

Urologie pro praxi

2024

1

www.solen.cz | www.urologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1768 | Ročník 25 | 2024

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Urodynamické vyšetření u pacientů před transplantací ledviny

Nykturie

Kombinovaná farmakoterapie symptomů dolních cest močových

Současné možnosti léčby chronické prostatitidy/syndromu chronické pánevní bolesti u mužů

Nitrofurantoin v léčbě a prevenci infekcí močových cest u dospělých a dospívajících

Z POMEZÍ UROLOGIE

Management nežádoucích účinků léčby karcinomu ledviny

VE ZKRATCE

Interakce léků používaných v léčbě infekcí močových cest s jinými léčivými přípravky a doplňky stravy

DOBRÁ RADA Z PRAXE

Předpis lázeňské léčby pro urology – související legislativa a praktický postup

SDĚLENÍ Z PRAXE

Vzácný případ vysokoprůtokového priapismu

Vzácný nález primárního adenokarcinomu močového měchýře

PRO SESTRY

Postkvalifikační vzdělávání sester v urologii

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 znovuobnovení (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.

Rozhádané sestry a medicína

Věda a víra zdaleka nemusí být v nepřátelských vztazích a mohou dojít tam, kde ve starém Egyptě začaly, a to ke společnému poznávání světa. Ellisův seznam 27 kategorií lidské stupidity mimo jiné obsahuje tuto charakteristiku: *Přesvědčení, že vědecká metoda je jediná metoda, která posunuje lidské vědění.*

Věda bere v úvahu jen jsoucna, která jsou měřitelná. Poskytuje údaje o hmotném světě, sociální tematiku zvládá částečně, psychologii s bídou a spirituální rovina je podchycována zcela novou „neuroteologií“, která se pokouší objektivizovat některé spirituální projevy a zjišťuje například bezpečně, že modlitba uklidňuje úzkostná a agresivní centra a snižuje aktivitu v parietální oblasti, kde máme uloženo svoje „já“.

Víra je neměřitelná a byla tady – stejně jako další emoce – dříve než věda a medicína se bez ní neobejde. Placebo efekt je součástí každého léčení a je dobré, když na účinek léčby věří obě strany, tedy jak pacienti, tak lékaři.

V roce 1982, kdy na trh pronikl fentanyl jako současný analgetický zázrak, přišli na jednu

stomatologickou kliniku jeho agenti s návrhem zaslepené studie měření analgetické účinnosti **fentanylu** ve srovnání s **placebem** a navíc (surovcil!) s **naloxonem**, který tlumí i tvorbu endogenních opioidů. Výsledek bude posuzován na vizuální analogové škále pacienty po extrakci některého ze zubů moudrosti, která bývá složitější. Lékaři souhlasili, ale než studie začala, dostavili se agenti se smutnou zprávou, že úřední šiml zakázal takto špatně kontrolované podávání fentanylu, že tedy zůstává jen placebo a naloxon. Přesto stomatologové zůstali věrní, trhali, podávali zaslepený přípravek a pacienti hodnotili svou bolest.

Po nějaké době přišli agenti s radostnou zprávou, že fentanyl se vrací a studie pokračovala s přidavkem fentanylu stejnou dobu dál. Pak se výsledky odpečetily. Tam, kde byl jen naloxon v kombinaci s placebem, bolest po extrakci dále stoupala, zatímco u druhé skupiny klesala. Rozdíl činil téměř šest bodů na desetibodové škále.

Vtipné bylo, jak říká moje vnučka, že ve studii bylo podáváno pouze a pouze jenom

placebo. Co se tam vlastně přihodilo? Kudy šla informace? A jaká? To jsou ty neměřitelné účinky, které ovlivňují léčbu, a zkušený lékař ví, jaké nebezpečí v sobě má pacientova demoralizace.

Víra dodává naději a s nadějí může přijít i láska. A ta je opravdu hřejivá. Obecně vzato, věřící lidé jsou na tom po zdravotní stránce i co do délky dožití lépe než bezvěrci. Ti, kteří navíc praktikují (chodí na bohoslužby, modlí se nebo meditují), pak ještě lépe. Výklad je ten, že věřící člověk má kvalitnější sebevědomí, a tím i silnější obranné mechanismy, praktikující navíc pozitivní behaviorální prvky. Je prokázáno, že mezi těmito skupinami je také významně méně alkoholiků, toxikomanů a gamblerů.

Neagituji zde pro šarlatány či antivaxery, pro ty už vůbec ne, chci jen upozornit na nepravěm podceňovanou část našich životů. Lékař by měl léčit pacienta. Ten má duši! A dobrý lékař je nejen vzdělaný a chytrý, ale také moudrý. Víra patří k zapomínaným moudrostem.

MUDr. Radkin Honzák, CSc.

UROLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 25, 2024, ČÍSLO 1

TIRÁŽ

Odborná šéfredaktorka: MUDr. Michaela Matoušková **Odborní redaktoři:** MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA, MUDr. Marcela Fontana, Ph.D., FEBU, prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

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

Redakční rada: prof. MUDr. Miloš Brodák, 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., prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., MUDr. René Skoumal, MUDr. Roman Sokol, Ph.D., MUDr. Roman Staněk, doc. MUDr. Oldřich Šmakal, Ph.D., MUDr. Vladimír Študent, Ph.D., FEBU, 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, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Šéfredaktorka:

Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:

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

Citační zkratka: Urol. praxi.

Registrace MK ČR pod číslem E 10341

ISSN 1213-1768 (print)
ISSN 1803-5299 (on-line)

Časopis je indexován v: EBSCO, Bibliographia Medica
Čechoslovaca a v Seznamu recenzovaných
neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR.

Články prochází dvojí recenzí. Vydavatel nenes 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.

Předplatné čtyř čísel časopisu včetně supplementu na rok 2024.

ČR: tištěná 1 100 Kč, elektronická 825 Kč.

Objednávky na www.solen.cz →
predplatne@solen.cz
nebo 585 204 335.

SR: tištěná 32 €, elektronická 20 €. Objednávky na www.solen.sk →
predplatne@solen.sk
nebo (00421) 252 632 409 .




SOLEN
let s vámi

Obsah

SLOVO ÚVODEM

- 3 MUDr. Radkin Honzák, CSc.
Rozhádané sestry a medicína

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 7 MUDr. Pavel Navrátil, FEBU, MUDr. Ivo Novák, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D., MUDr. Pavel Navrátil, CSc.
Urodynamické vyšetření u pacientů před transplantací ledviny
- 10 MUDr. Marek Broul, Ph.D., MBA, FECSM
 **KOMENTÁŘ K ČLÁNKU: Rizika substituční terapie testosteronem**
- 11 MUDr. Eva Burešová, Ph.D.
Nykturie
- 16 MUDr. Marcela Fontana, Ph.D., FEBU
Kombinovaná farmakoterapie symptomů dolních cest močových
- 22 MUDr. Václav Řepa, MUDr. Ondřej Česák, MUDr. Vladimír Študent ml., Ph.D., FEBU
Současné možnosti léčby chronické prostatitidy/syndromu chronické pánevní bolesti u mužů
- 27 MUDr. Michaela Matoušková
Nitrofurantoin v léčbě a prevenci infekcí močových cest u dospělých a dospívajících

Z POMEZÍ UROLOGIE

- 32 MUDr. Martin Matějů, Ph.D., MUDr. Michal Zubař
Management nežádoucích účinků léčby karcinomu ledviny

VE ZKRATCE

- 38 MUDr. Miroslava Ryšánková, MUDr. Marie Hurtová
Interakce léků používaných v léčbě infekcí močových cest s jinými léčivými přípravky a doplňky stravy

FEMANNOSE[®] P PRODUO

JEDINEČNÉ SLOŽENÍ PRO MOČOVÉ CESTY¹

Obsah aktivních složek v denní dávce (3 sáčky):

D-manóza 6 g

Výtažek
z brusnice brusinky
75 mg aktivních
PAC typu A

Probiotikum *S. boulardii*
6 x 10⁹ CFU

Vitamin 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.**
- **Ovocná chuť, dobrá snášenlivost. Neobsahuje lepek a laktózu.**

*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

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

Brusnice brusinka přispívá k normální funkci močové soustavy a přirozené obranyschopnosti. Vitamin D₃ přispívá k normální funkci imunitního systému.

M.C.M. Klosterfrau Healthcare s.r.o., Želetavská 9, 140 00 Praha 4

CZ-FEM-2024-02-0025

**KLOSTERFRAU**
HEALTHCARE GROUP

DOBRÁ RADA Z PRAXE

42 MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA

Předpis lázeňské léčby pro urology – související legislativa a praktický postup

SDĚLENÍ Z PRAXE

46 MUDr. Veronika Lounová, MUDr. Igor Hartmann, Ph.D., doc. MUDr. Aleš Vidlář, Ph.D., FEBU

Vzácný případ vysokoprůtokového priapismu

49 MUDr. Marko Ptašínský, MUDr. Tomáš Ostárek, FEBU, MUDr. Rostislav Kuldán, MUDr. Tomáš Blažek

Vzácný nález primárního adenokarcinomu močového měchýře

PRO SESTRY

53 Bc. et Bc. Pavlína Potůčková, Mgr. Bc. Hana Novotná

Postkvalifikační vzdělávání sester v urologii

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 – 660 Kč**
(vč. tematických příloh)

Objednávejte
v našem e-shopu →



www.solen.cz



Urodynamické vyšetření u pacientů před transplantací ledviny

MUDr. Pavel Navrátil, FEBU^{1,2,3}, MUDr. Ivo Novák, Ph.D.^{1,3}, doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.^{1,2,3}, MUDr. Pavel Navrátil, CSc.^{1,2,3}

¹Urologická klinika, FN Hradec Králové

²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

³Mezioborové transplantační centrum, FN Hradec Králové

Tento článek se zaměřuje na urodynamické vyšetření (UDN) jako součást předtransplantačního hodnocení u části pacientů připravujících se na transplantaci ledviny. U pacientů s nezvratným selháním ledvin je transplantace ledviny preferovanou metodou léčby, která přináší významné zlepšení kvality života a snížení morbidit a mortality ve srovnání s dlouhodobou dialýzou. Funkční hodnocení močového traktu je součástí předtransplantačního vyšetření (uroflowmetrie u mužů) a v indikovaných případech poskytuje UDN komplexní hodnocení funkce dolních cest močových. Tato práce zdůrazňuje význam UDN pro identifikaci a léčbu preexistujících urologických problémů, které by mohly ovlivnit úspěch transplantace a funkci dárcovské ledviny. UDN může odhalit různé abnormality, jako jsou nízká compliance močového měchýře, dyssynergie sfinkterů, hyperaktivita detruzoru a vysoké plnicí tlaky. Dále článek popisuje specifické urologické situace v předtransplantačním hodnocení, včetně významu fluoroskopického vyšetření a videourodynamiky pro identifikaci anatomických a funkčních abnormalit u pacientů s neurogením měchýřem a dalšími urologickými diagnózami. Závěrem článek zdůrazňuje význam komplexního předtransplantačního urologického vyšetření pro identifikaci a správné řešení urologických komorbidit, čímž se zvyšuje bezpečnost a úspěšnost transplantace ledvin.

Klíčová slova: urodynamické vyšetření, transplantace ledvin, waiting list, dialýza.

Urodynamics in patients prior to renal transplantation

This article focuses on urodynamic evaluation (UDN) as a part of the pre-transplant assessment in a subset of patients preparing for kidney transplantation. In patients with end-stage renal disease, kidney transplantation is a preferred treatment method, offering significant improvement in quality of life and reduction in morbidity and mortality compared to long-term dialysis. Functional evaluation of the urinary tract is an essential component of the pre-transplant examination, and in indicated cases, UDN provides a comprehensive assessment of lower urinary tract function. This work highlights the importance of UDN in identifying and treating pre-existing urological problems that could impact success of the transplant and function of the donor kidney. UDN can reveal various abnormalities, such as low bladder compliance, sphincter dyssynergia, detrusor overactivity, and high filling pressures. Furthermore, the article describes specific urological situations in the pre-transplant evaluation, including the significance of fluoroscopic examination and video urodynamics in identifying anatomical and functional abnormalities in patients with neurogenic bladder and other urological diagnoses. In conclusion, the article emphasizes the importance of a comprehensive pre-transplant urological examination in identifying and appropriately managing urological comorbidities, thereby enhancing the safety and success of kidney transplantation.

Key words: urodynamics, kidney transplantation, waiting list, dialysis.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

PN 85%, IN 5%, JP 5%, PN 5%

Cit. zkr: *Urol. praxi.* 2024;25(1):7-10
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.010>

Článek přijat redakcí: 15. 11. 2023

Článek přijat k tisku: 3. 1. 2024

MUDr. Pavel Navrátil, FEBU
pavel.navratil2@fnhk.cz

Úvod

Transplantace ledviny (TL) je metodou volby léčby nezvratného selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD). TL, bez ohledu na věk, jednoznačně prodlužuje život, zlepšuje jeho kvalitu, snižuje morbiditu a mortalitu nemocných v porovnání s nemocnými léčenými pravidelnou dialýzou a napomáhá tak návratu do pracovní-produktivního života (1, 2). K posouzení rizika morbidoty a mortality v časném i pozdním posttransplantačním období je zásadní pečlivé vyšetření každého potenciačního kandidáta transplantace ještě před zařazením na čekací listinu (waiting list, WL) k TL. Smyslem předtransplantačního vyšetření je detekce a korekce preexistujících onemocnění s cílem zařadit pacienta na WL v optimalizovaném stavu, který by měl maximálně zaručit úspěšný výsledek transplantace.

Funkční hodnocení močového traktu je důležitou součástí tohoto vyšetření. Abnormality se mohou pohybovat od okultních symptomů dolních cest močových (lower urinary tract symptoms, LUTS) až po těžkou dysfunkci močového měchýře, která může být etiologií pacientova ESRD. Důsledné hodnocení identifikuje pacienty, kteří by mohli mít prospěch z léčby před transplantací, aby se snížilo riziko zhoršení funkce a přežívání dárčovské ledviny. Bylo prokázáno, že patologie dolních cest močových ze své podstaty nevystavují pacienta vyššímu riziku selhání štěpu při vhodném předtransplantačním vyhodnocení a léčbě (3). Urodynamické vyšetření (UDN) představuje nejkompaktnější hodnocení funkce dolních cest močových. V tomto přehledu diskutujeme roli tohoto vyšetření v předtransplantačním hodnocení kandidátů na TL.

Urologické předtransplantační vyšetření

V rámci předtransplantační anamnézy by pacienti měli být vyšetřeni na přítomnost infekce močových cest, anamnézu hematurie, urolitiázy, močové inkontinence, akutní retence moči, ozařování v oblasti pánve a LUTS. Rutinní vyšetření pacientů před zařazením na WL před TL tedy začíná anamnézou, fyzikálním vyšetřením, analýzou moči a ultrazvukovým vyšetřením (UZ) urotraktu (4). Funkce močového měchýře se hodnotí

minimálně postmikčním reziduem ultrazvukem močového měchýře a uroflowmetrií, využít také můžeme dotazníky a mikční deníky (5). Podle uvážení navazujeme dalšími zobrazovacími metodami jako rtg břicha vleže nebo CT břicha (nativní/multifázické) (6). Pokud existuje podezření na dysfunkci močového měchýře, benigní hyperplazii prostaty nebo strikturu uretry, doporučuje se před zařazením na WL před TL ledviny indikovaný způsob léčby (6). Mikční cystoureografie (MCUG) poskytuje anatomické zhodnocení kontury a kapacity močového měchýře a také přítomnosti vezikoureterálního refluxu nebo obstrukce mikce. MCUG je dle doporučení indikována pouze u pacientů s opakovanou urologickou anamnézou, současnou abnormální analýzou moči/kultivací moči nebo přetrvávajícími močovými symptomy (7, 8).

Urodynamické vyšetření

UDN je považováno za standardní metodu hodnocení funkce močového měchýře u pacientů s dysfunkčním nebo afunkčním močovým měchýřem před TL. Jako jediné vyšetření objektivně hodnotí specifické funkce dolních cest močových (9). Vyšetření pomáhá objasnit, jak močový měchýř uchovává a vylučuje moč. Urodynamické nálezy, které mohou vyžadovat další intervenci, zahrnují nízkou compliance močového měchýře, dyssynergii vnějšího nebo vnitřního sfinkteru močového měchýře, dlouhodobou hyperaktivitu detruzoru za vysokého tlaku a vysoké plnicí tlaky. Před zahájením UDN je nutné určit konkrétní otázky, které chceme zodpovědět, aby bylo možné ho správně navrhnout. Při UDN dáváme pozor na možné artefakty způsobené technickou chybou. Pro správnou interpretaci výsledků je nutná kvalita záznamů. Také opakovaná vyšetření mohou pomoci při diagnostice, nálezy se v průběhu času mohou měnit. Součástí UDN shrnuje tabulka 1.

Tab. 1. Součástí urodynamického vyšetření

Uroflowmetrie
Plnicí cystometrie
Tlakově-průtoková studie (PQ studie)
Profilometrie
Elektromyografie
Videourodynamika

Specifické situace při urodynamickém vyšetření u pacientů s nezvratným selháním ledvin

Potenciální příjemci TL mohou mít řadu urologických stavů, které vyžadují UDN jako součást předtransplantačního hodnocení. Dysfunkční močový měchýř před TL může mít sníženou maximální kapacitu (jako hranici uvádíme < 300 ml), hyperaktivitu detruzoru nebo sníženou compliance (10, 11). Snížení výdeje moči spojené se selháním ledvin může maskovat abnormality funkce močového měchýře. Kromě toho se mohou v důsledku dlouhodobé anurie nebo oligurie objevit jiné funkční abnormality, jako je snížená kapacita močového měchýře. Studie provedená v ČR u mužů před TL bez urologické diagnózy zjistila při UDN sníženou kapacitu močového měchýře a snížené průtokové parametry při mikčním vyšetření. Nejvýraznější to bylo u pacientů s denními vymočenými objemy pod 750 ml, u pacientů nad 55 let a u pacientů, kteří byli dialyzováni déle než 1 rok (12).

Oligurie až anurie některých kandidátů na TL představují výzvu pro získání spolehlivých výsledků UDN kvůli sníženým průtokovým parametrům. Zde lze užít techniku plnění močového měchýře pomocí epicystostomie, což umožní delší mikční fázi, a tím získání více kvantitativních informací pro interpretaci UDN (6, 13).

Delší doba na dialýze negativně ovlivňuje přežití štěpu i pacienta. Z urologického hlediska ovlivňuje vitalitu tkání. Poddajnost močového měchýře logaritmičtě klesá s délkou dialýzy. Osman a kol. studovali kandidáty k TL, kteří byli dialyzováni po dobu ≥ 12 měsíců a byli oligo-/anurici. U všech provedli MCUG, aby se zhodnotila kapacita močového měchýře, přítomnost refluxu a postmikční reziduum. Pacienti se zjevně sníženou kapacitou močového měchýře byli dále hodnoceni pomocí UDN – plnicí cystometrie a tlakově-průtoková studie – pro posouzení funkční kapacity močového měchýře, compliance, nadměrné aktivity detruzoru, maximálního tlaku detruzoru a maximálního průtoku. Kromě toho byla provedena cystoskopie k posouzení kapacity močového měchýře, vyloučení přítomnosti subvezikální obstrukce, abnormální sliznice močového měchýře nebo refluxních ureterálních ústí.

Předtransplantačně prováděné pravidelné výplachy měchýře (napouštění fyziologického roztoku 3× týdně na 2 hodiny s postupným zvyšováním objemů až do 200 ml, tzv. bladder cycling) neposkytly žádnou klinickou výhodu týkající se pooperačních urologických komplikací, urodynamických kritérií nebo funkce a přežívání štěpu. Výrazně snížený objem měchýře (< 50 ml) a nízká compliance s maximální tlakou detruzoru > 35 cm H₂O byly indikací k augmentaci měchýře (14).

U pacientů s anamnézou symptomů nebo onemocněním dolních cest močových je vysoká prevalence patologií močového měchýře při dalším vyšetřování, kterou je nejlépe řešit před TL. ESRD a oligurie zvyšují riziko patologie močového měchýře. To je přičítáno zvýšení hypertonicity při nepřítomnosti normálních cyklů plnění a močení, což může být spojeno s fibrózou, která dále snižuje compliance a kapacitu (15). Zermann a kol. pomocí UDN hodnotili 52 pacientů s ESRD a zaznamenali vysoký výskyt dysfunkcí dolních cest močových v této populaci pacientů – 77%. Mezi specifické urodynamické abnormality patřila hypersenzitivita močového měchýře (31%), snížená compliance (38%), nestabilita detruzoru (25%) a detruzoro-sfinkterická dyssynergie (33%) (10). Jiné studie uvádějí sníženou kapacitu močového měchýře a compliance u ESRD, přičemž až 65% pacientů mělo abnormální nálezy (16, 17).

U dětských pacientů jsou patologie dolních cest močových častější etiologií ESRD než u dospělých (24% versus 6%) (18). Chlopečí zadní uretry je etiologií ESRD u přibližně 8%

pediatrických pacientů, kteří jsou po TL, dalšími jsou neurogenní močový měchýř, spina bifida a vezikoureterální reflux (19, 20). V těchto třech případech lze při UDN najít následující nálezy – nízká compliance močového měchýře; pacienti s chlopečí zadní uretry jsou také ohroženi špatnou kontraktilitou močového měchýře, zatímco pacienti se spina bifida jsou ohroženi detruzoro-sfinkterickou dyssynergií, která je spojena s progresí do ESRD (21). Zejména pacienti se spina bifida mohou mít různý stupeň neurogenní dysfunkce močového měchýře, která se také může v průběhu času měnit, což vyžaduje pečlivé sledování až do dospělosti.

Fluoroskopické vyšetření nám pomáhá identifikovat konkrétní místa obstrukce, identifikovat přítomnost a stupeň vezikoureterálního refluxu a související urodynamické parametry přítomné v době refluxu a identifikovat anatomické a funkční abnormality močového měchýře, hrdla a močové trubice (22). U pacientů s neurogenním měchýřem je videourodynamika zlatým standardem pro hodnocení dolních cest močových (23). U urologických příčin selhání ledvin, jako je dlouhodobá obstrukce močového měchýře, může přidání skiaskopie k předtransplantačním urodynamickým studiím pomoci identifikovat strikturu, ureterální reflux, trabekularizaci detruzoru močového měchýře nebo jiné anatomické patologie, které by mohly ohrozit funkci graftu. Skiaskopie s sebou nese expozici ionizujícímu záření a v důsledku toho by měla být prováděna způsobem, který maximalizuje klinické informace a zároveň minimalizuje riziko pro pacienta.

Dle literatury by dále UDN mělo být provedeno u všech pacientů s ESRD, kteří mají jinak nevysvětlitelné LUTS, včetně všech pacientů s neurogenním měchýřem. Při absenci těchto příznaků a oligurie nemusí být v rámci předtransplantačního vyšetření nutné UDN provádět (6). Tabulka 2 uvádí stručný přehled konkrétních klinických stavů v programu TL, kde jsou UDN zvláště přínosné a zajišťují optimalizované výsledky pacientů a transplantačních štěpů.

Závěr

Všichni pacienti před zařazením na WL k TL musí být pečlivě vyšetřeni s cílem detekovat případná přidružená onemocnění, která by mohla negativně ovlivnit funkci štěpu a přežití nemocného po TL a stratifikovat individuální peritransplantační riziko. Komplexní předtransplantační urologické vyšetření tak slouží jako nástroj nejen k identifikaci komorbidit, ale i k jejich ovlivnění tak, aby pacient mohl bezpečně TL podstoupit. Značná část komorbidit kontraindikujících TL se tak stává relativními. UDN je důležitou součástí předtransplantačního hodnocení u pacientů s urologickou patologií jako etiologií ESRD, protože tyto pacienti budou s největší pravděpodobností vyžadovat intervenci, aby byla umožněna bezpečná TL. Ukázalo se, že je cennou součástí hodnocení pacientů s LUTS nebo dalšími urologickými diagnózami a může být užitečné u dialyzovaných pacientů s oligurií a anurií.

Tato práce vznikla v rámci programu COOPERATIO, vědní oblasti SURG.

