patients with overactive bladder: a multi-center, non-interventional, real-world, 12-month study *Curr Med Res Opin.* 2018; 34(5):785-793 Study No: 178-MA-1002
- 2) Daisuke Kato, Hiroimi Tabuchi, Satoshi Uno Three-Year Safety, Efficacy and Persistence Data Following the Daily Use of Mirabegron for Overactive Bladder in the Clinical Setting: a Japanese Post-Marketing Surveillance Study LUTS. 2018, Aug 6 [ePub ahead of print] Study No: BE0002.
- 3) Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract.* 2013 Jul;67(7):619-32.
- 4) Zdroj: SPC Betmiga



astellas

Astellas Pharma s. r. o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8, Karlín. www.astellas.cz

11/2021 | BET_2021_0032_CZ