Tab. 2. Konkrétní indikace urodynamického vyšetření a specificky užívané metody u pacientů v programu transplantace ledvin

Klinický scénář	Indikace UDN	Specificky užívané metody
Anamnéza LUTS	Pacienti s ne zcela jasně vysvětlitelnými LUTS; dlouhodobě dialyzovaní a oligo-/anuričtí pacienti s LUTS nebo s nejasnou příčinou obstrukce. Predominující symptomy jako urgence, frekvence, nykturie nebo močová retence mohou mít původ v dysfunkčním močovém měchýři. UDN může přesný důvod objasnit a vést k optimální terapii.	UFM, plnicí cystometrie, PQ studie
Neurogenní močový měchýř	Pacienti po cévní mozkové příhodě, míšní lézi, se spina bifida, sclerosis multiplex, morbus Parkinson. UDN může pomoci při hodnocení compliance měchýře, jeho kapacity a plánování eventuálních intervencí.	Plnicí cystometrie, PQ studie, EMG, videourodynamika
Rekurentní/chronické uroinfekce	Rekurentní/chronické uroinfekce mohou být u pacientů důsledkem dysfunkčního měchýře nebo vezikoureterálního refluxu. UDN může tyto důvody odhalit.	UFM, MCUG
Předchozí chirurgický výkon nebo ozáření v pánvi	Operace nebo ozáření mohou alterovat funkci močového měchýře. UDN je stěžejní ve zhodnocení kapacity, compliance nebo přítomnosti obstrukce močového měchýře.	Plnicí cystometrie, PQ studie
Vrozené vývojové vady močových cest	Pacienti (pediatři či i dospělí) s anamnézou chlopečí zadní uretry, extrofie močového měchýře, spina bifida, prune-belly syndromu, meningomyelokélou. Díky UDN nálezům lze některé nálezy vyřešit předtransplantačně.	Plnicí cystometrie, MCUG

EMG – elektromyografie, MCUG – mikční cystouretrografie, PQ studie – tlakově-průtoková studie, LUTS – lower urinary tract symptoms, symptomy dolních cest močových, UDN – urodynamické vyšetření, UFM – uroflowmetrie

LITERATURA

- Rajnochová Bloudíčková S. Transplantation – the criteria for listing. *Urol. praxi.* 2018;19(1):23-26.
- Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(6):1859-1865.
- Cairns HS, Leaker B, Woodhouse CRJ, et al. Renal transplantation into abnormal lower urinary tract. *The Lancet.* 1991; 338(8779):1376-1379.
- Power RE, Hickey DP, Little DM. Urological evaluation prior to renal transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(10):2962-2967.
- Cairns HS, Leaker B, Woodhouse CR, et al. Renal transplantation into abnormal lower urinary tract. *Lancet.* 1991; 338(8779):1376-1379.
- Antoniewicz AA, Zapala Ł, Bogucki A, Małeckie R. The standard of urological consultation of patients qualified for renal transplant – a review. *Cent European J Urol.* 2015;68(3): 376-382.
- Singer JS, Zaid U, Gritsch HA, et al. Selective use of voiding cystourethrography in children undergoing renal transplant evaluation. *J Urol.* 2009;182(3):1158-1162.
- Glazier DB, Whang MI, Geffner SR, et al. Evaluation of voiding cystourethrography prior to renal transplantation. *Transplantation.* 1996;62(12):1762-1765.
- Blok B. EAU Guidelines on Neuro-Urology 2023 [Available from: <https://uroweb.org/guidelines/neuro-urology>].
- Zermann DH, Löffler U, Reichelt O, et al. Bladder dysfunction and end stage renal disease. *Int Urol Nephrol.* 2003;35(1):93-97.
- Tsunoyama K, Ishida H, Omoto K, et al. Bladder function of end-stage renal disease patients. *Int J Urol.* 2010;17(9):791-795.
- Zachoval R, Borovicka V, Marada T, et al. The Effects 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.
- Errando C, Batista JE, Caparros J, et al. Is bladder cycling useful in the urodynamic evaluation previous to renal transplantation? *Urol Int.* 2005;74(4):341-345.
- Osman Y, Zahran MH, Harraz AM, et al. Utility of Pre-Transplant Bladder Cycling for Patients With a Defunctionalized Bladder. A Randomized Controlled Trial. *Urology.* 2023;174:172-178.
- Kashi SH, Wynne KS, Sadek SA, Lodge JP. An evaluation of vesical urodynamics before renal transplantation and its effect on renal allograft function and survival. *Transplantation.* 1994;57(10):1455-1457.
- Chen JL, Lee MC, Kuo HC. Reduction of cystometric bladder capacity and bladder compliance with time in patients with end-stage renal disease. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(4):209-213.
- Turunc T, Micozkadioglu H, Dirim A, et al. Evaluation of video-urodynamic studies before renal transplantation in chronic renal failure patients. *Int Urol Nephrol.* 2010;42(4):903-907.
- Lombel RM, Brakeman PR, Sack BS, Butani L. Urologic Considerations in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2022;29(3):308-317.
- Concodora CW, Reddy PP, VanderBrink BA. The Role of Video Urodynamics in the Management of the Valve Bladder. *Curr Urol Rep.* 2017;18(3):24.
- Penna FJ, Elder JS. CKD and bladder problems in children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(5):362-369.
- Ouyang L, Bolen J, Valdez R, et al. Characteristics and survival of patients with end stage renal disease and spina bifida in the United States renal data system. *J Urol.* 2015;193(2):558-564.
- Winters JC, Dmochowski RR, Goldman HB, et al. Urodynamic studies in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol.* 2012;188 (6 Suppl):2464-2472.
- Dorsher PT, McIntosh PM. Neurogenic bladder. *Adv Urol.* 2012;2012:816274.

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU

Cit. zkr: *Urol. praxi.* 2024;25(1):10

Krechlerová M., Rizika substituční terapie testosteronem

Urol. praxi. 2023;24(4):229-234

Chtěl bych poděkovat a reagovat na článek „Rizika substituční terapie testosteronem“, který byl uveřejněn ve čtvrtém čísle vašeho časopisu v roce 2023. Autorka velice krásně a skvěle popsala současné možnosti léčby testosteronem. Zvláště si cením toho, jakým způsobem jsou v něm prezentována rizika spojená s touto formou terapie. Rád bych ještě doplnil informaci o dalším riziku této léčby, a to sice o možnosti vzniku priapismu.

Priapismus související s podáním testosteronu je raritní záležitostí, nicméně jako komplikace léčby hypogonadismu jsou ojedinělé případy priapismu popsány (1–3). Pokud tedy tuto léčbu pacientům nasazujeme, měli bychom je i na tuto možnou komplikaci předem upozornit a vysvětlit jim, že pokud k priapismu dojde, musí se co nejdříve začít řešit.

MUDr. Marek Broul, Ph.D., MBA, FECSM
marek.broul@kzcr.eu

Sexuologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s.,
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.
Urologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s.,
Nemocnice Litoměřice, o. z.
Fakulta zdravotnických studií
Univerzity Jana Evangelisty Purkyně

LITERATURA

- Broul M, Laštůvková J, Čejnová V, et al. Priapismus při substituční terapii testosteronem centrálního hypogonadismu. *Ces Urol.* 2023;27(2):116-121.
- Ruch W, Jenny P. Priapism following testosterone administration for delayed male puberty. *The American Journal of Medicine.* 1989;86(2):256. ISSN 0002-9343.
- Zelissen PM, Stricker BH. Severe priapism as a complication of testosterone substitution therapy. *The American Journal of Medicine.* 1988;85(2):273-274. ISSN 0002-9343.

Nykturie

MUDr. Eva Burešová, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Nykturie je symptomem dolních močových cest, který pacienty nejvíce obtěžuje. Nejčastěji je způsobená noční polyurií, která se dá dobře diagnostikovat na základě analýzy mikčnického deníku. Po nedostatečném efektu režimových opatření je léčena desmopresinem. Tato terapie je bezpečná, ale u rizikových pacientů (starších 65 let) může způsobovat hyponatremii. Proto je nutné před zahájením léčby i v jejím průběhu monitorovat hladinu sodíku v krvi.

Klíčová slova: nykturie, noční frekventní močení, noční polyurie, globální polyurie, spánková apnoe, antidiuretický hormon, desmopresin, hyponatremie.

Nocturia

Nocturia is a lower urinary tract symptom that is found to be most annoying for patients. It is most often caused by nocturnal polyuria that can be well diagnosed based on an analysis of the patient's voiding diary. In case lifestyle measures fail to have a sufficient effect, it is treated with desmopressin. This treatment is safe, but in at-risk patients (older than 65 years) it can cause hyponatraemia. Therefore, it is necessary to monitor blood sodium levels both before treatment initiation and during its course.

Key words: nocturia, nocturnal frequency, nocturnal polyuria, global polyuria, sleep apnoea, antidiuretic hormone, desmopressin, hyponatraemia.

Úvod

Nykturie patří mezi nejvíce obtěžující symptom dolních močových cest (lower urinary tract symptoms, LUTS), který může negativně ovlivňovat nejen spánek, ale i zhoršovat celkovou kvalitu života pacientů. V populaci mylně přetrvává názor, že se jedná o přirozenou součást stárnutí, a tudíž se nedá ani léčit. Správná diagnostika s odhalením možné příčiny nykturie je základem úspěšné terapie.

Definice

Dle Mezinárodní společnosti pro kontinenci (International Continence Society, ICS) byla v roce 2002 nykturie definována jako stížnost, která jedince nutí v noci minimálně jednou vstát, aby se vymočil (1). V roce 2018 ICS změnila přístup k této problematice a **nykturie** je považována především za symptom, který může, ale nemusí být stížností. Nyní nykturii stanovuje počet, kolikrát

jedinec močí během hlavní spánkové periody, od doby usnutí až do vzbuzení (2). Důležité je, že postiženého vzbudí nucení na močení ze spánku, kterému musí vyhovět, a po kterém opět následuje spánek. Proto se od nykturie odlišuje **noční frekventní močení**, kdy postižený po ulehnutí ke spánku není schopen usnout, například z důvodu bolesti, dyskomfortu nebo jiné hypersenzitivity měchýře, která způsobuje přetrvávající potřebu močení v bdělém stavu během noci. Stejně tak se o nykturii nejedná, pokud pacienta nad ráno vzbudí nucení na močení, po kterém už nejde spát.

Epidemiologie a klinický význam nykturie

Nykturie patří mezi nejčastější urologické příznaky. Mnoho lidí trpících nykturií se lékaři se svým problémem vůbec nesvěří, protože si chybně myslí, že patří k přirozeným projevům

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

N/A

Cit. zkr: *Urol. praxi.* 2024;25(1):11-15
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.011>

Článek přijat redakcí: 14. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 2. 2024

MUDr. Eva Burešová, Ph.D.

eva.buresova@fnol.cz

stárnutí a nedá se léčit. Proto bývá nykturie často pacienti málo udávaná, tudíž dále nevyšetřená, a proto nemůže být ani adekvátně léčená. Nykturie postihuje obě pohlaví různého věku. Na základě hodnocení mezinárodní epidemiologické studie se vyskytuje u 69% mužů a 76% žen starších 40 let (3). Její výskyt v populaci vzrůstá s vyšším věkem, ale postihuje i mladší jedince. Například 4–18% 20 až 40letých žen uvedlo, že má 2 a více nykturií, ve srovnání s 28–62% žen starších 70 let. Podobná situace byla popsána u mužů s výskytem nykturie u 2–17% 20 až 30letých ve srovnání s 29–59% u 70 a 80letých (4).

Nykturie je pacienti vnímána jako nejvíce obtěžující LUTS (5, 6). Obecně dvě a více nykturií se považuje za klinicky významný symptom, ale ve vnímání závažnosti nočního močení mohou být individuální rozdíly (7). Nicméně v souboru pacientů, kteří chodili močit nejméně 2× za noc, to považovalo za velmi obtěžující 66,9% žen a 62,2% mužů (8). Noční močení ovlivňuje kvalitu spánku, zvyšuje riziko pádů v noci, má dopad na kvalitu života, snižuje produktivitu přes den a často ruší ze spánku i partnera. Ukázalo se, že přes 40% jedinců s nykturií uvádí potíže s usnutím po vymočení. Přibližně čtvrtina pádů seniorů se stává v noci a z toho jedna čtvrtina je přímo způsobená nykturií (9, 10).

Regulace tvorby moči

Tvorba moči je v ledvinách ovlivňována především antidiuretickým hormonem (ADH) a atrialním natriuretickým peptidem (ANP).

ADH je produkován v hypotalamu a je vylučován epifýzou při sníženém krevním tlaku anebo zvýšené osmolaritě séra (hypernatremii). Tvorba ADH se fyziologicky zvyšuje během spánku jako součást normálního cirkadiálního rytmu. Tato normální produkce se s vyšším věkem snižuje (11). ADH reguluje objem krve, krevní tlak, osmolaritu a sekreci adrenokortikotropního hormonu. Hraje klíčovou úlohu v regulaci produkce moči tím, že v nefronech zvyšuje zpětné vstřebávání vody, a tím i koncentraci moči v noci. Váže se na specifické V receptory (V1 – vaskulární, V2 – renální a V3 – epifýzární). Na antidiuretickém účinku se podílí V2 receptory – vazbou ADH na V2 receptory ve sběrných kanálcích glomerulů dojde k aktivaci akvaporinů (kanálů pro vodu), které umožní osmotickou

resorpci vody z moči, a tím se zvýší její koncentrace a sníží objem.

ANP je diuretický hormon, který tvoří svaluovina srdečních síní. Zvyšuje sekreci natria do moči, se kterým přestupuje do moči i voda. Receptory v síních reagují na zvýšený objem tekutin a napínáním stěny síní vyšší sekrecí ANP, jako se tomu děje u kongestivního srdečního selhávání nebo nekontrolované hypertenze (12). Rolí ANP je snížit krevní tlak a celkový objem krve zvýšenou exkrecí natria a s ním i vody do moči. Tento mechanismus se vyskytuje i u syndromu spánkové apnoe (13).

Příčiny vzniku nykturie

Etiologie nykturie je multifaktoriální a nezahrnuje jen urologické příčiny. Nejčastěji se jedná o noční polyurii, celkovou polyurii, sníženou kapacitu měchýře a poruchy spánku. Přehled je uveden v tabulce 1. Hormonální změny mohou vést k noční polyurii a globální polyurii. Noční močení, které se objeví během těhotenství, nevyžaduje žádnou terapii, protože spontánně odezní do tří měsíců po porodu (10).

Nejčastější příčinou je uváděna až v 88% **noční polyurie (NP)** (10). Podle ICS je definována jako produkce 20–33% z celkové produkce moči u dospělých (20% u jedinců pod 35 let, 33% nad 65 let věku) (14). Bývá způsobena nedostatkem ADH v ledvinách, změněným cirkadiálním rytmem jeho sekrece, případně mutací V2 receptoru, renální rezistencí k ADH anebo exogenními faktory, jako jsou léky nebo elektrolytové abnormality. K noční polyurii mohou vést stavy, kdy dochází k retenci tekutin ve tkáních, příkladem jsou otoky dolních končetin při srdečním selhávání, žilní insuficienci a nefrotickém syndromu. Jejich elevovaná poloha ve spánku zvyšuje žilní návrat krve do srdce, a tím se zvyšuje produkce moči během spánku. Parkinsonova choroba může způsobit NP přes snížený tonus

sympatiky, který vede k natriem ovlivněné vyšší diuréze (9, 10).

Globální polyurie je definována jako trvalá nadprodukce moči během dne a je stanovena jako diuréza nad 40 ml/kg za 24 hodin. Příčinami může být polydipsie (iatrogenní, psychogenní), hyperkalcemie, vliv léků, primární polydipsie, diabetes mellitus anebo insipidus. Centrální typ je způsoben nízkými hladinami antidiuretického hormonu a periferní je podmíněn nedostatečným efektem tohoto hormonu na renální tkáň při selhávání ledvin.

Snížená kapacita měchýře se projeví častým nucením na močení přes den a nykturií. Tyto potíže se mohou zhoršovat po požití alkoholu nebo kofeinu, po diureticích, při infekcích močových cest, u pacientů s neurogenním měchýřem, po operacích sníženou celkovou kapacitou měchýře a po ozařování.

Poruchy spánku jako **syndrom spánkové apnoe** způsobují nykturii. Apnoe navozuje hypoxii tkání a vede k vazokonstrikci pulmonální arterie, tím narůstá tlak v pravé síni srdeční a zvyšuje se produkce ANP, což vede k nadprodukcí moči ve spánku a noční polyurii. Tento stav bývá častou příčinou nykturie zejména u mužů mladších 50 let. Noční močení s chrápáním se považuje za silný prediktivní faktor výskytu syndromu spánkové apnoe (15). Tito pacienti by se proto měli podrobit vyšetření ve spánkové laboratoři.

Diagnostika

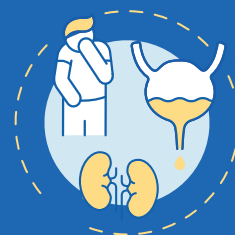
Vyšetření nykturie zahrnuje zjištění anamnézy, kdy pátráme po mikčních příznacích, nadměrném příjmu tekutin, poruchách spánku, kardiovaskulárních a endokrinních komorbiditách (diabetes mellitus a insipidus) a onemocnění ledvin. Dále v chronické medicíně je třeba zjistit léky, které mohou ovlivňovat produkci moči (diuretika a antidepressiva). Obezita u obou pohlaví zvyšuje riziko nykturie 2 až 3× (9).

Tab. 1. Přehled stavů vedoucích k nykturii

Příčina nykturie	
Noční polyurie	Noční diuréza (včetně první ranní porce moči) vyšší než 20–33% celkové 24hodinové diurézy
Globální polyurie	Nadprodukce moči během dne Diuréza nad 40 ml/kg za 24 hodin
Snížená kapacita měchýře	Menší funkční kapacita měchýře Frekventní močení přes den a nykturie
Poruchy spánku	Apnoe vede k hypoxii tkání, vazokonstrikci pulmonální arterie, nárůstu tlaku v pravé síni, vyšší produkci ANP



Probud'te se s úsměvem



NOČNÍ POMOČOVÁNÍ U DĚTÍ



NYKTURIE



DIABETES INSIPIDUS¹

Zkrácená informace o přípravku Dursea

Léčivá látka: 60mcg, 120 mcg nebo 240 mcg desmopressin-acetátu v jedné sublingvální tabletě. **Indikace:** Léčba centrálního diabetu insipidu. Léčba primární noční enurézy u dětí (od 5 let) s normální schopností koncentrovat moč. Symptomatická léčba nykturie u dospělých (do 65 let) spojené s noční polyurií, tj. noční tvorbou moči překračující funkční kapacitu močového měchýře. **Dávkování:** doporučuje se: zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou, tu zvyšovat postupně a opatrně (bez překročení max. doporučené dávky), dodržovat restriktii příjmu tekutin, zajistit, aby u pediatrických pacientů bylo podávání přípravku pod dohledem dospělé osoby. Jestliže se nedosáhne léčebného účinku v průběhu 4 týdnů při odpovídající titraci dávky v týdenních intervalech, léčba má být ukončena. Centrální diabetes insipidus: počáteční dávka: 60mcg 3xdenně. Udržovací dávka 60-120mcg 3xdenně. Primární noční enuréza: počáteční dávka: 120mcg před spaním, lze zdvojnásobit. Je třeba dodržovat restriktii příjmu tekutin. Tento léčivý přípravek je určen k léčbě až po dobu 3 měsíců. Nutnost pokračování v léčbě se má znovu posoudit na základě období minimálně jednoho týdne, kdy nebude přípravek podáván. Nykturie u dospělých: počáteční dávka: 60mcg před spaním, lze zvýšit na 120 mcg a pak na 240mcg v týdenních intervalech. Je třeba dodržovat restriktii příjmu tekutin. Tento léčivý přípravek se podá pod jazyk, kde se volně rozpustí bez zapití vodou. Při léčbě primární noční enurézy a nykturie má být příjem tekutin snížen na minimum 1 hodinu před podáním večerní dávky a minimálně 8 hodin po jejím podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Habituální nebo psychogenní polydipsie (v jejímž důsledku dochází k tvorbě moči vyšší než 40 ml/kg/24 hodin). Známa nebo suspektní srdeční insuficience a další stavy vyžadující léčbu diuretiky. Středně těžká až těžká renální insuficience (clearance kreatininu nižší než 50 ml/min). Známa hyponatremie. Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Pacienti mladší než 5 let, pokud je léčivý přípravek používán k léčbě primární noční enurézy. Pacienti starší než 65 let, pokud je léčivý přípravek používán k léčbě primární noční enurézy nebo nykturie. Pacienti neschopní dodržovat restriktii příjmu tekutin. **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby desmopressinem u indikací izolované noční enurézy u dětí a nykturie u dospělých se má vyloučit organická vezikosfinkterová anomálie. Desmopressin má být podáván s opatrností a jeho dávkování má být v případě potřeby sníženo u starších pacientů a pacientů s kardiovaskulárními poruchami (koronární insuficience, arteriální 4 hypertenze), s rizikem intrakraniální hypertenze, u pacientů trpících astmatem, cystickou fibrózou, epilepsií, migrénou nebo stavy charakterizovanými poruchami rovnováhy tekutin a/nebo elektrolytů. Při vysokých dávkách může desmopressin způsobit mírné zvýšení krevního tlaku, které vymizí se snížením dávky. V případě kortikotropní insuficience nebo insuficience štítné žlázy je nutné tyto stavy upravit před zahájením léčby desmopressinem a po celou dobu jejího trvání, aby se zabránilo intoxikaci vodou. Monitorování léčby: Ve dnech následujících po zahájení léčby nebo po zvýšení dávky se doporučuje monitorovat tělesnou hmotnost pacienta. Rychlý a výrazný nárůst tělesné hmotnosti může být známkou nadměrné retence tekutin. Bez současného snížení příjmu tekutin může léčba vést k retenci vody a/nebo hyponatremii (bolest hlavy, nauzea/zvracení, rychlý nárůst tělesné hmotnosti a v těžkých případech křeče a kóma). Zvýšené riziko hyponatremie je u starších pacientů a u pacientů s nízkou hladinou sodíku v plazmě a u pacientů s vysokým objemem diurnální moči (nad 2,8 až 3 litry). V indikacích izolované noční enurézy u dětí a nykturie u dospělých musí být léčba desmopressinem přerušena během interkurentních stavů charakterizovaných nerovnováhou vody a/nebo elektrolytů, jako jsou: infekční epizoda, horečka, gastroenteritida. Přípravek Dursea obsahuje laktózu. **Interakce:** Látky, o nichž je známo, že stimuluji vylučování ADH, například tricyklická antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), chlorpromazin a karbamazepin, stejně tak jako antidiabetika skupiny derivátů sulfonylurey např. chlorpropamid nebo NSAID mohou vyvolávat doplňkový antidiuretický účinek vedoucí ke zvýšení nebezpečí retence vody. Souběžná léčba loperamidem může mít za následek trojnásobné zvýšení koncentrace desmopressinu v séru, což může vést ke zvýšenému nebezpečí retence vody a/nebo hyponatremie. Souběžná léčba dimetikonem může vést ke snížení absorpcí desmopressinu. **Těhotenství a kojení:** Desmopressin má být těhotným ženám podáván s opatrností. Desmopressin přechází do mateřského mléka, ale jeho množství které může přejít na dítě je značně nízké. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** žádný nebo má zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** hyponatremie, bolest hlavy, závrat, hypertenze, nauzea, bolest břicha, průjem, zácpa, zvracení, diskomfort močového měchýře a močové trubice, periferní edém, únava. **Velikost balení:** 30 tablet **Podmínky uchování:** chraňte před vlhkostí. **Registrační číslo:** Dursea 60 mcg: 56/096/22-C Dursea 120 mcg: 56/097/22-C Dursea 240 mcg: 56/098/22-C **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika **Datum posledního revize textu:** 25.7.2023 **Výdej:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference: 1. SPC přípravku Dursea, datum revize textu 25. 7. 2023

Určeno pro odbornou veřejnost.

Zentiva, k.s., marketingové oddělení

U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

V managementu nykturie je nepostradatelná **analýza mikčního deníku (MD)**. Dle doporučení Evropské urologické společnosti si pacient tři dny po sobě (celkem 72 hodin) měří a zapisuje jednotlivé porce moči a zaznamenává i příjem tekutin. V klinické praxi se běžně používá MD vyplněný jen po dobu dvou dní jdoucích po sobě. Ke zhodnocení nykturie je ale nutné třetí den ráno zapsat první ranní porci moči. Dle MD se dá odhalit příčina nykturie. Z hodnocených parametrů nás zajímá bilance tekutin, celková diuréza, počet močení za 24 hodin, velikost největší porce moči přes den a v noci, počet nykturií. **Noční diuréza** je celkový objem moči vymočený během noci, který zahrnuje i první ranní porci moči, protože se vytvořila přes noc (16). Nicméně měření porcí v noci je problematické. Bylo zjištěno, že jen 37% nykturií je opravdu pacienty zaznamenáno (10). Proto je nutné pacienty před vyplněním MD důkladně informovat o nutnosti správného provedení a po jeho vyplnění s nimi tato data zkontrolovat. Tento proces má pro pacienta i edukační charakter, protože mu umožní si uvědomit správné načasování příjmu tekutin (nevhodný excesivní příjem 4–5 hodin před spaním). U seniorů obecně hrozí riziko dehydratace, proto je u nich v tomto případě potřeba příjem tekutin přesunout na dopoledne a odpoledne.

Další součástí diagnostiky je urologické fyzikální vyšetření, sonografie ledvin a změření postmikčního rezidua. Další vyšetření, jako jsou uroflowmetrie, cystoskopie, případně cystometrie, jsou indikována při dalších LUTS. Z laboratorních vyšetření je nutno provést analýzu močového sedimentu, kultivační vyšetření moči, glykemii, iontogram, azotemii a osmolaritu moči.

Terapie

Nykturie by měla být léčena jen v případě, že pacienta obtěžuje. Správná diagnostika s odhalením možné příčiny nykturie je základem i úspěšné terapie. **K režimovým opatřením** patří omezení příjmu tekutin 4–5 hodin před spaním, elevace dolních končetin odpoledne/večer, při dlouhém stání přes den používat kompresní punčochy, dodržovat **správnou spánkovou hygienu**: spánková rutina, chodit spát ve stejný čas, odpolední spánek nejpozději do 15 hod., používat postel

jen na spaní a sexuální aktivity, omezit používání elektroniky a sledování televize z lůžka, protože signály z těchto zařízení posílají do mozku aktivní impulzy. Také je vhodné vyhnout se kouření cigaret před spaním. Hůře mobilním seniorům ulehčit nykturii volnou cestu na toaletu, případně používáním močových lahví.

Farmakoterapie je zaměřena na vyvolávající příčinu. Nejčastěji se jedná o **noční polyurii**, proto je lékem volby **desmopresin**. Jedná se o syntetický analog ADH, který ale účinkuje jen na V2 receptory, bez rizika vazopresorické aktivity. Na rozdíl od ADH má delší biologický poločas (8 hodin). Účinek desmopresinu nastupuje do 7 dnů, snižuje nykturii průměrně o 50% a dlouhodobý efekt při pravidelné medikaci přetrvává (17). K vedlejším nežádoucím účinkům patří sucho v ústech, bolesti hlavy, nauzea. Nejobávanejší je hyponatremie, která se nejčastěji objevuje během prvních týdnů léčby. Závažný pokles hladiny sodíku může být nebezpečný a neléčený vede k rozvratu vnitřního prostředí, poruchám vědomí a kómatu. Varovné příznaky klinicky významné hyponatremie jsou shrnuty v tabulce 2. Tento stav byl popsán přibližně u 1–5% pacientů užívajících vysoké dávky desmopresinu (18). Ženy bývají k této terapii senzitivnější, proto jim ve srovnání s muži stačí dávky nižší. Předpokládá se, že důvodem je umístění genu pro V2 receptor na chromozomu X. Z hlediska iontových poměrů, dochází po užití desmopresinu ke zvýšení sekrece kalciových iontů do moči a poklesu sekrece iontů draslíku do moči. Sekrece iontů natria do moči není ovlivněna, ale vzhledem k retenci molekul vody dochází k relativní diluční hyponatremii a k poklesu osmolarity krevního séra. K tomuto stavu dospěje až 75% pacientů nad 65 let věku s hraniční natremií a u kardiaků je riziko 10x vyšší (9, 10). Obecně rizikovou skupinu představují jedinci starší 65 let, s nízkou tělesnou hmotností, vyšší diurézou, hraniční natremií a nižší glomerulární filtrací, kongestivním srdečním selháním, periferními otoky, renálním selháním a s konkomitantní medikací s rizikem retence tekutin (glukokortikoidy, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, tricyklická antidepresiva, nesteroidní antiflogistika, opioidní analgetika a operamid) (9, 10, 18). Přehled kontraindikací je shrnutý v tabulce 3.

Tab. 2. Přehled varovných příznaků hyponatremie

Klinické příznaky hyponatremie
■ Bolesti hlavy
■ Nauzea, zvracení
■ Vertigo
■ Svalové křeče
■ Zmatenost, letargie

Tab. 3. Přehled kontraindikací terapie desmopresinem

Kontraindikace desmopresinu
■ Polydipsie
■ Kardiální dekompenzace
■ Stav vyžadující léčbu diuretiky
■ Renální insuficience (clearance kreatininu pod 50 ml/min)
■ Febrilní stav
■ Hyponatremie (norma 135 mmol/l)

Desmopresin je možné užívat ve třech lékových formách: tablety, nosní sprej a sublinguální tablety. Protože se z GIT absorbuje jen 5% látky, jsou dávky u tablet mnohem vyšší. **Nosní sprej** pro dospělé obsahuje modifikovaný desmopresin acetát, který se lépe absorbuje ze sliznic. Doporučená dávka je 0,75 µg a 1,5 µg před spaním. Dle klinických studií u dospělých jedinců došlo k minimálně 50% redukci nykturií u 48,5 a 37,9% pacientů užívajících 1,5 µg a 0,75 µg desmopresinu, resp. 30% placebo (19). Výskyt hyponatremie byl 1,2 a 0,9% u skupiny léčené aktivní látkou. Z dalších vedlejších nežádoucích účinků byly popsány nosní dyskomfort či kongesce, nazofaryngitida, epistaxe, bronchitida. Tento preparát není v Evropě dostupný (20). U běžných tablet je nutné použít vysoké množství desmopresinu s doporučenou dávkou 0,1 až 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta. Kvůli jeho malé absorpci z GIT jsou preferované **tablety k orálnímu užití**, které se rozpouští a rychle vstřebávají z dutiny ústí. Dle doporučení Evropské urologické společnosti je u dvou a více nykturií, které obtěžují pacienta, indikována terapie desmopresinem v dávce 25 µg u žen a 50 µg u mužů (20). Nicméně v ČR je doporučena denní dávka 60 µg desmopresinu jako sublinguální tablety užití před spaním. Při terapii je nutné redukovat příjem tekutin (maximálně do 200 ml) 1 hodinu před a 8 hodin po užití léku. Není-li tato dávka po dvou týdnech dostatečně účinná, lze ji zvýšit na 120 µg, maximální jednorázová dávka je 240 µg. Obecně by se měly používat nejnižší možné dávky, zejména u rizikových skupin náchylnějších

k hyponatremii. Před zahájením terapie, po třech dnech a při každém navýšení dávky by se měla monitorovat hladina sodíku v krvi. Důvodem k přerušení terapie je hyponatremie pod 125 nmol/l, resp. pod 130 nmol/l pokud je symptomatická (20).

Snížení funkční kapacity měchýře nejčastěji vzniká v souvislosti se syndromem hyperaktivního měchýře (overactive bladder syndrome, OAB syndrom), respektive u mužů s hyperplazií prostaty (BHP). V případě **OAB syndromu** jsou léky volby antimuskarinika a beta-3-mimetika, které zvyšují kapacitu močového měchýře, a tím redukuje urgence a frekventní močení. V klinických studiích byl popsán vliv na nykturii srovnatelný s placebem (21). Při selhání farmakoterapie OAB syndromu je další volbou intravezikální aplikace botulinumtoxinu A, nicméně stejně jako u farmakoterapie je účinek na nykturii prokazatelný jen u pacientů bez noční polyurie. **Muži s BHP** jsou léčeni alfablokátory, případně inhibitory 5-alfa reduktázy. Při srovnání účinnosti alfabolytik s placebem došlo k relativní redukci nykturie u aktivní léčby, nicméně čas do prvního nočního močení se nezměnil (21). Studie prokázala, že u mužů léčených 5-alfa reduktázou po roce užívání došlo k signifikantnímu zlepšení nykturie proti pacientům

bez terapie (22). Chirurgická léčba BHP má příznivý vliv na většinu LUTS, ale nykturie představuje symptom, který přetrvává i dlouho po výkonu, což poukazuje na fakt, že BHP nepředstavuje významný faktor pro vznik nykturie (23, 24).

Poruchy spánku u pacientů se syndromem spánkové apnoe je metodou volby používání systému s nočním trvalým přetlakovým dýcháním (continuous positive airways pressure, CPAP), dle klinické studie došlo k redukci počtu nykturií z 2,6 na 0,7 mikcí (9, 10).

U globální polyurie je nutno rozlišit, zda je způsobena osmotickou diurézou při diabetu mellitus, anebo ji způsobuje diabetes insipidus. V tomto případě je nutné určit, o jaký typ diabetes insipidus se jedná. Léčba polyurie, která je symptomem nějakého jiného onemocnění, patří do rukou odborníka, který musí řešit primární onemocnění.

Další možností je topické užití estrogenů u žen v menopauze, které prokázalo signifikantní zlepšení nykturie (9, 10). Nesteroidní antiflogistika snižují glomerulární filtraci, proto mohou mít vliv na nykturii, nicméně dostupná data jednoznačně neprokázala benefit této terapie (25). U rehabilitace svalů dna pánevního byly publikované sporné výsledky v redukci nykturie, nicméně je jednoznačně doporučena u žen s dalšími příznaky LUTS (20).

U pacientů, kteří užívají diuretika, je vhodné tuto léčbu správně načasovat. Po požití **kličkových diuretik** dojde k redukci tekutin v extracelulárním prostoru. Po odeznění jejich účinku po 6–8 hodinách může opět dojít k retenci tekutin v původních tkáních. Za dalších 8 hodin jsou tyto prostory naplněny a nadbytek tekutin je vyloučen ledvinami do moči, což může vést k nykturii. Proto je optimální čas podání furosemidu 6–8 hodin před spaním, nebo jej podat ve dvou denních dávkách ráno a odpoledne (9, 10, 26). Z literatury je dostupná pouze jedna klinická studie, kdy muži nad 50 let používali 40 mg furosemidu 6 hodin před spaním, což vedlo k redukci nykturií o 0,5 v porovnání s placebem. Noční produkce moči klesla u 18% (27).

Závěr

Nykturie je nejvíce obtěžujícím urologickým symptomem. Nejčastěji bývá způsobena noční polyurií. Lékem volby u jedinců mladších 65 let je desmopresin. Většina pacientů tuto terapii dobře toleruje. U těch starších je vyšší riziko vzniku hyponatremie, proto je vždy nutné s nimi probrat možná rizika a přínos léčby. Každý pacient by měl být dobře informován o příznacích hyponatremie. U rizikové skupiny jedinců je nutno pravidelně kontrolovat hladinu natria.

LITERATURA

1. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al. Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):179-178.
2. Hashim, H, Blaker MH, Drake J, et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn.* 2019;38:499.
3. Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int.* 2009;103(Suppl 3):4-11.
4. Bosch JL, Weiss P. The prevalence and causes of nocturia. *J Urol.* 2010;184:440.
5. Van Kerrebroeck P, Hashim H, Holm-Larsen T, et al. Thinking beyond the bladder: anti-diuretic treatment of nocturia. *Int J Clin Pract.* 2010;64:807-816.
6. Bliwise DL, Foley DJ, Vitiello MV, et al. Nocturia and disturbed sleep in the elderly. *Sleep Med.* 2009;10:540-548.
7. Tikkinen KA, Johnson TM 2nd, Tammela TL, et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. *Eur Urol.* 2010;57:488-496.
8. Schatzl G, Temml Ch, Schmidbauer J, et al. Cross-sectional study of nocturia in both sexes: analysis of a voluntary health screening project. *Urology.* 2000;56:71-75.
9. Akhavi-zadegan H, Locke JA, Stothers L, et al. A comprehensive review of adult enuresis. *Can Urol Assoc J.* 2019;13(8):282-287.
10. Nguyen LN, Randhawa H, Nadeau G, et al. Canadian Urological Association best practice report: Diagnosis and management of nocturia. *Can Urol Assoc J.* 2022;16(7):E336-E349.
11. Peyronnet B, Brucker BM, Michel MC. Lower Urinary Tract Symptoms: What's New in Medical Treatment? *Eur Urol Focus.* 2018;4(1):17-24.
12. Fujikawa K, Kasahara M, Matsui Y, et al. Human atrial natriuretic peptide is a useful criterion in treatment of nocturia. *Scand J Urol Nephrol.* 2001;35(4):310-313.
13. Kamperis K, Hagstroem S, Radvanska E, et al. Excess diuresis and natriuresis during acute sleep deprivation in healthy adults. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(2):F404-411.
14. Hashim H, Abrams P. Nocturia. Oxford Urology Library. Oxford University Library 2015. ISBN: 9780198719113.
15. Romero E, Krakow B, Haynes P, et al. Nocturia and snoring: predictive symptoms for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2010;14(4):337-343.
16. Weiss JP, Everaert K, et al. Management of Nocturia and Nocturnal Polyuria. *Urology.* 2019;133(5):24-33.
17. Lee HW, Choo MS, Lee JG, et al. Desmopressin is an effective treatment for mixed nocturia with nocturnal polyuria and decreased nocturnal bladder capacity. *J Korean Med Sci.* 2010;25(12):1792-1797.
18. Kaminetsky J, Fein S, Dmochowski R, et al. Efficacy and Safety of SER120 Nasal Spray in Patients with Nocturia: Pooled Analysis of 2 Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Trials. *J Urol.* 2018;200(3):604-611.
19. Cohn, JA, Kowalik GC, Reynolds WS, et al. Desmopressin acetate nasal spray for adults with nocturia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10:1281.
20. GuidelinesEAU. Available from: <https://uroweb.org/guidelines>, 2023.
21. Smith AL, Wein AJ. Outcomes of pharmacological management of nocturia with non-antidiuretic agents: does statistically significant equal clinically significant? *BJU Int.* 2011;107:1550-1554.
22. Oelke M, Roehrborn CG, D'Ancona C, et al. Nocturia improvement in the combination of Avodart(®) and tamsulosin (CombAT) study. *World J Urol.* 2014;32(5):1133-1140.
23. Tehranchi A, Rezaei Y, Shojaaee R. Tolterodine to relieve urinary symptoms following transurethral resection of the prostate: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Korean J Urol.* 2014;55(4):260-264.
24. Wada N, Numata A, Hou K, et al. Nocturia and sleep quality after transurethral resection of the prostate. *Int J Urol.* 2014; 21(1):81-85.
25. Sengottayan VK, Vasudeva P, Dalela D. A novel approach to management of nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol.* 2009;25(2):280-281.
26. Victor RG, Lynch K, Li N, et al. A Cluster-Randomized Trial of Blood-Pressure Reduction in Black Barbershops. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1291-1301.
27. Reynard JM, Cannon A, Yang Q, et al. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. *Br J Urol.* 1998;81:215.

Kombinovaná farmakoterapie symptomů dolních cest močových

MUDr. Marcela Fontana, Ph.D., FEBU

Urocentrum Praha

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Farmakoterapie představuje účinnou léčbu u většiny pacientů se symptomy dolních cest močových (LUTS). Úvodní monoterapie však nemusí vést k dostatečnému ovlivnění LUTS, a tím zlepšení kvality života. K dispozici máme přípravky z více lékových skupin, které lze k dosažení co nejlepšího léčebného efektu účinně kombinovat. Text nabízí přehled aktuální farmakoterapie LUTS se zaměřením na kombinovanou léčbu.

Klíčová slova: symptomy dolních cest močových, LUTS, farmakoterapie, kombinovaná léčba.

Combination pharmacotherapy of lower urinary tract symptoms

Pharmacotherapy represents an effective treatment for most patients with lower urinary tract symptoms (LUTS). However, initial monotherapy may not lead to sufficient impact on LUTS and thus improvement in quality of life. We have medications from different drug groups, which can be effectively combined to achieve the best possible treatment effect. This text offers an overview of current pharmacotherapy of LUTS with focus on combination therapy.

Key words: lower urinary tract symptoms, LUTS, pharmacotherapy, combination treatment.

Jako symptomy dolních cest močových (lower urinary tract symptoms, LUTS) označujeme souhrnný název pro obtíže spojené s plněním a vyprazdňováním močového měchýře. Prevalence LUTS je vysoká a narůstá s věkem. Vzhledem k demografickému vývoji populace lze do budoucna předpokládat nárůst nákladů na léčbu LUTS (1).

LUTS bývají u mužů tradičně spojovány se subvezikální obstrukcí (bladder outlet obstruction, BOO) nejčastěji benigním zvětšením prostaty (benign prostatic obstruction, BPO). Pojem benigní hyperplazie prostaty (benign prostatic hyperplasia, BPH) popisuje histologické změny žlázy – proliferaci žlázek přechodné a periuretrální zóny, bez korelátu s klinickými obtížemi. Diferenciální diagnostika vzniku LUTS je široká, mnohdy s prostatou nesouvisí a jejich vznik je podmíněn řadou dalších příčin – např. dysfunkcí močového měchýře, jinými funkční-

mi či anatomickými abnormitami urogenitálního traktu. LUTS ovlivňuje medikace (např. užívání diuretik) či souběžná interní onemocnění (např. podíl interních komorbidit na nočním močení). Léčba a diagnostika LUTS patří do rukou specialisty, urologa.

Současná medicína disponuje širokou škálou léčebných možností ovlivnění LUTS – od pozorného sledování, přes farmakologickou až po chirurgickou léčbu. U řady mužů nejsou příznaky natolik závažné, aby vyžadovaly léčbu. V případě obtěžujících symptomů, které nejsou zvládnutelné režimovými opatřeními, je indikována farmakoterapie, ve které se uplatňují přípravky z více lékových skupin (Tab. 1) (1, 2). Léčba je typicky dlouhodobá.

Alfa-1 blokátory

Lékem první volby jsou u většiny mužů alfa-1 blokátory. Výhodou je jejich rychlý

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: **Urol. praxi.** 2024;25(1):16-21
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.012>
Článek přijat redakcí: 6. 1. 2024
Článek přijat k tisku: 10. 1. 2024

MUDr. Marcela Fontana, Ph.D., FEBU
marcela.fontana@fnmotol.cz

Tab. 1. Přehled farmakoterapie symptomů dolních cest močových (LUTS); upraveno dle EAU guidelines (1) a SmPC jednotlivých přípravků (2)

Zástupci	Mechanismus účinku	Nežádoucí účinky	Klinické poznámky
Alfa-1 blokátory			
Doxazosin Alfuzosin Terazosin Tamsulosin Silodosin	Relaxace hladké svaloviny prostaty, uretry a hrdla měchýře blokadou α -1 adrenergických receptorů	Hypotenze ■ hl. ortostatická při zahájení léčby (hl. neselektivní přípravky – doxazosin, terazosin) Tachykardie Poruchy ejakulace ■ pokles množství až úplná absence ejakulace (hl. uroselektivní přípravky – tamsulosin, silodosin) Peroperační syndrom vlající duhovky ■ popsáno u tamsulosinu, platí pro všechny zástupce	Velimí rychlý nástup účinku (dny až týdny) Neovlivňují další progresi onemocnění Alfuzosin vhodný při přání zachování ejakulace Vhodné užívat navečer ke snížení rizika hypotenze
Inhibitory 5-alfa-reduktázy			
Dutasterid Finasterid	Inhibice přeměny testosteronu na dihydrotestosteron, snížením proteosyntézy a indukci apoptózy dochází ke zmenšení objemu žlázy	Snížení libida Poruchy erekce a ejakulace Gynekomastie	Nástup účinku za 6–12 měsíců Zpomalení progresu onemocnění Finasterid snižuje hypervaskularizaci prostaty Pokles PSA až o 50 % Nevhodné u dárců krve a mužů plánujících s partnerkou graviditu
Anticholinergika			
1. Generace: Oxybutinin Trospium Propiverin 2. Generace: Tolterodin Fesoterodin Solifenacin Darifenacin	Snížení kontraktility detruzoru blokadou M2 a M3 muskarinových receptorů	Sucho v ústech Suché oči Nauzea Obstipace	Pomalý nástup účinku (týdny až měsíce) Riziko zhoršení evakuace měchýře Riziko zhoršení kognitivních funkcí ■ bezpečnější přípravky – trospium, tolterodin, darifenacin KI – glaukom s uzavřeným úhlem, myastenia gravis Léčbu nutné zahájit přípravkem 1. generace
Beta-3-mimetika			
Mirabegron	Přímá relaxace hladké svaloviny detruzoru stimulací beta-3 adrenergických receptorů, snížení kontrakcí detruzoru v průběhu plnicí fáze, bez ovlivnění kontraktility při mikci	Tachykardie Bolesti hlavy Hypertenze	Pomalý nástup účinku (týdny až měsíce) KI – nekorigovaná hypertenze Není variantou první volby
Inhibitory fosfodiesterázy typu 5			
Tadalafil	Snížení tonu hladké svaloviny močového měchýře, prostaty a uretry vlivem zvýšení cGMP; zlepšení prokrvení pánevní oblasti	Flush Bolesti hlavy Nauzea Bolesti zad a svalů	Bez negativního vlivu na ejakulaci Současné zlepšení erekce Bez úhrady z veřejného zdravotního pojištění

nástup účinku, ke zlepšení mikčních i urgentních symptomů dochází již v řádu několika dní (3). Alfa-1 blokátory zlepšují skóre IPSS (International Prostatic Symptom Score) o 30–40 % a Q_{max} o 20–25 %. Účinnější jsou u mužů s menší prostatou (< 40 ml). Tyto léky nemají vliv na další průběh onemocnění (1).

Inhibitory 5-alfa-reduktázy

U mužů se středně těžkými až těžkými LUTS a velikostí prostaty > 40 ml je výhodná léčba inhibitory 5-alfa-reduktázy (5ARI). Efekt léčby nastupuje nejdříve za 6 měsíců. Při dlouhodobém užívání (2–4 roky) dochází k redukci objemu žlázy, zlepšení IPSS skóre o 15–30 % a Q_{max} o 1,5–2 ml/s (4, 5). U prostaty < 40 ml nebyla prokázána vyšší účinnost finasteridu

oproti placebo, ovšem příznivý efekt dutasteridu byl zjištěn i u menších žláz (30–40 ml). Léčba 5ARI účinně zpomaluje progresi onemocnění – snižuje riziko akutní retence moči a nutnost operační léčby (1).

Kombinovaná léčba

Alfa-1 blokátor a inhibitor 5-alfa-reduktázy

Tato kombinace účinně spojuje výhody obou lékových skupin – rychlou úlevu od obtíží (alfa-1 blokátory) a snížení rizika progresu onemocnění (5ARI).

Dlouhodobé výsledky (4 roky) studií MTOPS a CombAT ukazují, že kombinovaná léčba je účinnější oproti monoterapii ve zlep-

šení LUTS a Q_{max} . Je rovněž superiorní oproti monoterapii alfa-1 blokátorem ve snížení rizika akutní retence moči i nutnosti chirurgického výkonu (4, 6). Studie MTOPS prokázala u dlouhodobé kombinované léčby finasterid + doxazosin snížení rizika progresu onemocnění až o 66 % v porovnání s placebem a finasteridem/doxazosinem v monoterapii. Finasterid (v kombinaci či monoterapii) oproti doxazosinu účinně snižoval riziko akutní retence moči či nutnost operace (6). Výsledky studie CombAT ukazují na snížení rizika retence moči až o 68 % a nutnosti operačního zákroku o 71 % u kombinované terapie dutasteridem + tamsulosinem v porovnání s tamsulosinem v monoterapii (4, 5). Rovněž studie CONDUCT (tamsulosin + dutasterid vs.

placebo/tamsulosin) prokázala zlepšení LUTS při podání kombinované léčby a shodně i snížení rizika progresse onemocnění (7).

Léčba ovšem bývá spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Typické nežádoucí účinky obou lékových skupin se sdružují. Ve srovnání s jednotlivou monoterapií bývají poruchy ejakulace u kombinované léčby až 3× častější (8).

Hodnocen byl i vliv ukončení podávání alfa-1 blokátoru po minimálně 6měsíčním podávání v kombinaci s 5ARI. Barkin et al. došli k závěru, že ukončení podávání tamsulosinu po 6 měsících kombinované léčby s dutasteridem nebylo u téměř tří čtvrtin sledovaných mužů spojeno se zhoršením LUTS (9). Novější studie rovněž dokládá, že ukončení léčby tamsulosinem po devíti měsících kombinované léčby (tamsulosin + finasterid) nevedlo ke zhoršení LUTS (10).

Praktické poznámky. Kombinovaná léčba je vhodná především u mužů se středně těžkými až těžkými LUTS na podkladě BPO s rizikem progresse onemocnění (např. prostata > 40 ml, vyšší postmikční reziduum, pokročilý věk, vyšší hodnota PSA a další). Tato léčba je účinnější oproti monoterapii ve zlepšení LUTS a parametrů uroflowmetrie (zejména Q_{max}) a prevenci progresse onemocnění. Nevýhodou je vyšší výskyt nežádoucích účinků. Léčba je vždy dlouhodobá. U mužů se středně těžkými LUTS je na zvážení vysazení alfa-1 blokátoru po minimálně šesti měsících kombinované léčby (1).

Alfa-1 blokátor a anticholinergikum

Inhibicí kontrakce detruzoru anticholinergika účinně zmírňují urgentní symptomy, které často bývají pro nemocné nejvíce obtěžující (1, 11). Původně byla vyvinuta k ovlivnění urgentních příznaků (dráždivý močový měchýř, overactive bladder, OAB) u žen, ukázaly se účinné i u mužů, především u těch s malým objemem prostaty bez přítomnosti BOO. U starších mužů by anticholinergika v monoterapii měla být užívána obezřetně pro riziko zhoršení evakuace měchýře (1).

Léčba alfa-1 blokátorem a močovým spazmolytikem je vhodná u mužů, kteří udávají obtěžující jak mikční, tak urgentní příznaky. Efekt léčby alfa-1 blokátorem v kombinaci s anticholinergikem u mužů s BPO v kombinaci

s OAB hodnotila řada studií – a to jak v rámci iniciační kombinované léčby, tak při adjustaci léčby anticholinergikem u těch, u kterých při monoterapii alfa-1 blokátory přetrvávaly urgentní symptomy. Přidání anticholinergika do kombinace účinněji snižuje urgence, urgentní úniky, frekvenci močení a počet nykturií, zlepšuje IPSS skóre i kvalitu života v porovnání s monoterapií alfa-1 blokátorem (1, 12, 13). Vyšší profit kombinované léčby byl prokázán u mužů s delší dobou trvání urgentních příznaků a malým objemem prostatické žlázy (1).

Obávanou komplikací léčby anticholinergiky je zhoršení evakuace močového měchýře a nárůst postmikčního rezidua při BPO. Výsledky dostupných studií ukazují, že při užívání anticholinergika v kombinaci alfa-1 blokátorem je zvýšení rezidua nesignifikantní, riziko retence moči je malé a léčba není spojena se zhoršením Q_{max} (1, 13, 14). Rozsáhlá metaanalýza 16 studií hodnotící 3 548 mužů s BPO/LUTS potvrdila pozitivní efekt kombinované léčby na zmírnění urgentní symptomatologie, aniž by došlo k výraznému zhoršení mikčních parametrů (15). Většina studií však byla provedena u mužů s malým postmikčním reziduem a Evropská urologická společnost (EAU) ve svých doporučeních uvádí vhodnost častější kontroly rezidua (1). Při kombinované léčbě se setkáváme s typickými nežádoucími účinky obou lékových skupin, nejčastěji je uváděna suchost v ústech. Při kombinované léčbě je četnost poruch ejakulace vyšší v porovnání s monoterapií alfa-1 blokátory (1).

Praktické poznámky. Kombinovaná léčba je vhodná u mužů se středními až závažnými LUTS, je účinnější ve zmírnění urgentní symptomatologie (urgence, urgentní úniky, polakisurie, nykturie) v porovnání s alfa-1 blokátory v monoterapii. Pro kombinovanou léčbu lze použít jakékoli zástupce obou léčebných skupin. Fixní kombinace je dostupná s tamsulosinem 0,4 mg a solifenacinem 6 mg, kterou je možné předepsat u mužů s BPO a urgentními symptomy již v případě nedostatečného léčebného efektu alfa-1 blokátoru v monoterapii bez nutnosti předchozí léčby přípravkem z první generace anticholinergik. Anticholinergika ani v kombinaci s alfa-1 blokátory nejsou vhodná u pacientů s nedostatečnou evakuací močového měchýře (postmikční reziduum > 150 ml) (1).

Alfa-1 blokátor a beta-3 mimetikum

Mirabegron, vysoce selektivní agonista beta-3 adrenergických receptorů, je nejnovějším lékem s k ovlivnění symptomů OAB. Přímo relaxací hladké svaloviny močového měchýře uvolňuje detruzor v průběhu plnění, zvyšuje jímací kapacitu měchýře a prodlužuje interval mezi mikcemi. Na rozdíl od anticholinergik neovlivňuje kontraktilitu detruzoru při mikci a léčba není spojena s nárůstem postmikčního rezidua. Dlouhodobé studie o účinnosti a bezpečnosti u mužů nejsou k dispozici, ale dostupné výsledky ukazují, že se jedná o slibný lék (1). U mužů se častěji uplatňuje v kombinované léčbě.

Vliv přidání mirabegronu při přetrvávajících urgentních symptomech u nemocných léčených tamsulosinem byl předmětem studie MATCH. Navýšení léčby vedlo ke statisticky významnému snížení frekvence mikce, rovněž došlo ke zlepšení IPSS (16). Studie PLUS hodnotila vliv přidání mirabegronu ke stávající léčbě tamsulosinem u 676 mužů s BPO/OAB. Adjustace léčby byla spojena se snížením frekvence močení a urgencí. Efekt na zlepšení IPSS skóre rovněž nebyl statisticky významný (17). Komparativní studie hodnotící efekt přidání mirabegronu vs. fesoterodinu ke stávající léčbě silodosinem prokázala superioritu fesoterodinu na zlepšení urgentní symptomatologie (18). Další komparativní studie mirabegron vs. solifenacin ukázala srovnatelnou účinnost obou přípravků při lepší snášenlivosti mirabegronu (19).

Tolerabilita mirabegronu je obecně dobrá, zmíněné studie uvádí nežádoucí účinky pro mirabegron typické (tachykardie, bolesti hlavy, nazální kongesce) (2). Zhoršení Q_{max} ani nárůst postmikčního rezidua nebyl pozorován (1).

Praktické poznámky: Mirabegron představuje nejnovější alternativu k ovlivnění symptomů OAB. K dispozici jsou zatím pouze krátkodobé studie, které prokázaly snížení frekvence mikce a zlepšení urgencí. Mirabegron je vždy až možností další volby při nesnášenlivosti (nutnost přerušování léčby pro významné vedlejší účinky) nebo nedostatečné účinnosti (snížení urgentních nebo inkontinentních epizod o méně než 50% a počet mikcí o méně než 20%) anticholinergik v neretardovaných lékových formách.



- **Betmiga má prokázanou vysokou 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**

β_3 agonista k léčbě hyperaktivního močového měchýře⁴

*53,8 % stále užívalo mirabegron po 10-12 měsících

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, Hiromi 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.

Zkrácená informace o přípravku Betmiga (mirabegronum): 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, dřít. 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 výtoků z močového měchýře a pacienti užívající antimuskarika k léčbě OAB:* Během postmarketingového sledování pacientů, užívajících mirabegron, byla hlášena retence moči u pacientů s obstrukcí výtoků z močového měchýře (BOO) a u pacientů, kteří užívají antimuskarika, léčivé přípravky k léčbě OAB. V kontrolovaných klinických studiích 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 antimuskarika, 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 induktoři 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 induktořů. Při kombinaci přípravku se substráty citlivými k P-gp by měl být zvažován potenciál pro inhibici substrátů 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 nejmeně 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:* Následující text 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 $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); 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*, závrať*. *Poruchy oka:* vzácné: edém očních víček. *Srdceční poruchy:* časté: tachykardie; méně časté: palpitace, 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 papulózní, 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 přínosů 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; webová stránka: www.sukl.cz/nahlasis-nezadouci-ucinec. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. **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.com/cz

02/2024 | MAT-CZ-BET-2024-00005

Inhibitor fosfodiesterázy typu 5 ev. s alfa-1 blokátorem či inhibitorem 5-alfa-reduktázy

Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i) jsou pro svou bezpečnost, účinnost a dobrou tolerabilitu lékem prvním volby u poruch erekce. Inhibicí enzymu fosfodiesteráza typu 5 dochází ke zvýšení koncentrace cyklického guanosinmonofosfátu, který zprostředkovává relaxaci hladké svaloviny kavernózních těles a nástup erekce. Rovněž snižuje tonus hladké svaloviny močového měchýře, prostaty a uretry a zlepšuje prokrvení oblasti pánve. Tadalafil 5 mg je jako jediný zástupce této lékové skupiny schválen k dennímu užívání i v léčbě LUTS. Jeho pravidelné užívání vede ke zlepšení IPSS skóre, ovšem bez vlivu na Q_{max} (20). U sexuálně aktivních mužů je pravidelné podávání tadalafilu 5 mg spojeno se zlepšením LUTS i erektilní funkce. Zdá se, že z léčby profitují nejvíce mladší muži (1, 21). Dlouhodobá data jsou však omezena pouze na jednu studii s ročním sledováním (22).

Ve studiích byla hodnocena i kombinovaná léčba PDE5i a alfa-1 blokátorem, kde bylo prokázáno zlepšení skóre IPSS i IIEF (International Index of Erectile Function) a Q_{max} v porovnání s alfa-1 blokátorem v monoterapii (1, 23).

K dispozici je i studie zkoumající efekt kombinované léčby tadalafilem 5 mg s 5ARI, konkrétně finasteridem. U tohoto lékové spojení v časných fázích bylo zaznamenáno signifikantní zlepšení LUTS, ale i kvality života za současného zlepšení erektilní funkce (24).

Praktické poznámky. K léčbě LUTS je schválen pouze tadalafil 5 mg určený k dennímu podávání. Léčba je vhodná u mužů se středními až závažnými symptomy LUTS s/ bez erektilní dysfunkce. Dlouhodobá data o účinnosti tohoto typu léčby ale chybí. Léčba PDE5i ani v indikaci LUTS není hrazena z veřejného

zdravotního pojištění. S příchodem generik náklady na léčbu poklesly, nadále však nejsou nezanedbatelné.

Vzhledem k častému výskytu LUTS a ED je třeba zmínit bezpečnost současného podání PDE5i s alfa-1 blokátory. Přesto, že obě lékové skupiny působí vazodilatačně, současné podání nezvyšuje riziko nežádoucích účinků spojených s hypotenzí. Bezpečné je zvolit uroselektivní alfa-1 blokátor (silodosin, tamsulosin) a redukovat počáteční dávku PDE5i (1).

Kombinovaná léčba s desmopresinem

Noční polyurie je definována jako nadměrná produkce moči v průběhu spánku. S věkem narůstá podíl nočního močení k celkové diuréze během 24 hodin. Vedle interních komorbidit bývá nejčastější příčinou snížení sekrece antidiuretického hormonu (ADH). Podání desmopresinu, analoga ADH, před spaním snižuje tvorbu moči v průběhu noci až o 40 %, snižuje tak nucení na močení a počet nykturií (25, 26). Klinický efekt trvá 8–12 hod. Předpokladem léčby je omezení příjmu tekutin 1 hodinu před a 8 hodin po podání přípravku, příjem tekutin v tomto období nesmí přesáhnout 200 ml. K dispozici je perorální přípravek k sublinguálnímu podání.

Při dodržování tekutinové restrikce je léčba dobře tolerovaná a relativně bezpečná. Nejnebezpečnější komplikací je hyponatremie s iontovou dysbalancí, ke které jsou náchylnější straší pacienti (25, 26).

U nemocných s LUTS a noční polyurií je možná kombinace vazopresinu s dalšími přípravky, zejména alfa-1 blokátory (11).

Praktické poznámky. Desmopresin, ať již v kombinaci, či samostatně, představuje účinnou léčbu noční polyurie po vyloučení kardiologické etiologie, dekompenzace

diabetu, poruch spánku a po urologickém vyšetření, které vyloučilo sníženou funkční kapacitu močového měchýře a obstrukci močových cest s postmikčním reziduem. Pacienty je třeba poučit o nutnosti tekutinové restrikce. Doporučená denní dávka je 60 µg před spaním. Při nedostatečné účinnosti lze dávku v týdenních intervalech navýšit na 120 µg a následně až na 240 µg. Léčbu se nedoporučuje zahajovat u pacientů staších 65 let. Před případným zahájením léčby je nutné změřit natremii, měření pak zkontrolovat 3 dny po zahájení léčby či po zvýšení dávky. Léčba desmopresinem je kontraindikována při srdeční insuficienci či jiných onemocněních vyžadujících léčbu diuretiky, dále u nemocných s renální insuficiencí, známou hyponatremií či syndromem nepřiměřené sekrece ADH (SIADH) (2). Největší efekt léčby lze očekávat u pacientů s normální kapacitou měchýře a významnou noční polyurií (25).

Závěr

Jednotlivé LUTS se velmi často kombinují a úvodní farmakologická léčba nemusí být spojena s dostatečnou úlevou od obtěžujících symptomů. Často až kombinovaná léčba vede ke zmírnění symptomatologie a zlepšení kvality života. Nejčastější kombinací je spojení alfa-1 blokátoru s inhibitorem 5-alfa-reduktázy, které výhodně kombinuje jejich doplňující se vlastnosti – rychlý nástup účinku a ovlivnění progresu onemocnění. Přetrvávající symptomy OAB bývají často opomíjené, přitom i zde máme k dispozici účinné alternativy jejich ovlivnění. Na druhou stranu je potřeba připomenout, že ne všechny symptomy jsou zvládnutelné pouze farmakoterapií a opakovaná neúspěšná adjustace léčby může vést k zameškání vhodného období k provedení operačního výkonu.

LITERATURA

- Cornu J-NL, Gravas S, Hashim H, et al. Management of Non-neurogenic Male LUTS. EAU Guidelines. Arnheim: EAU Guidelines Office; 2023. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts>.
- SPC jednotlivých léků, dostupné z Databáze léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. SÚKL: ©2010 [cit. 12.12.2023]. Available from: <https://www.sukl.cz/>.
- Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurology Urology*. 2008;27(3):226-230.

- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010;57(1):123-131.
- Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int*. 2005;96(4):572-577.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The

- long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2387-2398.
- Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart®) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int*. 2015;116(3):450-459.

8. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014;11(6):1554-1566.
9. Barkin J, Guimarães M, Jacobi G, et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol.* 2003;44(4):461-466.
10. Nickel JC, Barkin J, Koch C, et al. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J.* 2008;2(1):16-21.
11. Matoušková M, Hanuš T. Kombinovaná léčba u symptomů dolních močových cest a benigní hyperplazie prostaty. *Urol. praxi.* 2011;12(1):7-11.
12. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, et al. Tolterodine in the Treatment of Male LUTS. *Curr Urol Rep.* 2015;16(9):60.
13. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol.* 2013;64(6):1003-1012.
14. Drake MJ, Oelke M, Snijder R, et al. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS™ for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170726.
15. Kim HJ, Sun HY, Choi H, et al. Efficacy and Safety of Initial Combination Treatment of an Alpha Blocker with an Anticholinergic Medication in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Lower Urinary Tract Symptoms: Updated Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169248.
16. Kakizaki H, Lee KS, Yamamoto O, et al. Mirabegron Add-on Therapy to Tamsulosin for the Treatment of Overactive Bladder in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Study (MATCH). *Eur Urol Focus.* 2020;6(4):729-737.
17. Kaplan SA, Herschorn S, McVary KT, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron versus Placebo Add-On Therapy in Men with Overactive Bladder Symptoms Receiving Tamsulosin for Underlying Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized, Phase 4 Study (PLUS). *J Urol.* 2020;203(6):1163-1171.
18. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). *World J Urol.* 2017;35(5):827-838.
19. Soliman MG, El-Abd SA, Tawfik AM, et al. Efficacy and safety of mirabegron versus solifenacin as additional therapy for persistent OAB symptoms after tamsulosin monotherapy in men with probable BPO. *World J Urol.* 2021;39(6):2049-2054.
20. Nagasubramanian S, John NT, Antonisamy B, et al. Tamsulosin and placebo vs tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. *BJU Int.* 2020;125(5):718-724.
21. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology.* 2013;82(3):667-673.
22. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int.* 2011;107(7):1110-1116.
23. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012;61(5):994-1003.
24. Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2014;191(3):727-733.
25. van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, et al. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol.* 2007;52(1):221-229.
26. Drlík P. Nykturie – současné možnosti terapie. *Urol. praxi.* 2010;11(4):176-179.

26. ročník Moravského urologického sympozia



Aktuální informace sledujte na
www.kongresurologie.cz

20.–21. 5. 2024
Hotel Sepetná

MÍSTO KONÁNÍ
Hotel Sepetná
Ostravice, www.sepetna.cz



Současné možnosti léčby chronické prostatitidy/ syndromu chronické pánevní bolesti u mužů

MUDr. Václav Řepa^{1,3}, MUDr. Ondřej Česák^{2,3}, MUDr. Vladimír Študent ml., Ph.D., FEBU^{2,3}

¹Urologické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

²Urologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

³Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

Chronická prostatitida/syndrom chronické pánevní bolesti (CP/CPPS – Chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome) je onemocnění, které postihuje zejména muže mladšího středního věku. CP/CPPS je definována jako pánevní bolest trvající ≥ 3 měsíce z předchozích 6 měsíců bez jasně identifikovatelné infekční či jiné organické příčiny. Pro široké spektrum příznaků CP/CPPS je často nutné zvolit multimodální léčebný přístup, kdy lze čerpat jak z farmakologické, tak nefarmakologické léčby či jejich kombinace. Záměrem práce si klade za cíl poskytnout souhrnný přehled současných znalostí, informovat o aktuálních možnostech diagnostiky a léčbě CP/CPPS.

Klíčová slova: chronická prostatitida, chronická pánevní bolest, syndrom chronické pánevní bolesti, léčba.

Current treatment options for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men

Chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) is a disease that mainly affects younger middle-aged men. CP/CPPS is defined as pelvic pain lasting ≥ 3 months out of the previous 6 months without a clearly identifiable infectious or other organic cause. For the wide spectrum of symptoms of CP/CPPS, it is often necessary to choose a multimodal treatment approach, where both pharmacological and non-pharmacological treatment or a combination of them can be used. Targeting treatment is also complicated as the etiology of CP/CPPS is not yet completely understood. The presented work aims to provide a comprehensive overview of current knowledge, to inform the current possibilities of diagnosis and treatment of CP/CPPS.

Key words: chronic prostatitis, chronic pelvic pain, chronic pelvic pain syndrome, treatment.

Úvod

Chronická prostatitida/syndrom chronické pánevní bolesti (CP/CPPS – Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome) je třetí nejčastější diagnózou urogenitálního traktu u mužů, hned po benigní hyperplazii prostaty (BHP) a karcinomu prostaty (1). CP/CPPS je heterogenním onemocněním, které je definováno jako pánevní bolest trvající ≥ 3 měsíce z předchozích 6 měsíců bez jiné identifikovatelné

příčiny (2). CP/CPPS postihuje muže všech věkových kategorií, nejvyšší výskyt je zaznamenán u mužů mladšího středního věku (medián nástupu prvních příznaků je 42 let) (3). Jedná se o onemocnění s vysokou prevalencí (až 8,2%) a výrazným dopadem na kvalitu života pacientů (4).

Pacienti s CP/CPPS k lékaři přicházejí s různými obtížemi, nejčastěji bolestí a diskomfortem v oblasti pánve a perineální kra-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

VR took the lead in writing the manuscript in consultation with OC, VS Jr. VS Jr supervised the project. All authors reviewed the final manuscript.

Cit. zkr: *Urol. praxi.* 2024;25(1):22-26
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.013>
Článek přijat redakcí: 20. 12. 2023
Článek přijat k tisku: 8. 1. 2024

MUDr. Václav Řepa
vaclav.repa01@upol.cz

jiny, často v kombinaci se symptomy dolních močových cest (mLUTS – male lower urinary tract symptoms), včetně symptomů jímacích a mikčních (frekventní mikce, urgence, nykturie, slabý proud moči, přerušovaná mikce, retardace startu mikce, rozstříkávání moči, tzv. terminal dribling) (5). Kromě uvedeného jsou urogenitální obtíže popisovány i jako bolest či diskomfort v oblasti varlat, podbřišku, třísel, penisu, beder nebo konečníku při nebo mimo defekaci (6). Mezi časté příznaky patří i sexuální dysfunkce projevující se ztrátou libida, erektilní dysfunkcí, bolestivou ejakulací či hemospermii (7). Taktéž psychosociální obtíže mohou být spojeny s CP/CPPS, včetně úzkosti, stresu či deprese, a to ve srovnatelné míře jako u pacientů trpících diabetem mellitem nebo pokročilým srdečním selháním (8).

I přes výraznou populační zátěž, kterou onemocnění způsobuje, není v současné době jasný konsenzus na nevhodnějším způsobu léčby (9). Cílem této práce je ozřejmit diagnostiku tohoto onemocnění a možnosti farmakologické i nefarmakologické léčby.

Patofyziologie a rizikové faktory

Etiologie CP/CPPS není kompletně známa (10, 11). Uvažuje se o podílu infekčních faktorů (souvislost s proběhlou nebo probíhající infekcí); neurologických (nerovnováha neurotransmiterů a neurogenní zánět); imunologických (autoimunitní zánět); psychologických nebo muskulárních (svalová dysfunkce a zvýšená citlivost preferenčně lokalizovaná do oblasti pánevního dna), roli hrají i faktory mentální (7, 11). Ovlivnitelné rizikové faktory tohoto onemocnění zahrnují jednak nadměrné pití alkoholu, kávy, nadměrnou konzumaci pálivých a kořeněných jídel, nadměrnou dietu. Některé sexuální praktiky jako oddalování ejakulace, přerušování soulože, dlouhá sexuální abstinence, ale i naopak nadměrná frekvence sexu mohou přispět ke vzniku CP/CPPS. Sedavý způsob života, nošení příliš stahujícího oblečení a sporty s traumatizací pánevního dna (cyklistika, jízda na koni) mohou způsobovat zvýšenou citlivost svalů pánevního dna (12).

Klasifikace a diagnostika

V roce 1999 americká agentura National Institutes of Health (NIH) popsala klasifikaci prostatitid, která se používá dodnes (Tab. 1) (13).

Diagnóza CP/CPPS je závislá na nepřítomnosti jiných příčin. Při vylučování ostatních příčin je zásadní zjistit podrobnou anamnézu pacienta, zaměřit se na intenzitu a charakter příznaků, jejich vývoj v čase. Při došetřování pacientů je důležité odlišit onemocnění gastrointestinálního traktu, postižení periferních nervů, patologie pohybového aparátu nebo obecné chirurgické patologie, jako jsou například hemoroidy, anální fisury nebo proktitida (6).

Základem je urologické vyšetření, včetně fyzikálního (vyšetření břicha a zevních pohlavních orgánů, vyšetření *per rectum*), ultrasonografie ledvin a močového měchýře, případně použití jiné zobrazovací metody k vyšetření břicha a malé pánve, mikční deník, uroflowmetrie. Při pátrání po infekčním agens je doporučen tzv. „four-glass test“, který zahrnuje kultivaci první ranní moči, kultivaci moči ze středního proudu moči, a také odebrání prostatického sekretu po masáži prostaty a kultivaci volně močené moči po prostatické masáži (Obr. 1). S podobnými výsledky je využívána i kratší forma zvaná „two-glass test“, kdy je doporučeno jen odebrání prostatického sekretu

po masáži prostaty a kultivaci volně močené moči po prostatické masáži (14). Dále je vhodné odebrat stěry z močové trubice na sexuálně přenosné původce (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* sp. a další), odběr sérologie na *Chlamydia* sp. a *Mycoplasma* sp., případně ejakulát na kultivaci, pokud nebyl odebrán během dřívějších vyšetření. Pokud jsou vyloučena ostatní onemocnění a současně je vyloučena i infekční etiologie a trvání příznaků je více než 3 měsíce z předchozích 6 měsíců, je stanovena diagnóza CP/CPPS (15).

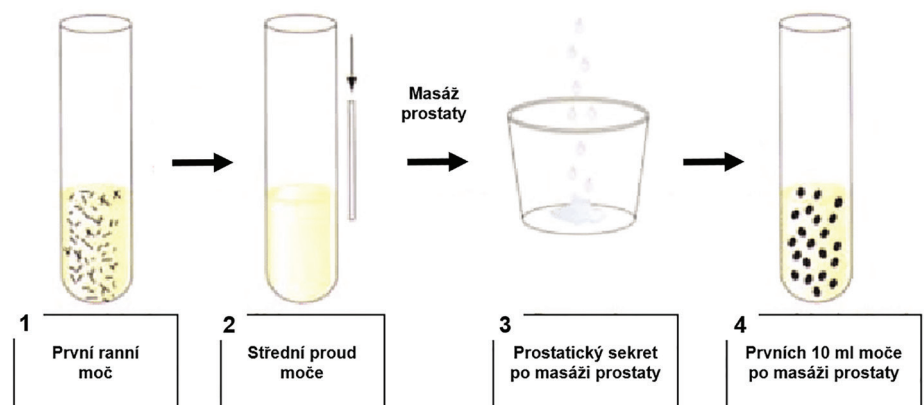
K objektivizaci potíží můžeme dále využít dotazníky. Dotazník NIH-CPSI (National Institutes of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index) obsahující 13 otázek týkajících se bolesti, mikčních příznaků a kvality života je přímo zaměřený na potíže způsobené chronickou prostatitidou (17). Mezi další, v praxi používané dotazníky, patří IPSS (International Prostate Symptom Score), dotazník hyperaktivního měchýře OAB-V8 (Overactive bladder Validated 8-item Questionnaire) nebo dotazník IIEF-5 (International Index of Erectile Function) popisující stupeň sexuální dysfunkce.

Tab. 1. Shrnutí klasifikace prostatitid, upraveno a přeloženo dle National Institutes of Health (NIH) (13)

Typ I. Akutní bakteriální prostatitida	Akutní symptomatika prostatitidy s prokázanou infekcí
Typ II. Chronická bakteriální prostatitida	Chronická bakteriální infekce s nebo bez symptomů prostatitidy, s rekurentní infekcí močového traktu stejným mikrobiologickým agens
Typ IIIa. Chronická abakteriální prostatitida/syndrom chronické pánevní bolesti (CP/CPPS), <i>inflammatory</i>	Chronická prostatitida/syndrom chronické pánevní bolesti (CP/CPPS) bez průkazu etiologického agens a s leukocyty v prostatickém sekretu/ejakulátu
Typ IIIb. Chronická abakteriální prostatitida/syndrom chronické pánevní bolesti (CP/CPPS), <i>non-inflammatory</i>	Chronická prostatitida/syndrom chronické pánevní bolesti (CP/CPPS) bez průkazu etiologického agens a bez průkazu leukocytů v prostatickém sekretu/ejakulátu
Typ IV. Asymptomatická zánětlivá prostatitida	Průkaz zánětu prostaty bez adekvátní symptomatiky

CP/CPPS – Chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome, chronická prostatitida/syndrom chronické pánevní bolesti

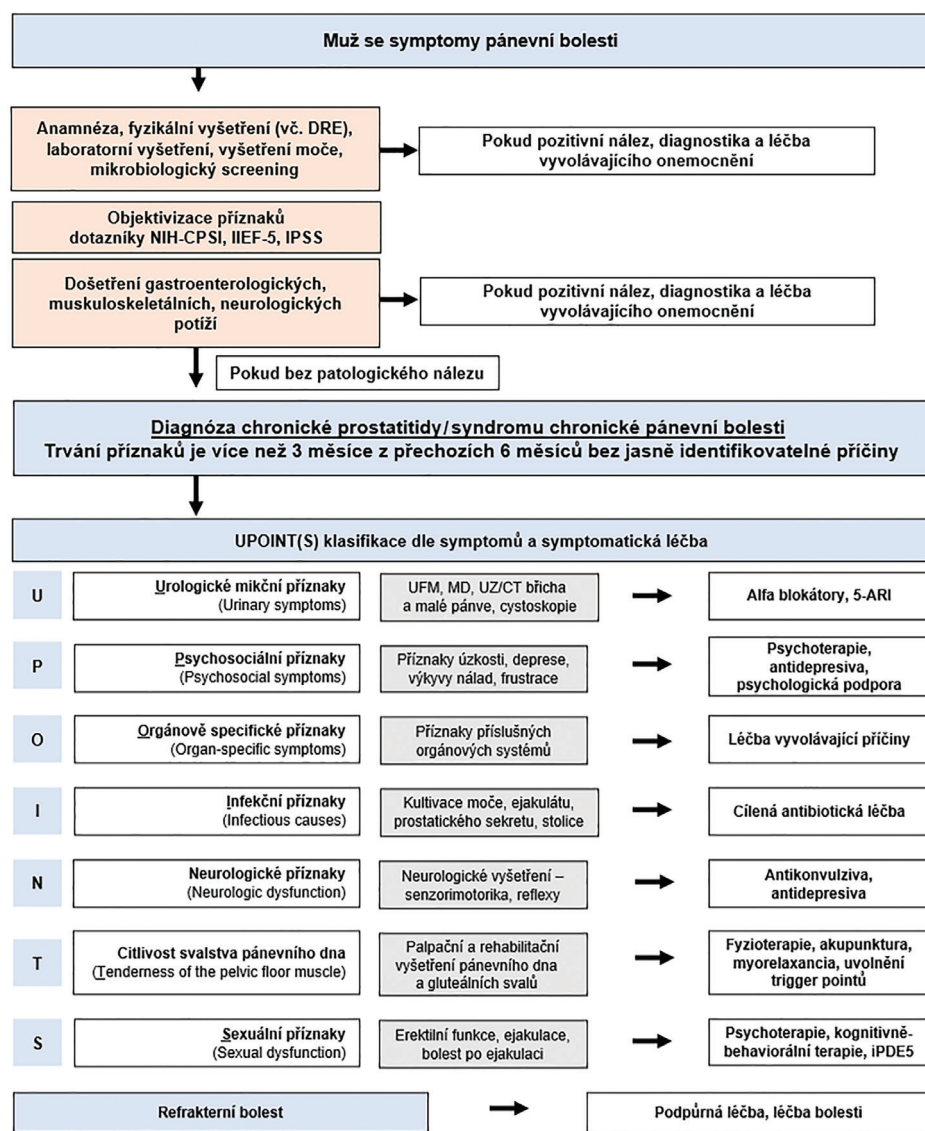
Obr. 1. Four-glass test dle Meares & Stameyho, upraveno a přeloženo dle Mazolli et al. (16)



Na základě pocíťovaných příznaků je vhodné pacienta zařadit do některého z tzv. „fenotypů“ dle UPOINT(S) klasifikace (18) (Obr. 2). Klasifikace dělí příznaky do sedmi skupin: urologické (Urinary symptoms), psychosociální (Psychosocial symptoms), orgánově specifické (Organ-specific symptoms), infekční (Infectious causes), neurologické (Neurologic dysfunction), muskulární – zvýšená citlivost svalů pánevního dna (Tenderness of the pelvic floor muscle) a nově i sexuální (Sexual dysfunction) (7, 18).

Pro každou skupinu symptomů jsou vyznačeny vyšetřovací metody a následně i léčebné možnosti.

Obr. 2. Základní souhrn diagnostiky potíží a následně symptomatické léčby CP/CPPS dle systému „UPOINT(S)“, upraveno a přeloženo dle Franz et al. (11) a EAU Guidelines (10)



CP/CPPS – chronická prostatitida/syndrom chronické pánevní bolesti; DRE – digitální rektální vyšetření prostaty; NIH-CPSI – dotazník National Institutes of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index; IIEF-5 – dotazník International Index of Erectile Function; IPSS – dotazník International Prostate Symptom Score; UFM – uroflowmetrie; MD – mikční deník; UZ – ultrasonografie; CT – výpočetní tomografie; 5-ARI – inhibitory 5-alfa-reduktázy; iPDE5 – inhibitory fosfodiesterázy typu 5

Léčba

Cílem léčby je zmírnit příznaky a zvýšit kvalitu života pacienta. Léčba CP/CPPS často vyžaduje multioborovou spolupráci (6, 10). Velká část pacientů neudává po léčbě úlevu, což bývá frustrující nejen pro samotné pacienty, ale i pro jejich ošetřující lékaře. Pomocí systému UPOINT(S) lze léčbu zacílit na konkrétní symptomy (18). K dispozici je široká škála léčebných metod, jejichž část často postrádá oporu v kvalitních klinických studiích, u významné části však oporu v klinických studiích nalezneme (7, 19). Níže jsou uvedeny možnosti farmakologické (Tab. 2)

i nefarmakologické léčby (Tab. 3) s krátkou zmínkou o probíhajících klinických studiích.

A. Farmakologická léčba CP/CPPS

Alfa-blokátory

Více autorů testovalo preparáty, jako je doxazosin, tamsulosin, alfuzosin a silodosin s různými výsledky. Ač některé práce naznačují schopnost alfa-blokátorů zmírnit příznaky CP/CPPS v rámci hodnocení dotazníku NIH-CPSI před a po léčbě, monoterapie alfa-blokátory není hlavně vzhledem k nízké kvalitě důkazů doporučena. V rámci multimodální léčby ale může pomoci se zmírněním příznaků dolních močových cest (7).

Inhibitory 5-alfa-reduktázy

Ve více studiích i v porovnání s placebem zmírňuje finasterid symptomy CP/CPPS, a to hlavně u pacientů, u kterých je vyjádřena symptomatika mLUTS (7, 19). Právě u těchto pacientů ukazují inhibitory 5-alfa-reduktázy (5-ARI, 5-alpha-reductase inhibitors) terapeutický efekt (7).

Antibiotika

V dřívějších letech byla CP/CPPS léčena antibiotiky, a to i bez pozitivního mikrobiologického nálezu. Randomizovaná a prospektivní studie, které byly v posledních letech provedeny, jsou ale svými závěry protichůdné (7, 19). Při primodiagnóze chronické prostatitidy EAU (European Association of Urology) doporučuje 4–6týdenní léčbu fluorochinolony (např. ciprofloxacinem) (14). V souladu se vzrůstající antibiotickou rezistencí je ale následná antibiotická léčba doporučena pouze v případě, pokud byla kultivačně prokázána infekce, nikoliv empiricky (7).

Protizánětlivě působící léky a imunosupresiva

Zatímco při celkovém podání kortikosteroidů se efekt nepotvrdil, nesteroidní antiflogistika (NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs) v porovnání s placebem zmírnily příznaky CP/CPPS, zejména v krátkodobém léčebném režimu (do 6 týdnů) (7, 19). Je nutné omezit dlouhodobé užívání NSAIDs pro zvýšené riziko poškození ledvin, lékových interakcí a zvýšené riziko tvorby žaludečních vředů, krátkodobě ale mohou být lékem volby (7).

Tab. 2. Přehled farmakologických možností léčby CP/CPSPS

Farmakologická léčba		
	DOPORUČENO	KOMENTÁŘ
Alfa-blokátory (<i>doxazosin, tamsulosin, alfuzosin, silodosin</i>)	ANO	Při příznacích mLUTS, nikoliv v monoterapii
5-ARI (<i>finasterid</i>)	ANO	Při příznacích mLUTS, nikoliv v monoterapii
Antibiotika	ANO/NE	Fluorochinolony při primodiagnóze CP, dále pouze při kultivačně potvrzené infekci. Empirická antibiotická léčba není doporučena
NSAIDs	ANO	Při akutní exacerbaci, krátkodobá léčba (do 6 týdnů)
Kortikosteroidy	NE	
Fytofarmaka (<i>extrakty z pylových zrn, kurkuma, kvercetin, Serenoa repens</i>)	ANO	Doplňková léčba
iPDE5 (<i>tadalafil</i>)	ANO	U pacientů s vyjádřenou sexuální symptomatikou
Antidepresiva (<i>sertralin, fluvoxamin, duloxetin</i>)	ANO	U pacientů se sklony k depresím, úzkostem Ne v monoterapii
Pentosan-polysulfát	NE	
Alopurinol	NE	

mLUTS – male lower urinary tract symptoms, symptomy dolních močových cest u mužů; 5-ARI – 5-alpha-reductase inhibitors, inhibitory 5-alfa-reduktázy; CP – chronická prostatitida; NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nesteroidní antiflogistika; iPDE5 – inhibitory fosfodiesterázy typu 5

Tab. 3. Přehled nefarmakologických možností léčby CP/CPSPS

Nefarmakologická léčba		
	DOPORUČENO	KOMENTÁŘ
Doporučení změny dietních, sexuálních návyků a životního stylu	ANO	Racionální dieta, abstinence alkoholu, pravidelné relaxační sportovní aktivity, vyhýbání se dlouhému sedu, omezení činností se zvýšeným tlakem na hráz, omezení nošení těsného spodního prádla, ne více než 2 ejakulace denně, ne déle než 4denní sexuální abstinence, neoddalování ejakulace, nepřerušovaná soulož
Botulotoxin A	NE	Do perineální oblasti a bulbospongiozního svalu nedoporučeno, intraprostaticky sporné výsledky
Pánevní fyzioterapie, cviky pánevního dna	ANO	Dobré výsledky ve zmírnění bolesti, u primární léčby i u pacientů po selhání farmakoterapie
Akupunktura	ANO	Zmírnění symptomů při provedení erudovaným odborníkem
Léčba rázovou vlnou	ANO/NE	Krátkodobě zmírnění obtíží, dlouhodobě efekt nepotvrzen
Kognitivně behaviorální terapie	ANO	U pacientů se sklony ke klinickým depresím, úzkostem, panickým poruchám

Fytofarmaka

Testovány byly často využívané složky fytofarmak – extrakty z pylových zrn, kurkuma, quercetin či serenoa plazivá (*Serenoa repens*). Více studií potvrdilo, že léčba těmito preparáty (a to i v porovnání s placebem) může zmírnit příznaky CP/CPSPS (19). Fytofarmaka proto mohou představovat přidanou hodnotu k léčbě s efektem na zmírnění příznaků se zanedbatelnou zátěží nežádoucími účinky (7).

Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (iPDE5)

Více studií s nízkým dávkováním (tadalafil 5 mg/denně) popisuje zlepšení symptomatiky CP/CPSPS a dobrou toleranci léčby pacienty (19). Ač se z většiny jedná o studie nízké kvality

(hlavně pro absenci randomizace a zaslepení), tak je potenciál iPDE5 ve zmírnění symptomatiky CP/CPSPS značný (7).

Neuromodulátory a antidepresiva

Využití léku na neuropatickou bolest, neuromodulátoru pregabalínu, nevedlo ke zlepšení symptomatiky CP/CPSPS (7, 19). Naopak zástupci antidepresiv, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors) – sertralin, fluvoxamin nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI – serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors) – duloxetin byly testovány, a ač nejsou vhodné v monoterapii, ukazují se jako dobrá léčebná metoda v rámci multimodální symptomatičké péče

u pacientů se sklony k depresím, úzkostem a psychologickým symptomům (7).

Další látky

Pentosan-polysulfát byl testován i u pacientů s CP/CPSPS bez prokázání efektu. Alopurinol, inhibitor xantin-oxidázy, byl pro své protizánětlivé účinky také testován, bez prokázání efektu na pacienty s CP/CPSPS (7).

B. Nefarmakologická léčba

Doporučení změny dietních, sexuálních návyků a životního stylu

Obecná dietní doporučení (tj. racionální dieta, abstinence alkoholu) v kombinaci s doporučením ke změně životního stylu (tj. provozovat relaxační sportovní aktivity, vyhýbat se dlouhému sedu, předcházet zvýšenému tlaku na perineum, omezit nošení těsného spodního prádla) a sexuálních návyků (tj. ne více než 2 ejakulace denně, ne déle než 4denní sexuální abstinence, neoddalování ejakulace, vyhýbání se přerušované souloži) byly testovány s příznivým výsledkem (12).

Aplikace botulotoxinu A

Při aplikaci botulotoxinu A (BTA) do perineální oblasti a bulbospongiozního svalu nebyl efekt na symptomatiku CP/CPSPS potvrzen (7). Intraprostatická aplikace, která byla zkoumána v jedné randomizované studii, symptomy CP/CPSPS zmírnila a ukazuje, že má nižší riziko nežádoucích účinků (19). Efekt je ale nutné potvrdit v dalších studiích.

Cviky pánevního dna, pánevní rehabilitace

Většina pacientů s CP/CPSPS měla při vyšetření fyzioterapeutem zvýšenou citlivost pánevního dna v porovnání s kontrolní skupinou, což ukazuje i potenciál v léčbě (20). Cviky pánevního dna (PFMT – Pelvic Floor Muscle Training) spolu s metodou „uvolnění myofasciálních trigger pointů“ (trigger point release) prokázaly částečný efekt v několika studiích (7). PFMT ve spojení s uvolněním spouštěcích bodů taktéž dosáhly dobrých výsledků v léčbě bolesti a mLUTS již po krátké době od započetí léčby. Tuto kombinaci lze zvolit nejen v léčbě pacientů s CP/CPSPS, u kterých selhala farmakoterapie, ale také jako primární léčbu

tohoto onemocnění. Erudice spolupracujícího fyzioterapeuta je v tomto ohledu zásadní (21). Reeducace PFMT pomocí technologií biofeedbacku ukazuje v dosud provedených studiích na nižších desítkách pacientů také slibné výsledky (7).

Akupunktura

Léčba akupunkturou, základním pilířem tradiční čínské medicíny, může vést ke snížení chronické bolesti mechanismem zvyšování produkce endogenních opioidních peptidů (22). I randomizované klinické studie v porovnání s kontrolami před a po aplikaci akupunktury ukazují zlepšení celkového symptomatického skóre v dotazníku NIH-CPSI (7). V rukách zkušeného odborníka lze tedy předpokládat zmírnění symptomů CP/CPPS.

Léčba rázovou vlnou

Léčba rázovou vlnou (ESWT – Extracorporeal shockwave therapy) je používána především v terapii urolitiázy. V léčbě CP/CPPS

prokázala zlepšení skóre v NIH-CPSI dotazníků, ve zmírnění bolesti, mikčních příznaků a ve zlepšení kvality života hlavně v krátkodobém horizontu, v dlouhodobém se již efekt nepotvrdil (7).

Psychologická podpora

Psychické potíže, klinická deprese a panické poruchy jsou v jistém procentu asociovány s diagnózou CP/CPPS, a právě u těchto pacientů byla testována kognitivně behaviorální terapie se slibnými výsledky (7).

C. Budoucí perspektivy

V současné době je na portálu ClinicalTrials.gov registrováno více klinických studií na léčbu či zmírnění symptomů CP/CPPS, od medikace cykloserinu, preparátů z tradiční čínské medicíny, preparátů se skořicí nebo monoklonálních protilátek až po intraprostatické pulzy erbium:YAG laseru či chirurgicky provedenou prostatektomii. Také je studována doplňková léčba pacientů rektálními čípkami s obsahem ka-

nabidiolu (CBD), populární látky hlavně vzhledem ke svým protizánětlivým, analgetickým a anxiolytickým účinkům.

Závěr

Diagnóza chronické abakteriální prostatitidy a syndromu chronické pánevní bolesti u mužů je svízelnou diagnózou jak pro pacienta, tak i pro jeho lékaře. Chronická abakteriální prostatitida/syndrom chronické pánevní bolesti jsou definovány jako pánevní bolest trvající ≥ 3 měsíce z předchozích šest měsíců. Pro stanovení této diagnózy je potřeba důsledně vyloučit jiné příčiny obtíží. Pro dosažení dobrých výsledků léčby a vylepšení kvality života pacientů je vhodný multimodální přístup, který využívá cílení na dominující symptomy.

Grantová podpora

Práce vznikla za podpory studentské grantové soutěže Univerzity Palackého v Olomouci, číslo projektu IGA_LF_2023_018.

LITERATURA

- Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol.* 1998;159(4):1224-1228. doi:10.1016/S0022-5347(01)63564-X.
- Graziani A, Grande G, Martin M, et al. Chronic Prostatitis/Chronic Pain Pelvic Syndrome and Male Infertility. *Life.* 2023;13(8):1700. doi:10.3390/life13081700.
- Khattak AS, Raison N, Hawazie A. Contemporary Management of Chronic Prostatitis. *Cureus.* Published online December 7, 2021. doi:10.7759/cureus.20243.
- Krieger JN, Lee SWH, Jeon J. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31:85-90. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.08.028.
- Belej K. Prostatický syndrom – syndrom chronické pánevní bolesti. *Urol. praxi.* 2007;8(4):153-157.
- Nosková P. Syndrom chronické pánevní bolesti. 2016;17(3):106-110.
- Pena VN, Engel N, Gabrielson AT. Diagnostic and Management Strategies for Patients with Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Drugs Aging.* 2021;38(10):845-886. doi:10.1007/s40266-021-00890-2.
- McNaughton Collins M, Pontari MA, O'Leary MP, et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis. *J Gen Intern Med.* 2001;16(10):656-662. doi:10.1111/j.1525-1497.2001.01223.x.
- Zhang J, Liang C, Shang X. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Disease or Symptom? Current Perspectives

- on Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Am J Mens Health.* 2020;14(1):155798832090320. doi:10.1177/1557988320903200.
- Engeler D, Baranowski AP, Berghmans B, et al. Chronic Pelvic Pain. *EAU Guidelines 2023.* Published online 2023.
- Franz J, Kieselbach K, Lahmann C. Chronic primary pelvic pain syndrome in men – differential diagnostic evaluation and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* Published online July 24, 2023. doi:10.3238/arztebl.m2023.0036.
- Gallo L. Effectiveness of diet, sexual habits and lifestyle modifications on treatment of chronic pelvic pain syndrome. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17(3):238-245. doi:10.1038/pcan.2014.18.
- Krieger JN. NIH Consensus Definition and Classification of Prostatitis. *JAMA J Am Med Assoc.* 1999;282(3):236-237. doi:10.1001/jama.282.3.236.
- EAU. *EAU Guidelines on Urological Infections (2023).* Edn Present EAU Annu Congr Amsterdam 2022. Published online 2023.
- Nickel JC, Nyberg LM, Hennenfent M. Research guidelines for chronic prostatitis: consensus report from the First National Institutes of Health International Prostatitis Collaborative Network. *Urology.* 1999;54(2):229-233. doi:10.1016/S0090-4295(99)00205-8.
- Mazzoli S. Conventional bacteriology in prostatitis patients: microbiological bias, problems and epidemiology on 1686 microbial isolates. *Arch Ital di Urol Androl organo Uff [dij*

- Soc Ital di Ecogr Urol e Nefrol. 2007;79(2):71-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695412>.
- Záměčník L, Peší M, Soukup V. Sexuální dysfunkce u pacientů s chronickou prostatitidou/syndromem chronické pánevní bolesti. *Urol. praxi.* 2005;1(1):23-25.
- Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(2):177-183. doi:10.1038/pcan.2008.42.
- Franco JVA, Turk T, Jung JH, et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2020;125(4):490-496. doi:10.1111/bju.14988.
- Shoskes DA, Berger R, Elmi A. Muscle Tenderness in Men With Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: The Chronic Prostatitis Cohort Study. *J Urol.* 2008;179(2):556-560. doi:10.1016/j.juro.2007.09.088.
- FitzGerald MP, Anderson RU, Potts J, et al. Randomized Multicenter Feasibility Trial of Myofascial Physical Therapy for the Treatment of Urological Chronic Pelvic Pain Syndromes. *J Urol.* 2013;189(1S). doi:10.1016/j.juro.2012.11.018.
- Franco JVA, Turk T, Jung JH, et al. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2019;124(2):197-208. doi:10.1111/bju.14492.

Nitrofurantoin v léčbě a prevenci infekcí močových cest u dospělých a dospívajících

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum Praha, s. r. o.

V České republice (ČR) bylo vystřídáno několik lékových forem léčivých přípravků s obsahem nitrofurantoinu. Nedávno byl ukončen specifický léčebný program, v rámci kterého byl do ČR dodáván nitrofurantoin v mikrokrystalické bezvodé formě. Nově je v ČR dostupný nitrofurantoin v makrokrystalické formě. Hlavním použitím je první volba v léčbě nekomplikovaných infekcí dolních močových cest (IDMC). Dále nalezne nitrofurantoin využití v případě profylaxe rekurentních IDMC. Makrokrystalická forma se vyznačuje lepší snášenlivostí a biologickou dostupností oproti mikrokrystalické formě. Doporučené dávkování uvedené v Souhrnu údajů o přípravku pro léčbu nekomplikovaných IDMC lze na základě zjištěných informací upřesnit na nitrofurantoin 50 mg po 6 hodinách, případně 100 mg po 8 hodinách. V indikaci nekomplikovaných IDMC má být makrokrystalický nitrofurantoin podáván po dobu minimálně 5 dnů. Kratší terapie (3 dny) může vést k selhání léčby.

Klíčová slova: nitrofurantoin, infekce dolních močových cest, antibiotikum.

Nitrofurantoin in the treatment and prevention of urinary tract infections in adults and adolescents

In the Czech Republic, several dosage forms of medicinal products containing nitrofurantoin have been used. Recently, a specific treatment programme under which nitrofurantoin was supplied to the Czech Republic in the microcrystalline anhydrous form was terminated. Nitrofurantoin is now available in macrocrystalline form. Its primary indication is a first choice in treatment of uncomplicated lower urinary tract infections (IDMC). It is also used in the prophylaxis of recurrent IDMC. The macrocrystalline form is characterized by better tolerability and bioavailability compared to the microcrystalline form. The recommended dosage given in the Summary of Product Characteristics for the treatment of uncomplicated lower IDMC can be revised to nitrofurantoin 50 mg every 6 hours or 100 mg every 8 hours, based on the available information. In the therapy of uncomplicated lower IDMC, macrocrystalline nitrofurantoin should be administered for a minimum of 5 days. Shorter therapy (3 days) may lead to treatment failure.

Key words: nitrofurantoin, lower urinary tract infection, antibiotic.

Úvod

Nitrofurantoin byl poprvé schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv již v roce 1953 a až do 70. let 20. století, kdy začala být v terapii infekcí dolních močových cest (IDMC) používána jiná antibiotika (ATB), byl standardní léčbou. V posledních 15 letech se kvůli narůstající rezistenci zejména na fluo-

rochinolonová ATB jeho použití vrací a v současnosti je doporučen jako terapie první volby pro léčbu nekomplikovaných IDMC. Z důvodu stáří tohoto ATB, nebo přesněji chemoterapeutika, bylo jeho použití hodnoceno v klinických studiích, jejichž požadavky na design a metodu se velmi lišily od současných požadavků na klinické hodnocení léčiv. Optimální dávko-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

A/N

Cit. zkr: **Urol. praxi.** 2024;25(1):27-31
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.014>

Článek přijat redakcí: 6. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 10. 1. 2024

MUDr. Michaela Matoušková
matouskova@urocentrum.cz

vací schéma nitrofurantoinu tak na základě registračních studií nelze dovodit (1, 2). V České republice (ČR) navíc za relativně krátkou historii používání nitrofurantoinu v rámci první linie léčby nekomplikovaných IDMC bylo vystřídáno několik lékových forem léčivých přípravků s obsahem nitrofurantoinu. Nedávno byl ukončen specifický léčebný program, v rámci kterého byl do ČR dodáván nitrofurantoin v mikrokry- stalické bezvodé formě. Nově je v ČR dostupný nitrofurantoin v makrokry- stalické formě a také existuje léková forma s prodlouženým uvolňo- váním, kde je postupné uvolňování zapříčiněno kombinací makrokry- stalické a mikrokry- stalické formy. Každá léková forma nitrofurantoinu se pak vyznačuje svými specifickými vlastnostmi a vhodným použitím.

Mechanismus účinku

Nitrofurantoin patří mezi chemické slou- čeniny zvané nitrofurany. Mechanismus účinku je podobný jako u nitroimidazolů, čili se nitrofurantoin v bakteriích aktivuje redukcí prostřednictvím flavoproteinové nitrofu- rantoinreduktázy na nestabilní metabolity, které narušují ribozomální ribonukleové kyseliny, deoxyribonukleové kyseliny a další intrace- lulární složky. Jedná se o baktericidní ATB ze- jména pro bakterie přítomné v kyselé moči (3).

Spektrum účinku

Rezistence *Escherichia coli* k nitrofu- rantoinu se v ČR drží dlouhodobě pod úrovní 3%. V roce 2021 byla rezistence *Escherichia coli* 0,9%. Pro srovnání, pro další ATB je rezistence v roce 2021 následující: ampicilin – 39,1%; amoxicilin + klavulanát nebo ampicilin + sulbactam – 11,7%; kotrimoxazol – 21,7%; fluorochinolony – 10,3%; cefotaxim 3,9% (4). Mezi další citlivé gramnegativní bakterie patří: *Shigella spp.*; *Salmonella enterica*; *Helicobacter pylori*. Mezi citlivé grampozitivní bakterie patří: *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*; *Staphylococcus saprophyticus*; *Enterococcus spp.*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus pneumoniae*; *Corynebacterium spp.*; *Gardnerella vaginalis* (3, 5).

Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti

Značně variabilní je u nitrofurantoinu jeho absorpce z gastrointestinálního traktu,

která je ovlivněna použitím makrokry- stalické či mikrokry- stalické formy; mikrokry- staly se vstřebávají rychleji, což způsobuje častější nauzeu či zvracení, makrokry- staly se vstře- bávají pomaleji. Většina autorů předpokládá biologickou dostupnost kolem 90%. Jeho plazmatický poločas je velmi krátký (< jedna hodina) a terapeutických plazmatických kon- centrací není zpravidla dosaženo. Vstřebávání je přitom lepší s jídlem než na lačno (94 vs. 87%) (3, 6).

Vylučuje se převážně v nezměněné po- době močí, což vede k dostatečně vysokým koncentracím v případě léčby nekompliko- vaných IDMC. S výjimkou pacientů s těžkým selháním ledvin jsou sérové koncentrace té- měř nedetekovatelné a nelze tak očekávat ja- kýkoli efekt na léčbu například pyelonefritidy. Metabolizace probíhá v játrech i různých dal- ších tkáních, většina metabolitů však postrádá jakoukoli antibakteriální účinnost (3, 6).

Nitrofurantoin se z organismu vylučuje převážně močí. Renální eliminace zahrnuje glomerulární filtraci, tubulární sekreci a tubu- lární reabsorpci. Alkalizace moči může za- bránit reabsorpci nitrofurantoinu v renálních tubulech, ale nitrofurantoin má v alkalické mo- či sníženou antibakteriální aktivitu. Vylučování biliární exkrecí není významné. U pacientů se selháním jater není nutná žádná úprava dávky (7).

Lékové interakce

Absorpce nitrofurantoinu může být snížena při současném užití s antacidy (na bázi hořečnaté nebo hlinité soli) nebo s me- toklopramidem. Naopak zvýšení biologické dostupnosti lze dosáhnout podáním po jídle nebo s látkami, které vyprazdňování žaludku zpomalují. Dochází pravděpodob- ně k lepšímu rozpuštění v žaludeční šťávě. Doporučuje se proto užití po jídle a zapití mlé- kem, mimo zlepšení biologické dostupnosti se rovněž optimalizuje snášenlivost – jsou minimalizovány nežádoucí gastrointestinální účinky. Tento efekt je významnější v případě mikrokry- stalické formy, jelikož ta se oproti makrokry- stalické formě rozpouští rychleji. Nitrofurantoin dále může antagonistovat účinek ATB ze skupiny chinolonů, konkrétně norfloxacinu (8). Jejich současné podávání se z tohoto důvodu nedoporučuje a je nutné

se této kombinaci vyhnout. Aktivitu nitrofu- rantoinu může ovlivnit podávání inhibitorů karboanhydrázy. Důsledkem jejich podávání dochází k alkalizaci moči, a tím nižší aktivitě nitrofurantoinu. Na úrovni exkrece lze ovlivnit metabolismus nitrofurantoinu podáváním probenecidu a sulfinpyrazonu. Snížením je- ho renální exkrece je aktivita nitrofurantoinu též snížena. Nitrofurantoin dále interferuje s některými testy na glukózu v moči (pouze založených na redukci síranu měďnatého), kte- ré tak mohou poskytovat falešně pozitivní vý- sledky, a inaktivuje perorální tyfovou vakcínu a může tak snížit její účinnost (9, 10). Možná je interakce s flukonazolem, která zvyšuje riziko jaterní a plicní toxicity; její mechanismus však není znám. Pokud je to možné, je vhodné se této kombinaci vyhnout a riziko tím omezit, v případě nutnosti souběžného podávání je vhodné sledování pacienta. Mezi teoretické interakce patří zvýšení toxicity methotrexá- tu na podkladu jeho zvýšených plazmatic- kých hladin. Preventivně je vhodné se jejich souběžnému podávání vyhnout, popřípadě správně toto riziko monitorovat. Obdobně je vhodné se vyhnout souběžnému podávání ketokonazolu a minimalizovat tak riziko hepa- totoxicity. Mezi méně závažné interakce patří možné snížení absorpce folátu (10).

Kontraindikace

Nitrofurantoin je dle souhrnu údajů o pří- pravku (SPC) kontraindikován u pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, s akutní porfyrií, u dětí do 3 měsíců, u gravid- ních pacientek v termínu porodu (po 38. týdnu těhotenství) a pacientů s funkcí ledvin nižší než 45 ml/min a v případě kombinace makro- kry- stalické formy s mikrokry- stalickou formou u pacientů, u kterých se po předchozím uží- vání projevila plicní nebo jaterní toxicita nebo periferní neuropatie (9, 10). Použití u pacientů se sníženou funkcí ledvin je diskutováno dále, jelikož zde panuje diskrepance mezi doporu- čením v SPC a doporučením v rámci doporu- čených postupů (11).

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou zvracení, bolesti břicha a průjem, které lze minimalizovat podáním s jídlem nebo zapí- tím mlékem. Vzácně se mohou objevit jater-

ní nebo plicní reakce a periferní neuropatie, které jsou častější pro formu s prodlouženým uvolňováním. Plicní reakce se obvykle objevují během prvního týdne a jsou reverzibilní po ukončení léčby (10). S krátkodobou léčbou je spojena cholestatická žloutenka, chronická aktivní hepatitida je spojena s dlouhodobým podáváním nitrofurantoinu (po 6 měsících). Monitoring jaterních testů je v případě dlouhodobého podávání vhodný a léčba by měla být přerušena při prvních známkách jaterní toxicity. Obdobně má být léčba ukončena při prvních neurologických příznacích. U pacientů s preexistujícím onemocněním plic, jater a neurologickým onemocněním má být nitrofurantoin podáván s opatrností (9). Pro pacienty může být alarmující přítomnost benigního zbarvení moči do hněda nebo žluta, a je proto vhodné je předem o tomto nežádoucím účinku informovat (9, 10).

Dostupné lékové formy nitrofurantoinu

Nitrofurantoin je dostupný v mikrokrystalické formě, makrokrystalické formě a kombinované formě s prodlouženým uvolňováním (makrokrystalická s mikrokrystalickou formou). V ČR je v současné době dostupná a hrazená z prostředků veřejného zdravotního pojištění pouze makrokrystalická forma v přípravku FUROLIN® o síle 50 mg nebo 100 mg. Seznam dostupných přípravků s obsahem léčivé látky nitrofurantoin a jejich úhrada je uveden v tabulce 1.

Indikace

Akutní nekomplikovaná cystitida

Nitrofurantoin je dle SPC indikován k léčbě nekomplikovaných IDMC u dospělých, dospívajících a dětí od 7 let s tělesnou hmotností > 29 kg v případě makrokrystalického nitrofurantoinu a od 12 let v případě nitrofurantoinu s prodlouženým uvolňováním (9, 10). Ačkoli se jedná o relativně staré ATB, účinnost nitrofurantoinu byla prokázána v recentní studii, která srovnávala použití nitrofurantoinu s fosfomycinem u žen s nekomplikovanou IDMC. Klinického zlepšení v ramenu nitrofurantoinu dosáhlo 70% pacientek (vs. 58%) (12). To je v souladu se systematickým přehledem literatury s metaanalýzou, který potvrzuje dobrou

Tab. 1. Dostupné léčivé přípravky s obsahem léčivé látky nitrofurantoin

Název	Síla	Léková forma	Dostupnost	Úhrada*
FUROLIN®	100 mg	IR, makrokrytal	Ano	Ano
FUROLIN®	50 mg	IR, makrokrytal	Ano	Ano

IR – okamžité uvolňování (makrokrystalická forma)

*léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění

účinnost nitrofurantoinu v léčbě nekomplikovaných IDMC a současně přijatelnou toxicitu krátkodobého podávání (5–7 dní) (13). Na použití nitrofurantoinu v první linii léčby nekomplikovaných IDMC se shodují doporučené postupy Evropské urologické společnosti (EAU) s lokálními konsenzuálními postupy v léčbě močových infekcí v ordinacích praktických lékařů, které nitrofurantoin upřednostňují jako léčivo první volby (11, 14). Alternativou v první linii je fosfomycin a pivmecillinam (11). S ohledem na prevenci rozvoje a vzniku bakteriální rezistence je doporučeno fosfomycin šetřit pro patogeny na běžná ATB rezistentní (14).

Profylaxe rekurentní nekomplikované infekce močových cest

Nitrofurantoin v makrokrystalické nebo mikrokrystalické formě je indikován k profylaxi recidivujících urologických infekcí u dospívajících a dospělých pacientů (9, 10). Nitrofurantoin ve formě s prodlouženým uvolňováním není k této indikaci vhodný a také tuto indikaci nemá uvedenou v SPC. V systematickém přehledu literatury s metaanalýzou je uvedeno, že nitrofurantoin je vysoce účinný v prevenci IDMC a závažné nežádoucí účinky se vyskytují zřídka. Je nutné mít na paměti, že závažné nežádoucí účinky jsou v tomto případě typu C (toxicita léčiv při dlouhodobém podávání terapeutických dávek) (15). Doporučení EAU, stejně jako doporučené postupy pro praktické lékaře ohledně profylaxe rekurentních IDMC, zahrnují podávání nitrofurantoinu v subinhibiční dávce jednou denně s tím, že je doporučeno zohlednit místní stav rezistence a není doporučení stran optimální celkové délky podávání a je nutné celkovou délku léčby hodnotit individuálně.

Asymptomatická bakteriurie (off-label)

Kromě výše uvedených indikací, které jsou on-label, existuje dostatek důkazů pro použití či nepoužití nitrofurantoinu v off-label

indikaci léčby asymptomatické bakteriurie (ABU). Tato indikace byla hodnocena například v prospektivní kohortové studii s vnořenou randomizovanou kontrolovanou studií oproti placebo. Primárním cílovým parametrem byla pyelonefritida současně s nebo bez předčasného porodu. V rámci kompozitivního výsledku se podíl žen s pyelonefritidou, předčasným porodem nebo kombinací nelišil v placebo ramenu či u neléčených pacientek mezi ABU pozitivními a ABU negativními pacientkami (upravený poměr šancí = 1,5; 95% CI: 0,6–3,5). U více žen ABU pozitivních, které nebyly léčeny nebo obdržely placebo, byl pozorován častější rozvoj pyelonefritidy než u žen s negativní ABU (2,4% oproti 0,6%). V randomizované kontrolované studii bylo méně žen ABU pozitivních v ramenu s nitrofurantoinem, u kterých se objevila symptomatická IDMC, než u ABU pozitivních žen v ramenu s placebem. Tento výsledek nebyl statisticky signifikantní ($p = 0,18$) (16). Nitrofurantoin lze zvážit pro léčbu ABU u těhotných pacientek po co nejkratší dobu, pokud je to nutné, jelikož jinak ABU zásadně neléčíme (výjimkou je nález u gravidních pacientek, kde bez antimikrobiální léčby může dojít k rozvoji akutní pyelonefritidy s možnými komplikacemi, potratu nebo předčasnému porodu). Podání nitrofurantoinu však v pozdních fázích těhotenství zvyšuje riziko hemolýzy u novorozence (14). Dle aktuálních doporučených postupů EAU je doporučeno skrínovat a léčit ABU pouze u pacientů před urologickou operací či těhotných pacientek, pokud jsou u nich přítomny rizikové faktory (11). Alternativní ATB by měla být použita u těhotných pacientek s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Je nutné také myslet na to, že v případě dostupných léčivých přípravků s obsahem nitrofurantoinu je tato indikace v ČR off-label (10).

Doporučené dávkování

V ČR je v současné době dostupný a hrazený z prostředků veřejného zdravotnictví pouze léčivý přípravek FUROLIN® o síle 50 mg nebo 100 mg. U tohoto léčivého přípravku je

v SPC uvedeno dávkování pro dospělé a dospívající, které lze více či méně považovat za nedostatečně specifické. Přehled dávkování dle SPC je uveden v tabulce 2.

Doporučené postupy

Česká urologická společnost své vlastní aktuální doporučené postupy pro léčbu močových infekcí nemá a doporučuje se řídit doporučenými postupy EAU. Makrokrytalický nitrofurantoin má být podáván v dávce 50–100 mg čtyřikrát denně po dobu pěti dnů. U rekurentních IDMC je nitrofurantoin doporučen profylakticky v dávce 50–100 mg jednou denně nejlépe před spaním (11). V recentní publikaci Konsenzuální postupy v léčbě močových infekcí je uvedeno následující doporučení pro empirickou léčbu akutní cystitidy v tabulce 3 (14). Poznámka pod čarou ke gastrointestinální nesnášenlivosti byla s ohledem na nedostupnost makrokrytalického nitrofurantoinu v době vydání předmětné publikace vázána především na mikrokrytalický nitrofurantoin, který je hůře snášen z důvodu rychlé absorpce.

Studie

Recentní studie zaměřená na farmakokinetiku makrokrytalického nitrofurantoinu srovnávala podání 50 mg po 6 hodinách a 100 mg po 8 hodinách. Ukázalo se, že plazmatické koncentrace jsou sice závislé na dávce, nicméně z terapeutického pohledu důležitější koncentrace v moči byla na dávce nezávislá, což napovídá saturabilní exkreci nitrofurantoinu do moči. Mírně vyšší hodnoty (943,49 vs. 855,95 mg·h/l) plochy pod křivkou za 24 hodin (AUC_{0-24}) byly naměřeny v moči u pacientů, kteří dostávali 50 mg nitrofurantoinu po 6 hodinách. Jestli byl tento rozdíl klinicky významný, nebylo možné posoudit, jelikož se jednalo o farmakokinetickou studii. Autoři upozorňují na vysokou inter-individuální variabilitu jak koncentrací v plazmě, tak v moči (17).

Poruchy eliminačních orgánů

Užití nitrofurantoinu je dle EAU kontraindikováno při odhadované glomerulární filtraci (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² z důvodu vyššího rizika nežádoucích účinků, což je v diskrepanci s údaji pro speciální populace uvedené v SPC, na základě kterých je nitrofurantoin kontraindikován při eGFR < 45 ml/min/1,73 m²

Tab. 2. Přehled doporučeného dávkování dle SPC pro léčivý přípravek FUROLIN

Indikace	Dávkování	Síla	Délka terapie
Akutní nekomplikované infekce dolních močových cest	3–4 dávky každých 8 nebo 6 hodin	200–400 mg	3–5 dnů
Dlouhodobá profylaxe recidivujících nekomplikovaných infekcí dolních močových cest	Večer před spaním	50–100 mg	Dlouhodobě

SPC – souhrn údajů o přípravku

Tab. 3. Doporučená empirická antibiotická léčba akutní cystitidy (převzato dle (14))

Antibiotikum	Dávkování	Délka léčby	Komentář
Léčba u žen			
Nitrofurantoin ¹	100 mg/8–6 hod.	5 dnů	
Pivmecillinam	200–400 mg/8 hod.	3 dny	
Fosfomycin	3 g jednorázově	1 den	Dávku je vhodné po 24–48 hod. opakovat, tj. minimálně 2 dávky
Alternativa			
Cefadroxil	500 mg/12 hod.	3–5 dnů	
Gentamicin	5 mg/kg	Jednorázově	Mimo 2. trimestr gravidity
Léčba u mužů			
Kotrimoxazol	960 mg/12 hod.	7 dnů	
Pivmecillinam	200–400 mg/8 hod.	5 dnů	
Amoxicilin/k. klavulanová	1 g/8 hod.	5–7 dnů	
Gentamicin	5 mg/kg	à 24 hod, minimálně 2 dávky	

Přesahuje-li lokální rezistence 15 %, pak není antibiotikum vhodné k empirické léčbě.

¹Při podání nitrofurantoinu je nutné nezaměňovat možné gastrointestinální nežádoucí účinky s alergií. Nežádoucí účinky nejsou vázány na účinnou látku, ale na přídatné komponenty léčivého přípravku. Gastrointestinální intoleranci lze zmírnit současným podáním spolu s jídlem.

(9, 10, 11). Toto doporučení vychází z retrospektivní studie s cílem zjistit, zdali je léčba nitrofurantoinem u žen s renálním poškozením spojena s vyšším rizikem selhání léčby nebo nežádoucích účinků. Z kohorty 21 317 pacientek bylo u 3 888 možné určit funkční stav ledvin. Středně závažné (30–49 ml/min/1,73 m²) a závažné (10–29 ml/min/1,73 m²) poškození ledvin bylo přítomné u 166, respektive 20 pacientek. V této studii nebyla pozorována signifikantně vyšší incidence selhání terapie u pacientek s renální insuficiencí. Riziko nežádoucích účinků bylo u pacientek s eGFR < 50 ml/min/1,73 m² signifikantně vyšší než u pacientek s eGFR nad 50 ml/min/1,73 m² (upravené HR 4,1 95% CI 1,31–13,09) (18).

Délka podávání

Dle mezinárodních doporučených postupů má být délka terapie IDMC nitrofurantoinem minimálně 5 dní (11). Toto je částečně v souladu se SPC (9). Srovnání účinnosti režimů nitrofurantoinu (5 dní) oproti kotrimoxazolu (3 dny) se věnovala randomizovaná studie s otevřeným designem, kde bylo sledováno 338 žen ve věku 18–45 let s akutní nekomplikovanou cystitidou. Hlavním vý-

sledkem bylo klinické vyléčení 30 dní po ukončení léčby. Sekundární výsledky zahrnovaly klinické a mikrobiologické vyléčení 5 až 9 dní po ukončení léčby. Bylo zjištěno, že 5denní léčba nitrofurantoinem je ekvivalentní z klinického i mikrobiologického hlediska 3denní kúře kombinací trimethoprim-sulfamethoxazol (pozn.: v ČR mají registrované přípravky s obsahem kombinace trimethoprim-sulfamethoxazol doporučenou délku terapie 7–10 dní, popřípadě 5–8 dní). Při porovnání s jednorázovým podáním fosfomycinu byla zjištěna signifikantně vyšší pravděpodobnost klinického vyléčení u 171 z 244 pacientů (70 %), kteří dostávali 5 dní nitrofurantoin, oproti 139 z 241 pacientů (58 %), kteří dostávali fosfomycin (rozdíl 12 % [95% CI, 4–21 %]; P = 0,004) (12). Recentní nizozemská retrospektivní studie ukázala rekurenci IDMC u 9,7 % a 10,9 % pacientů při 5denním dávkování pro nekomplikované cystitidy, respektive 7denním pro komplikované případy (19). V systematickém přehledovém článku s metaanalýzou prokázali autoři, že pokud je nitrofurantoin podáván pouze 3 dny, významně se snižuje jeho účinnost (13). Výše uvedená doporučení lze shrnout v tabulce 4.

Tab. 4. Přehled dávkování dle doporučených postupů a klinických studií pro léčivý přípravek FUROLIN

Indikace	Dávkování	Síla	Délka terapie
Akutní nekomplikované infekce dolních močových cest	3 dávky každých 8 hodin	300 mg (3 × 100 mg)	5 dnů
	4 dávky každých 6 hodin	200 mg (4 × 50 mg)	5 dnů
Dlouhodobá profylaxe recidivujících nekomplikovaných infekcí dolních močových cest	Večer před spaním	50–100 mg	Dlouhodobě

Závěr

V kontextu dostupných informací, realizovaných klinických studií a doporučených postupů lze považovat nitrofurantoin za léčivo první volby pro terapii nekomplikovaných IDMC. Makrokrytalický nitrofurantoin má oproti mikrokrytalickému lepší gastrointestinální snášenlivost. Dalšího zlepšení snášenlivosti současně se zlepšením biologické dostupnosti lze dosáhnout jeho podáním s jídlem. Nitrofurantoin lze indikovat v rámci různých onemocnění IDMC. První volbou má

být u nekomplikovaných IDMC. Na základě zjištěných informací lze upřesnit dávkovací schéma pro léčbu nekomplikovaných IDMC pro makrokrytalický nitrofurantoin 50 mg po 6 hodinách, případně 100 mg po 8 hodinách. Výhoda dávkování po 8 hodinách spočívá v pro pacienta snazším přizpůsobení jeho dennímu režimu. Kombinované přípravky obsahující makro- i mikrokrytalickou formu se mají podávat v síle 100 mg po 12 hodinách; ty však nejsou v ČR dostupné a rovněž nemají úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

V indikaci nekomplikovaných IDMC má být makrokrytalický nitrofurantoin podáván po dobu minimálně 5 dnů. Kratší terapie (3 dny) nedosahuje dle dostupných informací terapeutického cíle a může tak vést k selhání terapie. Výhodou makrokrytalického nitrofurantoinu je jeho použití v profylaxi rekurentních IDMC. V tomto případě se podává 50 mg nitrofurantoinu v jedné večerní dávce po dobu neomezeně dlouhou – vhodné je periodicky přehodnotit nutnost podávání a individuálně posoudit pacientův stav. Je možné (a relativně obvyklé) zvýšení profylaktické dávky na 100 mg. Kombinovaný přípravek není pro profylaxi rekurentních IDMC vhodný a jedná se tedy pouze o off-label indikaci (neuvezenou v SPC), jelikož pro toto použití není dostupná dostatečná klinická evidence.

LITERATURA

- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103-120.
- Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Use of old antibiotics now and in the future from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(10):881-885.
- Waller DG, Sampson AP. 51 – Chemotherapy of infections. In: Waller DG, Sampson AP, editors. *Medical Pharmacology and Therapeutics (Fifth Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2023 Nov 16]. p. 581–629. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702071676000518>.
- SZÚ. Močová studie 2021 [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 8]. Available from: https://archiv.szu.cz/uploads/documents/CeM/NRLs/atb/PSMR/mocova_studie/2021/PSMR_2021_EC.pdf.
- Douglas RG, Mandell GL. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases [Internet]. Eighth edition. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015 [cited 2023 Nov 9]. 1 p. (ClinicalKey). Available from: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20150008796>.
- Cunha BA. Nitrofurantoin – current concepts. *Urology.*

- 1988;32(1):67-71.
- Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. 1. vydání. Praha: Grada Publishing; 2018. 598 p.
- Shah S, Greenwood D. Interactions between antibacterial agents of the quinolone group and nitrofurantoin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* [Internet]. 1988 Jan [cited 2023 Nov 21];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3356622/>.
- SPC Furolin [Internet]. [cited 2023 Oct 30]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0241078.
- Merativa US LP. Merative Micromedex Web Application. 2023 [cited 2023 Nov 21]. Merative Micromedex®. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>.
- EAU Guidelines UTI. 2023.
- Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomicin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2018;73(8):456-457.
- Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(9):2456-2464.
- Matoušková M, Adámková V, Čechová M, Brodská H. Kon-

- senzuální postupy v léčbě močových infekcí. 1. vydání. Solen Medical Education; 2022. 120 p.
- Muller AE, Verhaegh EM, Harbarth S, et al. Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. *Clinical Microbiology and Infection.* 2017;23(6):355-362.
- Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases.* 2015;15(11):1324-1333.
- Huttner A, Wijma RA, Stewardson AJ, et al. The pharmacokinetics of nitrofurantoin in healthy female volunteers: a randomized crossover study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;74(6):1656-1661.
- Geerts AFJ, Eppenga WL, Heerdink R, et al. Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(9):1701-1707.
- Ten Doesschate T, Groenwold RHH, Bonten MJM, Van Werkhoven CH. Effectiveness of extended – versus normal-release nitrofurantoin for cystitis: an instrumental variable analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;74(11):3337-3343.

Urologie pro praxi
www.urologiepropraxi.cz



Management nežádoucích účinků léčby karcinomu ledviny

MUDr. Martin Matějů, Ph.D., MUDr. Michal Zubaľ

Onkologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty, Praha

Paradigma léčby metastatického světlobuněčného renálního karcinomu (mccRCC) prochází v posledních dekádách opakovaně výraznými proměnami – od léčby cytokiny, interleukinem-2 a interferonem- α přes terapii inhibitory tyrozinkináz (TKI) či inhibitory savčího cíle rapamycinu (mTOR) až po kombinované režimy založené na inhibitech kontrolního bodu imunity (ICI). Posledně jmenované kombinace, jež se v první linii terapie plně etablovaly v uplynulém desetiletí, získaly indikaci na základě rozsáhlých studií fáze III, které bez rozdílu používaly jako komparátor sunitinib. Patří k nim CheckMate214 (ipilimumab plus nivolumab), KEYNOTE 426 (pembrolizumab plus axitinib), JAVELIN Renal 101 (avelumab plus axitinib), CheckMate 9ER (nivolumab plus cabozantinib) a studie CLEAR (pembrolizumab plus lenvatinib).

Díky výsledkům výše uvedených klinických studií došlo k významnému rozšíření armamentária dostupných léčebných možností především v první linii paliativní terapie, a tím i k přelomové změně v přístupu k terapii zejména světlobuněčného RCC. V zahraničních i domácích klinických doporučeních panuje v tomto ohledu takřka nevšední shoda. I u nás dnes již můžeme volit z různých možností kombinace zmíněných preparátů, přičemž lze předpokládat, že do budoucna se jejich spektrum hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění bude nadále rozšiřovat. Indikace prvoliniové terapie, jež v léčebném schématu zaujímá zcela klíčové postavení, pak bude pro ošetřujícího lékaře znamenat nutnost velmi pečlivě posoudit rozličné klinické faktory, ekonomické aspekty a v neposlední řadě právě profil nežádoucích účinků konkrétní indikované kombinace a v souladu se zásadami personalizované medicíny pak pro každého jednotlivého pacienta zvolit optimální léčbu.

S ohledem na klinickou praxi v urologii si tento článek klade za cíl stručně přiblížit profily nežádoucích účinků jednotlivých léčebných přípravků a jejich kombinací dostupných v současnosti či v blízké budoucnosti v onkologické léčbě a zároveň i nastítnit přehled možností, jak lze k těmto nežádoucím účinkům terapeuticky přistupovat.

Klíčová slova: nežádoucí účinky, inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce/checkpoint inhibitory, inhibitory receptorových tyrozinkináz, inhibitory savčího cíle rapamycinu, karcinom ledviny.

Management of treatment-related adverse effects in renal cell carcinoma

The paradigm of treatment of metastatic clear cell renal carcinoma (mccRCC) has repeatedly undergone significant changes in recent decades – from treatment with cytokines, interleukin-2 and interferon- α to therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) or mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors to combined regimens based on immune checkpoint inhibitors (ICI). The combinations of ICI+ICI or ICI+TKIs have been fully established in the first line of therapy of mRCC in the past decade, based on large phase III studies using sunitinib as a comparator. These include CheckMate214 (ipilimumab plus nivolumab), KEYNOTE 426 (pembrolizumab plus axitinib), JAVELIN Renal 101 (avelumab plus axitinib), CheckMate 9ER (nivolumab plus cabozantinib) and CLEAR (pembrolizumab plus lenvatinib) study.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

MM – 80%; MZ – 20%

Cit. zkr: *Urol. praxi.* 2024;25(1):32-37
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.015>
Článek přijat redakcí: 8. 10. 2023
Článek přijat k tisku: 19. 11. 2023

MUDr. Martin Matějů
martin.mateju@vfn.cz

Thanks to results of the above-mentioned studies there has been a significant expansion of the armamentarium of available treatment options, especially in the first line of mRCC palliative therapy, and thus a remarkable shift in the approach to RCC therapy in general. Almost unusual agreement in this regard can be perceived in both international and national clinical guidelines. At present, Czech clinicians can choose from various combinations of the aforementioned agents. It can be assumed that in the future the range of treatment reimbursed by public health insurance will continue to expand. The indication of first-line therapy which plays a crucial role in RCC treatment algorithm will then require to carefully assess various clinical factors, economic aspects and, last but not least, the adverse events profile of each combination and, in accordance with the principles of personalized medicine, consider the optimal treatment for each individual patient.

With regard to clinical practice in urology, this article strives to briefly describe the safety profiles and adverse events of individual drugs and their combinations used currently in the treatment of RCC and to outline possible therapeutic approaches to these adverse events.

Key words: adverse events, checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, mammalian target of rapamycin inhibitors, kidney cancer.

Nežádoucí účinky dle skupiny léčebných preparátů

Inhibitory receptorových tyrozinkináz (TKI)

V prvním desetiletí nového tisíciletí se v systémové terapii světlobuněčného karcinomu ledviny prosadily inhibitory receptorových tyrozinkináz (TKI). Jejich podávání sice přineslo významné prodloužení doby přežití bez progresu (*progression free survival*, PFS) i celkového přežití (*overall survival*, OS), což bylo potvrzeno již v pilotní studii srovnávající sunitinib a interferon alfa (IFN- α), kde byl ve skupině se sunitinibem zaznamenán významně delší jak medián PFS (11 vs. 5 měsíců), tak i medián OS (26,4 vs. 21,8 měsíce) (1). Na druhou stranu však mohou TKI vyvolávat celou škálu typických nežádoucích účinků (Tab. 1), jež jsou inherentně spojeny se samotným mechanismem jejich působení. Konkrétně se jedná o inhibici signálů růstových faktorů, zejména pak o blokování signální dráhy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF).

Spektrum nežádoucích účinků je u celé skupiny uvedených léčiv obdobné, co se však u jednotlivých preparátů může lišit, je četnost či stupeň (*grade*) nežádoucích účinků (Tab. 2), a to i v závislosti na linii terapie, v níž je dané léčivo indikováno (2). Kritické zhodnocení a porovnání nežádoucích účinků jednotlivých léčiv je navíc komplikováno faktem, že se mohou různit data uvedená v registračních studiích (např. procentuální zastoupení závažnějších nežádoucích účinků třetího a čtvrtého stupně u sunitinibu) od výsledků studií, kde byl preparát použit jako komparátor.

Dnes se u nás s TKI setkáváme převážně v monoterapii. V národních i mezinárodních doporučeních jsou sice kombinované režimy TKI s ICI v první linii léčby shodně preferovány, v České republice však u většiny chybí úhrada. Donedávna jedinou výjimku tvořila kombinace axitinibu s avelumabem v první linii terapie u dobré prognostické skupiny (dle *International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC) (3, 4). Od září 2023 máme v ČR nově k dispozici kombinaci lenvatinibu s pembrolizumabem, a to pro skupinu pacientů se střední a špatnou prognózou (dle IMDC). TKI v monoterapii jsou též v první linii paliativní terapie mRCC doporučeny u těch pacientů ve střední a špatné prognostické skupině, kteří nejsou vhodní k léčbě v současnosti hrazenými kombinovanými režimy ICI + ICI (ipilimumab plus nivolumab) (5) či ICI + TKI (lenvatinib plus pembrolizumab) (6).

Ve vyšších liniích léčby hraje ovšem monoterapie TKI i nadále významnou roli především po kombinovaném režimu s imunoterapií v první linii. Úloha kombinovaných režimů ve druhé a třetí linii po režimu obsahujícím imunoterapii v první linii ovšem zatím není zcela vyjasněna a je předmětem četných aktuálně probíhajících klinických studií. K dispozici pak jsou negativní výsledky studie CONTACT-03, kde přidání atezolizumabu ke cabozantinibu

Tab. 1. Spektrum častých nežádoucích účinků TKI

po progresi na režimu obsahujícím ICI nevedlo k lepším klinickým výsledkům, a naopak zde byla zaznamenána vyšší toxicita léčby (7).

Jestliže jsou TKI podávány v kombinaci s imunoterapií, je třeba orientovat se rámcově v možných nežádoucích účincích jednotlivých TKI a znát délku jejich biologického poločasu (Tab. 3), aby bylo v případě přerušení terapie z důvodů nežádoucích účinků možné odlišit, zda se jedná např. o průjem související s podáváním TKI, jenž by měl po vysazení perorální léčby ustát v rozmezí dvou až pěti

Tab. 2. Nejčastější nežádoucí účinky u jednotlivých preparátů (řazení odpovídá frekvenci výskytu uváděné v registračních studiích) (2)

Sunitinib	hypertenze, únava, průjemy, PPE, leukopenie, trombopenie
Axitinib	hypertenze, průjemy, únava, anorexie
Pazopanib	únava, PPE, elevace jaterních transamináz
Cabozantinib	hypertenze, průjemy, anorexie, PPE, váhový úbytek, anémie
Lenvatinib	průjemy, hypertenze, únava, anorexie, proteinurie, nauzea, zvracení
Tivozanib	hypertenze, únava, průjemy, anorexie, dysfonie

Tab. 3. Plazmatický poločas jednotlivých TKI (9)

Sunitinib	40–60 hodin
Axitinib	2–6 hodin
Pazopanib	31 hodin
Cabozantinib	110 hodin
Lenvatinib	28 hodin

biologických poločasů (90–97% eliminace léčiva z organismu) (8), či zda se naopak jedná o imunitně podmíněnou kolitidu (u níž je třeba urychleně zahájit adekvátní imunosupresivní léčbu). Z tohoto pohledu tedy kombinace s TKI s kratším plazmatickým poločasem působí jako vhodnější terapeutická volba, toto kritérium by však nemělo být jediným vodítkem při rozhodování a je vždy potřeba doplnit jej komplexnější rozvahou.

Zvládání nežádoucích účinků TKI je vhodné zahájit pomocí podpůrných opatření, k nimž patří především symptomatická terapie (lokální dermatologická léčba, terapie hypertenze, dietní opatření, antiaritmika, prokinetika, antiemetika, nutriční podpora, analgezie atp.). Základní principy managementu vyššího stupně nežádoucích účinků TKI pak představují redukce dávky, změna dávkovacího schématu, případně dočasné přerušování či permanentní ukončení terapie. V tomto ohledu má perorální forma TKI oproti intravenózně podávané imunoterapii zřejmou výhodu. Při prokázané intoleranci léčiva lze potom zvážit rotaci jednotlivých TKI preparátů.

Inhibitory mTOR

Další možností paliativní léčby mRCC ve vyšších liniích terapie je podání mTOR inhibitorů. Zjednodušeně lze říci, že aktivace mTOR komplexu podporuje buněčný růst, proliferaci a diferenciaci a působí též antiapoptoticky (10). Inhibice mTOR by tak měla vykazovat kýžený protinádorový efekt, který je v současnosti využíván buďto v monoterapii everolimem či temsirolimem, nebo v kombinaci s lenvatinibem. Paleta nežádoucích účinků mTOR inhibitorů je poměrně pestrá, což souvisí s velkým množstvím intracelulárních systémů, jichž se inhibice dotýká. Nejčastěji bývají v klinických studiích uváděny stomatitida, neinfekční pneumonitida, hematologická toxicita (zejména neutropenie a trombopenie) a dále potom metabolické komplikace terapie, jako je například hyperglykemie či dyslipidemie (11).

Obecně platí, že při nejnižším stupni nežádoucích účinků (grade 1) není nutné léčbu mTOR inhibitory přerušovat, v případě druhého stupně je vhodné nad přerušením terapie uvažovat zejména u neinfekční pneumonitidy přetrvávající déle než čtyři týdny, při třetím stupni jakýchkoli nežádoucích účinků je potom do úpravy k nejnižšímu stupni vysazení terapie jednoznačně doporučeno. Další pokračování terapie pak vyžaduje 50% redukci dávky. Permanentní ukončení terapie by mělo být v každém případě zváženo, pokud dojde k rekurenci pneumonitidy třetího stupně či projeví-li se jakékoli jiné nežádoucí účinky čtvrtého stupně (10).

V dnešní době však mTOR inhibitory hrají v mezinárodních doporučeních v terapii mRCC okrajovější roli a jsou vnímány spíše jako alternativa vyšší linie terapie v situaci, kdy již nejsou dostupné jiné terapeutické možnosti (12).

Interleukin 2, interferon a bevacizumab

Jelikož současná klinická doporučení již interferon, interleukin 2 či bevacizumab neuvádějí či je zmiňují pouze marginálně, nebyly vzhledem k zaměření textu orientovaného na klinickou praxi do výčtu zahrnuty.

Imunoterapie checkpoint inhibitorů

V poslední dekádě se v praxi čím dál významněji prosazuje moderní imunoterapie, jež je založena na monoklonálních protilátkách proti kontrolním bodům imunitní reakce, tzv. **checkpoint inhibitorů**. V současnosti se v léčbě mRCC standardně používají čtyři základní preparáty. Centrálně působící ipilimumab (anti-CTLA-4 protilátka) a periferně působící pembrolizumab, nivolumab (anti-PD-1 protilátka) či avelumab (anti-PD-L1 protilátka). Jejich nespornou výhodou je vysoká a dlouhotrvající účinnost, jež je však provázena nemalým rizikem výskytu specifických, často závažných nežádoucích účinků, jejichž profil přímo souvisí s mechanismem působení imunoterapie (13). Zjednodušeně lze říci, že imunoterapie checkpoint inhibitorů navozuje nespecifické snížení tolerance imunitního systému k různorodým antigenům. To následně vede ke zvýšení protinádorové aktivity imunitního systému, zároveň však

ale snížení této tolerance může způsobit senzitivizaci imunitního systému ke tkáním těla vlastním, a tím podnítit rozvoj tzv. imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs), jež ve své podstatě představují autoimunitní reakci organismu (14).

Nejčastěji se imunitně podmíněné nežádoucí účinky klasifikují podle orgánových soustav, jež jsou autoimunitní reakcí zasaženy (Tab. 4).

Spektrum imunitně podmíněných nežádoucích účinků může být ovlivněno specifickým charakterem imunitního systému konkrétního pacienta, stavem jeho mikrobiomu, souvisejícími komorbiditami a v neposlední řadě též typem indikovaného checkpoint inhibitoru (14).

U imunitně podmíněných nežádoucích účinků prvního stupně lze ve většině případů u asymptomatických pacientů v podávání imunoterapie checkpoint inhibitory pokračovat, je však třeba vyloučit jinou etiologii stavu a pacienta důkladněji monitorovat. Nežádoucí účinky druhého stupně vyžadují dočasné přerušování léčby, ev. podání nízké dávky perorální imunosupresivní kortikoterapie, dokud se stav pacienta neupraví na stupeň 0 či 1. Při záchytu imunitně podmíněné reakce třetího až čtvrtého stupně je až na výjimky nutné léčbu checkpoint inhibitory trvale ukončit a bezodkladně zahájit intenzivní kortikoterapii, preferenčně podat intravenózně methylprednisolon (1–2 mg/kg 1–2× denně), případně perorálně prednison (1–2 mg/kg/den). Pokud se stav pacienta do dvou až tří dnů nezlepší, je indikováno přidání další imunosuprese, např. aplikace infliximabu (intravenózně 5 mg/kg) či mykofenolátu mofetilu (0,5–1 g 2× denně intravenózně či 1,5 g 2× denně perorálně), přičemž zde je na místě připomenout, že infliximab by se pro svou hepatotoxicitu neměl podávat při elevaci jaterních enzymů. Dále je pak třeba zdůraznit, že po stabilizaci stavu a zmírnění nežádoucích účinků nelze kortikoterapii ukončit narázově, ale je nutné její dávku postupně v průběhu čtyř až šesti týdnů snižovat (temperovat) k minimální efektivní dávce či úplnému vysazení (15).

V léčbě metastatického renálního karcinomu se v ČR v současnosti setkáváme s monoterapií ICI ve druhé a třetí linii paliativní terapie, a to po předchozí monoterapii TKI (16). Od červ-

na 2023 je však i u nás nově z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazena adjuvantní léčba vysoce rizikových renálních karcinomů monoterapií pembrolizumabem (17).

Ačkoli léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků zajišťuje v systému péče klinický onkolog či intenzivista, je k jejich úspěšnému zvládnutí zcela zásadním momentem stav pacienta včas rozpoznat, správně jej vyhodnotit a bezodkladně zahájit terapii. Ošetřující lékař se tak neobejde bez spolupráce se všemi odborníky, kteří do péče o pacienta vstupují, protože je ideálem, aby byli všichni zúčastnění alespoň v základních obrysech obeznámeni jak se symptomatikou imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jejich riziky, tak i se základními principy jejich zvládnutí.

Kombinované režimy

První kombinací, jež pronikla do klinických doporučení v rámci první linie paliativní terapie mRCC, se stal ipilimumab s nivolumabem. Postupem času pak bylo z výsledků jednotlivých klinických studií stále více patrné, že kombinovaným režimům patří budoucnost, a to nejen jedná-li se o kombinaci dvou checkpoint inhibitorů, ale nověji též i režimů založených na kombinaci checkpoint inhibitoru s TKI.

Do podzimu 2023 byla u pacientů ve středním a vyšším riziku (dle IMDC) jedinou u nás dostupnou kombinací v první linii léčby kombinovaná terapie ipilimumabem s nivolumabem. Spektrum nežádoucích účinků je zde obdobné jako u monoterapie, pouze se pochopitelně zvyšuje riziko jejich výskytu, a to zejména v časně fázi léčby. Důvodem je fakt, že je léčebné schéma zahájeno nejprve čtyřmi podáními kombinované terapie, po nichž následuje udržovací fáze v podobě monoterapie nivolumabem (18). Způsob managementu nežádoucích účinků je v případě kombinace dvou checkpoint inhibitorů v zásadě totožný jako u monoterapie (viz výše).

Donedávna byla jedinou dostupnou terapií kombinující TKI s checkpoint inhibitorem, jež byla v ČR hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění pouze u dobré prognostické skupiny (dle IMDC), axitinib s avelumabem. Recentně vstoupila na scénu též kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem, a to pro skupinu pacientů

ve středním a vysokém riziku (6). Lze navíc doufat, že časem dojde v souladu s mezinárodními doporučeními k dalšímu rozšiřování spektra pojišťovny hrazených kombinací checkpoint inhibitorů s TKI.

Důležité je v tomto kontextu zmínit, že u kombinací imunoterapie s TKI byla v regist-

račních klinických studiích, jež jsou uvedeny v úvodu článku, zaznamenána relativně vysoká incidence závažnější toxicity, a to konzistentně napříč hodnocenými kombinacemi (Tab. 5). Je třeba též zdůraznit, že komparátor (sunitinib) vykazoval v těchto studiích vyšší profil toxicity než ve své registrační

Tab. 4. Nejfrekventovanější imunitně podmíněné toxicity

Kožní	vyrážka bulózní dermatitida vážné kožní nežádoucí účinky (SCAR)
Gastrointestinální	kolitida hepatitida
Plicní	pneumonitida
Endokrinní	primární hypotyreóza hypertyreóza primární adrenální insuficience hypofyzitida diabetes
Muskuloskeletální	artritida myozitida polymyalgie
Ledvinné	nefritida
Neurologické	myastenia gravis Guillainův-Barrého syndrom periferní neuropatie autonomní neuropatie aseptická meningitida encefalitida transverzální myelitida
Hematologické	hemolytická anémie získaná trombotická trombocytopenická purpura (TTP) hemolyticko-uremický syndrom (HUS) aplastická anémie lymfopenie imunitní trombocytopenie (ITP) získaná hemofilie A
Kardiovaskulární	myokarditida perikarditida arytmie komorová dysfunkce se srdečním selháváním a vaskulitidou žilní tromboembolismus
Okulární	uveitida/iritiditida episkleritida

Tab. 5. Přehled nejčastějších nežádoucích účinků u kombinačních režimů v terapii mRCC (seřazeny sestupně dle frekvence)

Nejčastější nežádoucí účinky	Jakéhokoli stupně	Třetího a vyššího stupně
CheckMate214 (ipilimumab + nivolumab)	únava pruritus průjmy	únava průjmy vyrážka
KEYNOTE 426 (axitinib + pembrolizumab)	průjmy hypertenze hypotyreóza	hypertenze elevace ALT průjmy
JAVELIN Renal 101 (axitinib + avelumab)	průjmy hypertenze únava	hypertenze průjmy elevace ALT
CheckMate 9ER cabozantinib + nivolumab	průjmy PPE hypotyreóza	hypertenze PPE průjmy elevace lipázy
CLEAR (lenvatinib + pembrolizumab)	průjmy hypertenze hypotyreóza	hypertenze průjmy proteinurie

studii, kde byl porovnáván s interferonem alfa. Zaznamenaná vyšší toxicita sunitinibu oproti původní registrační studii může být zapříčiněna mnohými vlivy (např. jinou metodikou hlášení či subjektivním hodnocením pacienta či investigátora), podle aktuálních výsledků se nicméně zdá, že kombinované režimy nevykazují významně vyšší toxicitu než monoterapie sunitinibem. Spektrum nežádoucích účinků zaznamenané v příslušných studiích nepřesáhlo očekávané předpoklady a víceméně odpovídalo kombinaci nežádoucích účinků jednotlivých preparátů (4, 6, 18–20).

Při zvládání toxicit spojených s kombinovanou terapií je největší výzvou právě toto prolínání nežádoucích účinků (nejčastěji kožních či gastrointestinálních toxicit a únavy), správné odlišení jednotlivých etiologických agens a především včasná volba vhodné sanační terapie.

U režimů kombinujících axitinib s ICI (avelumab či pembrolizumab) poskytuje jistou výhodu výrazně kratší biologický poločas axitinibu (do 6 hodin). K nejčastějším nežádoucím účinkům u těchto kombinovaných režimů patří průjem, hepatitida/elevace jaterních enzymů a únava. Podle stupně a charakteru nežádoucích účinků je třeba zahájit adekvátní symptomatickou terapii, případně s následnou substituční hormonální terapií. Vždy je však nutno předem vyloučit zejména infekční etiologie u průjmů či hepatitidy a endokrinopatie u únavy. Při výskytu nežádoucích účinků prvního stupně se standardně pokračuje v kombinované terapii se sledováním dynamiky obtíží při symptomatické terapii. U nežádoucích účinků druhého stupně se doporučuje podávání axitinibu po dobu 48 až 72 hodin přerušit. V případě zlepšení stavu pacienta lze následně dávku axitinibu redukovat a/nebo jej podávat v intermitentním režimu (terapeutické pauzy v rozmezí 48 až 72 hodin). Jestliže ale nenastane zlepšení symptomů, pak má být terapie ICI přerušena a zahajuje se imunosupresivní léčba (jak již je popsáno výše). Při nežádoucích účincích třetího a čtvrtého stupně se jednoznačně doporučuje kombinovaný režim axitinibu s ICI ihned přerušit a započít imunosupresivní terapii. Zapotřebí může být též hospitalizace pacienta (21).

Tab. 6. Frekvence nežádoucích účinků jednotlivých kombinovaných režimů (dle výsledků registračních studií)

Nežádoucí účinky	kombinovaná terapie		sunitinib	
	jakéhokoli stupně	třetího a vyššího stupně	jakéhokoli stupně	třetího a vyššího stupně
CheckMate214 (ipilimumab + nivolumab)	94 %	48 %	97 %	64 %
KEYNOTE 426 (axitinib + pembrolizumab)	96 %	67 %	97 %	62 %
JAVELIN Renal 101 (avelumab + axitinib)	99,5 %	71,2 %	99,3 %	71,5 %
CheckMate 9ER (cabozantinib + nivolumab)	97 %	65 %	93 %	68 %
CLEAR (lenvatinib + pembrolizumab)	99,7 %	82,4 %	98,5 %	71,8 %

Perspektivy

Jelikož v současnosti přibývá v léčebném schématu stále více preparátů v nejrůznějších kombinacích, lze předpokládat, že nastavený trend bude i nadále pokračovat, mnohdy za cenu navýšení toxicity. Probíhající studie se již neomezuji toliko na dvojkombinace léčivých látek – aktuálně se zkoušejí nejen zavedené režimy v trojkombinacích, ale i kombinování s nově testovanými látkami. Na poslední konferenci ASCO GU tak kupříkladu byly publikovány výsledky trojkombinace ipilimumab plus nivolumab plus cabozantinib, kdy bylo na jedné straně zaznamenáno signifikantní prodloužení času bez progresu, na straně druhé však byla oproti dvojkombinaci ipilimumabu s nivolumabem popsána jednoznačně vyšší toxicita (22). Za příklad inovativního přípravku potom může posloužit belzutifan (inhibitor HIF2 alfa), který jakmile prokázal protinádorovou aktivitu u neselektovaných pacientů ve studiích fáze I a II, je již hned zkoušen též v trojkombinaci s lenvatinibem a pembrolizumabem (23, 24).

Závěr

V prevenci a managementu nežádoucích účinků v terapii mRCC hraje zcela zásadní roli informovanost, a to nejen pacienta a všech pečujících osob, ale i ošetřujících lékařů zainteresovaných specializací. Neméně důležitou podmínku kvalitní péče představuje též dobrá součinnost celého multidisciplinárního týmu. Lékaři by vždy měli po známkách nežádoucích účinků aktivně pátrat, a nikoli jen vyčkávat, zda je pacient při vyšetření sám zmíní. Včasná diagnostika a správně načasované zahájení terapie nežádoucích účinků mohou totiž být pro další osud pacienta naprosto zásadním momentem.

V současnosti je sice v ČR z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazeno jen omezené množství preparátů a jejich kombinací, celá řada pacientů však může podstupovat kombinovanou či inovativní terapii v rámci klinických studií, na základě mimořádného schválení revizním lékařem či si terapii mohou sami hradit z vlastních prostředků. Je proto nutné, abychom v praxi byli se všemi teoreticky indikovatelnými preparáty a jejich kombinacemi alespoň rámcově obeznámeni, a mohli tak v případě rozvoje nežádoucích účinků i u nestandardní či nehrazené terapie adekvátně a včas reagovat.

Dále je potřeba připomenout, že vzhledem k nezpochybnitelným úspěchům imunitní terapie v léčbě malignit obecně a jejího postupného pronikání do časnějších stadií terapie lze předpokládat, že i u ccRCC se s ní analogicky budeme do budoucna setkávat, ať už v monoterapii, či v kombinacích nejen v paliativní či nově i v adjuvantní léčbě, ale pravděpodobně i v rámci terapie neoadjuvantní. V nových indikacích, kdy jsou léčeni pacienti, kteří teoreticky mohou dosáhnout dlouhodobé remise i bez specifické terapie, pak dostává správný management zejména imunitně podmíněných AE zcela nový rozměr. Uvedené konsekvence se tedy dotýkají též urologů, u nichž pacienti léčení systémovou terapií často hledají pomoc, ať už z důvodu předchozího kontaktu v rámci diagnostiky či managementu primární terapie, nebo v rámci řešení lokoregionálních komplikací provázejících progresi onemocnění. Onkologický pacient s život ohrožujícími nežádoucími účinky systémové terapie se tak snadno může objevit i na urologickém JIPu.

Závěrem je třeba zdůraznit, že do budoucna by se výskytu a zvládání nežádoucích účinků

ků a zejména pak irAEs měla věnovat větší pozornost již v rámci plánování prospektivních klinických studií. I vzhledem k výše zmíněnému předpokladu, že trend kombinování léčiv

k dosažení vyšší efektivity protinádorové léčby bude pokračovat, což může vést ke zvýšenému výskytu i vyšší závažnosti nežádoucích účinků terapie, je totiž jednoznačně zapotřebí

identifikovat nové genetické a mikrobiální biomarkery nejen imunitně podmíněných nežádoucích účinků a aktivně rozvíjet možnosti jejich předcházení (25).

LITERATURA

- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(22):3584-3590.
- Alonso-Gordo A, García-Bermejo ML, Grande E, et al. Targeting Tyrosine Kinases in Renal Cell Carcinoma: „New Bullets against Old Guys”. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(8):1901.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor – Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5794-5799.
- Haanen JBAG, Larkin J, Choueiri TK, et al. Extended follow-up from JAVELIN Renal 101: subgroup analysis of avelumab plus axitinib versus sunitinib by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk group in patients with advanced renal cell carcinoma. *ESMO Open*. 2023;8(3):101210.
- SÚKL, Detail varianty léčivého přípravku (YERVOY – 5MG/ML INF CNC SOL 1X10ML) [Internet] [Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0185101].
- Choueiri TK, Eto M, Motzer R, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology*. 2023;24(3):228-238.
- Pal SK, Albiges L, Tomczak P, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10397):185-195.
- Hallare J, Gerriets V. Half Life. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
- EMA, Sutent, Inlyta, Votrient, Cabometyx, Kisplyx : EPAR – Product information [Internet] [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human>].
- EMA, Afinitor : EPAR – Product information [Internet] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afinitor#product-information-section>.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116(18):4256-4265.
- NCCN Guidelines, Kidney Cancer, Version: 1.2024, [Internet].
- Dutcher JP, Flippot R, Fallah J, Escudier B. On the Shoulders of Giants: The Evolution of Renal Cell Carcinoma Treatment – Cytokines, Targeted Therapy, and Immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2020(40):418-435.
- Kyllarová A, Kubeček O, Trojanová P, et al. Immunotherapy related toxicities. *Onkologie*. 2017;11:83-87.
- Lakomý R, Poprach A. Sideeffects of Modern Immunotherapy and How to Solve Them in the Clinics. *Klin Onkol*. 2015;28 Suppl 4:4s103-114.
- Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomised, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020;126(18):4156-4167.
- Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(9):1133-1144.
- Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001079.
- Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(12):1563-1573.
- Motzer RJ, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(7):888-898.
- Grünwald V, Voss MH, Rini BI, et al. Axitinib plus immune checkpoint inhibitor: evidence- and expert-based consensus recommendation for treatment optimisation and management of related adverse events. *British journal of cancer*. 2020;123(6):898-904.
- Choueiri TK, Powles T, Albiges L, et al. Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(19):1767-1778.
- Choueiri TK, Plimack ER, Powles T, et al. Phase 3 study of first-line treatment with pembrolizumab + belzutifan + lenvatinib or pembrolizumab/quavonlimab + lenvatinib versus pembrolizumab + lenvatinib for advanced renal cell carcinoma (RCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(6 suppl):TPS399-TPS.
- Choueiri TK, McDermott DF, Merchan J, et al. Belzutifan plus cabozantinib for patients with advanced clear cell renal cell carcinoma previously treated with immunotherapy: an open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2023;24(5):553-562.
- Conroy M, Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nature Communications*. 2022;13(1).

35.

VÝROČNÍ SETKÁNÍ DĚTSKÝCH UROLOGŮ



5.–6. 4. 2024 / OLOMOUC / Central Park Flora

Bližší informace na: <https://uro.registrace-solen.cz>



Interakce léků používaných v léčbě infekcí močových cest s jinými léčivými přípravky a doplňky stravy

MUDr. Miroslava Ryšánková¹, MUDr. Marie Hurtová^{1,2}

¹Urologie Náchod, s. r. o.

²Urologická klinika FNHK, Hradec Králové

Infekce močových cest jsou velmi časté. Obvykle se jedná o akutní infekci, se kterou se minimálně jednou v průběhu života setká většina urologických pacientů. Léčba akutní infekce většinou není náročná. Problém nastává v případě opakovaných zánětů, které nejsou v urologických ambulancích výjimkou. Jejich léčba je často dlouhodobá a kombinuje režimová opatření s užíváním doplňků stravy, obvykle přírodních přípravků. Je doplněna o imunoprofylaxi nebo chemoprofylaxi. Při těchto kombinacích je potřeba myslet na možné lékové interakce a kontraindikace podávání.

Klíčová slova: močové infekce, antibiotika, doplňky stravy, kontraindikace doplňků stravy, lékové interakce.

Drug interactions of drugs used in urinary tract infections and dietary supplements

Urinary tract infections are very common. It is usually an acute infection that most urological patients encounter at least once in their lifetime. Treatment of an acute episode is usually not difficult. Problem arises in case of recurrent inflammations that are not exception in urological practice. Their treatment is long-term, combining regimen measures with the use of dietary supplements, usually on herbal basis. It is supplemented with immunoprophylaxis or chemoprophylaxis. With these combinations possible drug interactions and contraindications need to be considered.

Key words: urinary tract infections, antibiotics, dietary supplements, contraindications to dietary supplements, drug interactions.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

A/N

FOSFOMYCIN

Bez vlivu

Doplňky stravy – interakce **nebyly popsány.**

Snížení účinku léčiva

Jídlo – může **oddalovat absorpci léčiva** s následným poklesem maximálních hladin v plazmě a v moči; doporučuje se **užívat přípravek na lačno nebo 2–3 hodiny po jídle.**
Souběžné podávání **metoklopramidu snižuje koncentraci fosfomycinu v séru** a v moči, což snižuje jeho účinnost; podobné účinky mohou mít i další léky zvyšující gastrointestinální motilitu.

Lékové interakce

V kombinaci **antikoagulačních přípravků** s fosfomycinem dochází ke **zvýšení aktivity perorálních antikoagulancií;** mezi rizikové faktory patří závažná infekce, věk a celkově špatný zdravotní stav, je obtížné určit, zda je změna INR způsobena infekčním onemocněním, nebo jeho léčbou

Cit. zkr: *Urol. praxi.* 2024;25(1):38-41
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.016>
Článek přijat redakcí: 23. 2. 2023
Článek přijat k tisku: 13. 12. 2023

MUDr. Miroslava Ryšánková
miroslava.rysankova@vzp.cz

NITROFURANTOIN	
Bez vlivu	Doplňky stravy – interakce nebyly popsány.
Pozitivní ovlivnění	Jídlo; mléko – snížení nevolnosti nebo zvracení, které nitrofurantoin indukuje.
Snížení účinku léčiva	Nadměrný příjem tekutin může vést ke snížení koncentrace léčiva v moči. Trikřemičitan hořečnatý (talek, mastek) vede ke zpoždění nebo snížení absorpce nitrofurantoinu. Tato látka je hojně používána v potravinářském (př. rýže, koření, cukry, soli, náhrady solí, plátkové sýry, žvýkačky, čokolády, pekařské a cukrářské výrobky) a lékařenském průmyslu (úprava povrchu tabletek, lubrikant). Kombinace s kyselinou nalidixovou (chinolonová antibiotika) má antagonistický účinek.
Zvýšení účinku léčiva	Probenecid – snížené vylučování a akumulace nitrofurantoinu.
Kontraindikace	Selhání ledvin, anémie, diabetes mellitus , současné užívání vitamínu B; porfyrie a nedostatek enzymu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) .

NIFURATEL	
Nutná opatrnost	Kombinace s alkoholickými nápoji vede k návalům horka, malátnosti nebo nauze. Součástí léčiva je sacharóza ; u pacientů s dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí není doporučeno léčivo užívat.

KOMBINACE NIFURATELU S NYSTATINEM	
Aktuálně SÚKL neviduje hlášení jakýchkoliv farmakologických interakcí s léčivem, mimo uvedených v monoterapii nifuratelem.	

PIVMECILLINAM	
Nutná opatrnost	Riziko deplece karnitinu. Léčivo používat s opatrností u pacientů se známou karnitinovou deficiencí, nestabilním diabetem mellitem a abnormálně malým množstvím svalové hmoty. Nevhodná kombinace s valproátem nebo jinými léky uvolňujícími kyselinu pivalovou. Nevhodný u pacientů s porfyrií.
Zvýšení účinku léčiva	Probenecid – snížené vylučování, zvýšení plazmatických hladin pivmecillinamu.

TRIMETHOPRIM	
Nutná opatrnost	Trimethoprim blokuje sodíkový kanál v distálním tubulu ledviny, čímž snižuje renální eliminaci draslíku (3). Hyperkalemie je pozorovatelná až u 80 % pacientů. Tato léková interakce může způsobit život ohrožující stavy v důsledku závažných srdečních arytmií. Zda zvyšuje riziko náhlé smrti není zdokumentováno, dle autorů Fralick et al. má 3x vyšší incidenci úmrtí u pacientů užívajících trimethoprim v porovnání s amoxicilinem na 1 000 vydaných léčiv (4). Riziko hyperkalemie při současném užívání s doplňky stravy s obsahem draslíku , vč. náhražek soli a jídla bohatými na draslík; draselný ekvivalent soli doporučovaný u kardiaků (tzv. sůl pro kardiaky) je v tomto případě také rizikový; ličořeřišnice – obsahuje hodně draslíku, v kombinaci s trimethoprimem může ojedinele dojít k hyperkalemii (5). U pacientů s deficitem kyseliny listové může léčivo vést k poruše krvetvorby , zejména u starších pacientů. Léčivo je inhibitorem dihydrofolátreduktázy, narušuje tak syntézu kyseliny listové a folinové. Podobně působí i na zásoby kyseliny listové v těle pacienta.
Lékové interakce	Současné užívání s antihypertenzivy a kalium šetřícími diuretiky může vést k hyperkalemii (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I), blokátory angiotenzinových receptorů (inhibitory AT1-receptorů, např. sartany), antagonisté mineralokortikoidních receptorů (např. spironolakton nebo eplerenon), nebo kombinace s jinými kalium šetřícími diuretiky). Trimethoprim zvyšuje, ev. prodlužuje, hypoglykemizující účinek repaglinidu (léčba DM 2. typu). Repaglinid je metabolizován převážně CYP2C8, přičemž trimethoprim je inhibitorem tohoto cytochromu.
Kontraindikace	Součástí léčiva je glukóza, galaktóza a laktóza; malabsorpce glukózy, intolerance galaktózy a úplný nedostatek laktázy je kontraindikací k podávání léčiva.

FIXNÍ KOMBINACE AMOXICILINU A KYSELINY KLAVULANOVÉ

Nutná opatrnost	Při souběžném užívání s alopurinolem zvýšené riziko alergické reakce. Při snížené diuréze velmi vzácně krystalurie , častěji při parenterální léčbě. Vhodné udržovat dostatečný příjem tekutin, při zavedeném katétru kontrolovat jeho průchodnost.
Lékové interakce	Probenecid snižuje renální tubulární sekreci amoxicilinu. Současné podání se nedoporučuje. Při současném podávání mykofenolát-mofetilu pokles koncentrace aktivního metabolitu kyseliny mykofenolové (MPA) před další dávkou (o 50%). Změna dávkování mofetil-mykofenolátu obvykle není nutná, pokud nedojde ke klinicky prokázané dysfunkci štěpu. Nutnost monitorování stavu.
Zvýšení účinku	Současné užití s antikoagulancii může vést k prodloužení protrombinového času.

CEFALOSPORINY

Nutná opatrnost	Při současném podávání silných diuretik (furosemid) a aminoglykosidů riziko porušení funkce ledvin . U starších pacientů a u pacientů se známou poruchou funkce ledvin je nutné renální funkce monitorovat. U některých pacientů může dojít k přerůstání kvasinek rodu <i>Candida</i> nebo dalších necitlivých mikroorganismů , např. enterokoků a bakterií <i>Clostridium difficile</i> .
Snížení účinku	Cefalosporiny mohou ovlivňovat střevní mikrobiótu , což může vést ke snížení reabsorpce estrogenu, a tím ke snížení účinnosti perorálních antikoncepčních přípravků . Léky snižující žaludeční aciditu mohou způsobovat nižší biologickou dostupnost cefuroximu ve srovnání se stavem na lačno a mají tendenci rušit efekt zvýšené absorpce po jídle.
Zvýšení účinku	Probenecid – prodlužuje vylučování léčiva a vede ke zvýšení maximálních hladin v séru.

CHINOLONY

Bez vlivu	Jídlo – přípravek lze užívat na lačno i během jídla.
Nutná opatrnost	V kombinaci s antiarytmiky IA a III. třídy, tricyklickými antidepresivy, makrolidy nebo antipsychotiky – prodloužení QT intervalu. Vliv na hladinu glykemie (dysglykemie – hyperglykemie nebo hypoglykemie), obvykle u pacientů, kteří jsou souběžně léčeni perorálním hypoglykemikem (např. glibenklamidem) nebo inzulinem. Vhodná kontrola glykemie (zejména u diabetiků). Při užívání chinolonů byla hlášena krystalurie , proto se doporučuje dostatečná hydratace a je nutné zabránit nadměrné alkalitě moči. Na slunci riziko hypersenzitivity , slunění a pobyt na slunci se nedoporučuje.
Snížení účinku léčiva	Mléko a jogurt, antacida a sukralfát snižují absorpci chinolonů – vynechat nejméně 1 hod. před a 2 hod. po užití léku. S léky obsahujícími železo, hliník, bismut, hořčík, vápník nebo zinek tvoří komplexy (chinolon – kov), které nejsou absorbovány. Současné užívání se nedoporučuje, užít nejdříve 2 hod. po užití chinolonu. Kombinace s nitrofurantoinem má antagonistický účinek.
Lékové interakce	Metabolismus kofeinu je inhibován chinolony, což může vést k opožděné eliminaci a prodlouženému plazmatickému poločasu kofeinu. Kortikoidy zvyšují již primární riziko vzniku zánětu šlach nebo jejich ruptury. Probenecid. Metoklopramid – urychluje absorpci perorálních chinolonů. Ciprofloxacin inhibuje CYP1A2, možnost zvýšení sérové koncentrace současně podávaných látek metabolizovaných tímto enzymem (např. teofylinu, klozapinu, olanzapinu, ropinirolu, tizanidinu, duloxetinu nebo agomelatinu).
Kontraindikace	Děti a dospívající v období růstu pro riziko poškození kloubních chrupavek. Pacienti s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) a porfyrií – hemolytický účinek.

AMINOGLYKOSIDY

Nutná opatrnost	Pro vlastnosti neuromuskulárního blokátoru nutná pozornost u pacientů s existujícími neuromuskulárními poruchami (např. myasthenia gravis, Parkinsonova choroba) a při souběžném podávání myorelaxancií . Neuromuskulární blokáda je zvyšována také etherem , nutná opatrnost při anestezii. Mohou zvýšit nefrotoxický účinek methoxyfluranu a jsou možné extrémně závažné nefropatie. Při souběžném podávání aminoglykosidů a bisfosfonátů zvýšené riziko hypokalcemie.
------------------------	--

AMINOGLYKOSIDY

Kontraindikace U pacientů s **pokročilou poruchou funkce ledvin** nebo s **preexistující hluchotou** nitroušního původu podání pouze z vitální indikace.

MAKROLIDY

Snížení účinku léčiva Při současném užití s **antacidem** pokles maximální plazmatické koncentrace azithromycinu. Azithromycin je třeba podat alespoň 1 hod. před nebo 2 hod. po podání antacida.

Lékové interakce Současné podávání se substráty P-glykoproteinu (např. **digoxinem**, **kolchicinem**) vede ke zvýšení sérové hladiny substrátu P-glykoproteinu.

TETRACYKLINY

Nutná opatrnost Při užívání tetracyklinů je popsána **fotosenzitivita**, projevující se jako přehnaná **solární dermatitida**.

Snížení účinku léčiva Vstřebávání doxycyklinu z gastrointestinálního traktu může být sníženo dvoj- nebo trojmocnými kationty – ionty hořčíku, hliníku a vápníku (v **antacidech**), ionty vápníku také v **mléce**, **mléčných výrobcích** a ve vápník obsahujících **ovocných šťávách** nebo přípravky obsahujícími **železo**, **zinek**, **aktivní uhlí** a **kolestyramin**. Interval mezi užitím doxycyklinu a užitím těchto přípravků má být 2–3 hod. Sérový poločas doxycyklinu se zkracuje při souběžném požití **alkoholu** nebo užití **barbiturátů**, **karbamazepinu** nebo **fenytoinu**.

Lékové interakce Současné užívání s **betalaktamovými antibiotiky** může vést k prodloužení metabolizace a eliminace doxycyklinu. Současné užívání s **warfarinem** může vést k prodloužení protrombinového času.

Kontraindikace Nepodávat při léčbě akné **isotretinoinem** nebo jinými **retinoidy**, ani krátce před či po této léčbě, pro riziko reverzibilního vzestupu intrakraniálního tlaku (pseudotumor cerebri).

ZÁVĚR

Antibiotika podávaná v léčbě IMC mohou interagovat s chronickou medikací pacienta, s jednorázovou medikací, s doplňky stravy, ale i běžnou stravou. Na tuto skutečnost by měl každý lékař indikující antibiotika myslet a zhodnotit přínos i možná rizika užívání indikovaného léku. Podobně jako u známých alergií na některá antibiotika. Pokud si lékař není jistý kombinacemi léků nebo doplňků stravy, je žádoucí si tyto informace ověřit na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

LITERATURA

1. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infection>, 2021, ISBN 978-94-92671-13-4.
2. SPC jednotlivých léčivých přípravků, dostupné z Databáze léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet], SÚKL: ©2010 [cit. 10.3.2023]. Available from: <https://www.sukl.cz/>.
3. Eiam-Ong S, Kurtzman NA, Sabatini S. Studies on the mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Kidney Int.* 1996;49:1372-1378.
4. Fralick M, McDonald E, Gomes T. et al. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *Br Med J.* 2014;349:g6196.
5. botanika.wendys.cz.
6. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2010;170:1045-1049.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi EBSCO

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



Předpis lázeňské léčby pro urology – související legislativa a praktický postup

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA

Urologická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Lázeňská léčba provází lidstvo již několik tisíciletí. V dnešní době se jedná o samostatné odvětví zdravotnictví, a i když mnohdy nedokáže vyléčit konkrétní nemoc, je její příznivý vliv na celkové zdraví člověka velmi významný a v mnoha ohledech nenahraditelný. V urologii se indikuje v souvislosti s rekonvalescencí po operačních výkonech, jako doplňková léčba u pacientů s urolitiázou a zánětlivými onemocněními spolu s podpůrnou léčbou u onkologických pacientů. V České republice je vždy aspoň částečně hrazena ze zdravotního pojištění po schválení příslušným revizním lékařem. Na to, abychom ji mohli doporučit a předepsat urologickým pacientům, je potřeba znát související předpisy a pravidla, podklady nutné pro návrh léčby a potřebné administrativní kroky. Článek shrnuje nejdůležitější legislativní normy, stručný postup vyplňování formulářů a nejčastější chyby při jejich vystavování.

Klíčová slova: lázeňská léčba, indikační skupiny, návrh na léčbu.

Prescribing spa treatment by urologists: related legislation and practical modalities

Spa treatment has been with mankind for several millennia. At present, it is a separate branch of health care services, and even though it often cannot cure a particular disease, its beneficial effect on one's general health is very important and, in many aspects, irreplaceable. In urology, it is indicated in association with recovery after surgical procedures, as adjunctive treatment in patients with urolithiasis and inflammatory conditions, and as supportive treatment in cancer patients. In the Czech Republic, it is always at least partially reimbursed by health insurance after approval by the respective physician reviewer. In order for it to be recommended and prescribed to urological patients, one needs to know the related regulations and rules, the supporting documents required for treatment proposal, and the necessary administrative steps. The article presents the most important legislative standards, a brief outline for completing the forms, and the most common errors in their issuance.

Key words: spa treatment, indication groups, treatment proposal.

Úvod

V roce 2022 se změnily podmínky pro předpis návrhu lázeňské léčby, kdy povinnost jeho vystavení přešla kromě praktických lékařů i na specialisty, tzn. ambulantní lékaře jiných odborností a nemocniční lékaře. V této souvislosti je proto pro urology dobré znát pravidla a postup pro předepisování lázní.

Právní předpisy

Lázeňská léčebně rehabilitační péče je péčí lůžkovou, a to bez ohledu na to, zda se jedná o péči komplexní, nebo příspěvkovou (vysvětlení pojmů viz níže). Musí být vždy doporučena ošetřujícím lékařem a realizována na základě návrhu potvrzeného revizním lékařem zdravotní pojišťovny. Historicky byl důležitým mezníkem v oblasti zákonných norem **zákon**

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

A/N

Cit. zkr: **Urol. praxi.** 2024;25(1):42-45
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.017>
Článek přijat redakcí: 17. 12. 2023
Článek přijat k tisku: 11. 1. 2024

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA
kamil.belej@uvn.cz

č. 1/2015 Sb. ze dne 22. prosince 2014, kterým se měnil zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů **účinný od 6. 1. 2015**. Tím byl indikační seznam určen zákonem, nikoli již jen vyhláškou Ministerstva zdravotnictví. Do té doby platná vyhláška č. 267/2012 Sb., o stanovení Indikačního seznamu pro lázeňskou léčebně rehabilitační péči o dospělé, děti a dorost, byla rozhodnutím Ústavního soudu zrušena uplynutím dne 31. prosince 2014. Z praktického hlediska je nejdůležitější **§ 33 a příloha č. 5** k zákonu č. 48/1997 Sb., která obsahuje Seznam indikačních skupin pro dospělé a Indikační seznam pro lázeňskou léčebně rehabilitační péči o dospělé. Z indikačního seznamu je pro urologii důležitá **skupina č. I** (Nemoci onko-

logické) a **skupina č. VIII** (Nemoci močového ústrojí), která zahrnuje i chronická zánětlivá onemocnění prostaty a semenných váčků a oblast transplantací ledvin – pro příjemce i živé dárce štěpu. V tabulce 1 je citace z uvedené přílohy. Již na této úrovni se odlišuje základní a opakovaný pobyt, dále je určeno, zda se jedná o **komplexní, nebo příspěvkovou lázeňskou péči** (v tabulce označeno jako K a P), délka pobytu (včetně možnosti prodloužení), lhůta pro nástup léčebného pobytu, způsob poskytování lázeňské péče a další podmínky (např. odstup od vzniku nemoci, ukončení léčby, operace apod.). Typy péče se odlišují zejména tím, že v případě komplexní péče hradí zdravotní pojišťovna (ZP) lázeňskou léčbu, celodenní stravování a ubytování ve sjednané úrovni. Zároveň čerpá pacient v době této léčby dočasnou

pracovní neschopnost, splňuje-li podmínky tohoto nároku podle ust. § 57 a násl. zákona č. 187/2006 Sb., o nemocenském pojištění, ve znění pozdějších předpisů. U příspěvkové péče hradí ZP pouze léčebnou část z celkové ceny lázeňské péče, tj. vyšetření a léčení pacienta. Ubytování a stravování si pacient hradí sám a pro pobyt v lázních není pacientovi vystavena dočasná pracovní neschopnost. Důležité je, že tato péče není ZP zařazena úhradovou vyhláškou do tzv. indukované či vyžádané péče a při překročení nehrozí vysílajícímu lékaři sankční podmínky. Současně platná podoba zákona č. 48/1997 Sb., která platí od 1. 1. 2022 v návaznosti na **zákon č. 371/2021**, vymezuje povinnost zpracování návrhu v § 33, odst. 1 (viz níže). **Poslední aktualizace** praktických kroků v této oblasti proběhla po jednání Ministerstva

Tab. 1. Výňatek z Indikačního seznamu pro lázeňskou léčebně rehabilitační péči o dospělé přílohy č. 5 k zákonu č. 48/1997 Sb., pro nemoci doporučené urology (K – komplexní péče, P – příspěvková péče)

Skupina/ číslo	Indikace	Základní pobyt	Opakovaný pobyt
I	NEMOCI ONKOLOGICKÉ		
I/1	<ul style="list-style-type: none"> Zhoubné nádory 	K 21 dnů Do 12 měsíců po ukončení komplexní protinádorové léčby (s výjimkou dlouhodobé hormonální terapie). Možnost prodloužení	K 21 dnů Hodgkinova nemoc do 36 měsíců od začátku základního pobytu P 21 dnů, v indikovaných případech P 14 dnů Hodgkinova nemoc po 36 měsících od začátku základního pobytu P 21 dnů, v indikovaných případech P 14 dnů Ostatní
VIII	NEMOCI MOČOVÉHO ÚSTROJÍ		
VIII/1	<ul style="list-style-type: none"> Recidivující a chronické netuberkulózní záněty ledvin a močových cest rezistentní na léčbu antibiotiky (ATB) a jinou léčbu farmakologickou, v soustavné péči urologa minimálně 12 měsíců Cystické onemocnění ledvin 	K 21 dnů Chronická pyelonefritida v solitární ledvině Cystické onemocnění ledvin; hladina sérového kreatininu trvale přesahuje 150 μmol/l Možnost prodloužení P 21 dnů Ostatní	P 21 dnů, v indikovaných případech P 14 dnů
VIII/2	<ul style="list-style-type: none"> Nefrolitiáza bez měštnání v močových cestách Nefrokalcinóza 	K 21 dnů Nefrolitiáza v solitární ledvině nebo oboustranná nefrolitiáza, pokud stavy nejsou indikovány k operační léčbě nebo litotrypsii Cystinová nefrolitiáza Bilaterální nefrokalcinóza Možnost prodloužení P 21 dnů Ostatní	P 21 dnů, v indikovaných případech P 14 dnů Při prokázaném klinickém efektu předchozí lázeňské léčebně rehabilitační péče
VIII/3	<ul style="list-style-type: none"> Stavy po operacích ledvin a močových cest včetně operací endovezikálních a stavů po komplikované prostatektomii a nefrolitotrypsii, doléčení po litotrypsii extrakorporálními rázovými vlnami (LERV) 	K 21 dnů Do 6 měsíců po operaci ledvin a močových cest včetně operací endovezikálních a stavů po prostatektomii a nefrolitotrypsii P 21 dnů Ostatní do 6 měsíců	
VIII/4	<ul style="list-style-type: none"> Chronická prostatitis nebo chronická prostatovezikulitis rezistentní na farmakologickou léčbu a léčbu antibiotiky (ATB), v soustavné péči urologa minimálně 12 měsíců 	P 21 dnů	P 21 dnů, v indikovaných případech P 14 dnů
VIII/5	<ul style="list-style-type: none"> Stavy po transplantaci ledviny při stabilizované funkci štěpu (transplantovaná ledvina) Dárce štěpu (ledviny) 	K 21 dnů Do 6 měsíců po transplantaci, při komplikacích nejpozději do 12 měsíců po transplantaci Možnost prodloužení v případě transplantace	P 21 dnů, v indikovaných případech P 14 dnů Stavy po transplantaci ledviny (netýká se dárce štěpu)

zdravotnictví, zdravotních pojišťoven a zástupců odborných sdružení v červnu 2023 jako Doplnění stanoviska Ministerstva zdravotnictví k vystavování a podávání návrhů na lázeňskou léčebně rehabilitační péči v dopisu Ministerstva zdravotnictví (č. j. MZDR 9001/2023-2/DZP), který se týkal vystavování poukazů k lázeňské léčebně rehabilitační péči.

S účinností od 6. 1. 2015 byla zároveň vydána **Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 2/2015 Sb.** ze dne 23. prosince 2014 o stanovení odborných kritérií a dalších náležitostí pro poskytování lázeňské léčebně rehabilitační péče. Uvedená vyhláška prošla drobnou novelizací s doplněním lázeňských míst dle jednotlivých indikací v podobě **Vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 211/2022** ze dne 11. července 2022. Mezi důležité informace patří obecné kontraindikace lázeňské léčebně rehabilitační péče o dospělé uvedené v odstavci č. 1.1 I. části vyhlášky, přičemž další specifické kontraindikace jsou u jednotlivých indikačních skupin. V odstavci č. 2.1 je výčet vyšetření potřebných pro vystavení návrhu a obsahové náležitosti návrhu na lázeňskou péči. Pro jednotlivé indikace stanovené v příloze č. 5 zákona č. 48/1997 Sb. jsou ve II. části vyhlášky, kromě údajů z přílohy a specifických kontraindikací, zmíněny i další speciální požadavky pro léčení daného onemocnění, obory specializací lékařů, kteří léčbu doporučují, a odborná kritéria pro poskytnutí lázeňské péče spolu s podmínkami pro zabezpečení zdravotní péče přímo v lázních. Dále obsahuje další specifická vyšetření nutná pro konkrétní indikaci, vhodná lázeňská místa a stanovený přírodní zdroj.

Pro indikaci číslo I/1 je dle výše uvedených kritérií potřebné odborné onkologické vyšetření (ne starší dvou měsíců) včetně vyjádření, že pojištěnec je bez známek recidivy nebo diseminace. Léčbu může doporučit i urolog, lázeňské místo se určuje podle postižených orgánů a v místě poskytování musí být klinický onkolog nebo lékař příslušné specializace podle povahy nádoru. **Pro indikační skupinu VIII** musí být provedeno odborné vyšetření (urologické, nefrologické nebo rehabilitační a fyzikální medicíny) včetně výsledků laboratorních vyšetření (vždy kreatinin a močový sediment). Při zvýšené hladině kreatininu se doplňuje clearance kreatininu a u pacientů s litiázou (VIII/2) chemické vy-

šetření kamenů, pokud je dostupné. Do dvou měsíců po hospitalizaci lze využít propouštěcí zprávu, pokud obsahuje potřebné údaje. Jako lázeňská místa jsou určeny Mariánské lázně a Lázně Kynžvart a v místě musí být dostupný urolog nebo nefrolog. Základní (první) pobyt pro danou indikaci se v této skupině obvykle indikuje jako komplexní (kromě indikace číslo VIII/4), zatímco při opakovaném pobytu se vždy jedná o léčbu příspěvkovou.

Pokud vznikne indikace a doporučení lázeňské léčby je nutné vypsát **návrh na lázeňskou péči**. Tento upravuje **odstavec č. 1 § 33 zákona č. 371/2021 Sb.**, kterým se dále mění výše uvedený zákon č. 48/1997 Sb. V odstavci je uvedeno: „Hrazenou službou je léčebně rehabilitační péče, poskytovaná jako nezbytná součást léčebného procesu, jejíž poskytnutí doporučil ošetřující lékař a schválila zdravotní pojišťovna. Návrh na poskytnutí léčebně rehabilitační péče jako hrazené ze zdravotního pojištění podává lékař registrujícího poskytovatele, lékař ambulantního poskytovatele, který ji doporučil, nebo ošetřující lékař při hospitalizaci; jde-li o poskytnutí lázeňské léčebně rehabilitační péče, návrh obsahuje též určení pořadí naléhavosti. Schválení zdravotní pojišťovnou se nevyžaduje v případě ambulantní léčebně rehabilitační péče, akutní lůžkové léčebně rehabilitační péče a při přímém překladu z akutní lůžkové péče k poskytovateli lázeňské léčebně rehabilitační péče nebo poskytovateli následné léčebně rehabilitační péče“. Dle této novely by návrh měl zpracovat lékař, který léčbu doporučuje. Aby urolog deklaroval doporučení, ale nepřebíral odpovědnost za vypsání návrhu, lze v dokumentaci (propouštěcí či ambulantní zprávě) například u stavů po operacích použít formulaci: „Pro základní diagnózu a po výkonu uvedenými ve zprávě lze doporučit komplexní lázeňskou péči (KLP) v délce 21 dní (indikační skupina VIII/3 – Stavy po operacích ledvin, močových cest a prostaty dle přílohy č. 5 zákona č. 371/2021 Sb. a vyhlášky MZ č. 2/2015 Sb.). IČP (urologického pracoviště): xxxxx, odbornost 706. Z urologického hlediska nejsou po zhojení rány/ran, odstranění stehů, obvazů a dočasné drenáže kontraindikace ke KLP.“. Pacient tak může oslovit praktického lékaře či jiného specialistu, který návrh vypíše na základě uvedených údajů. Pro urology je důležité,

že jednou z kontraindikací lázeňské péče je únik moče II. a III. stupně, což ale u dospělých neplatí pro indikační skupinu nemocí VI (Nemoci nervové) a VIII/3 (Stavy po operacích).

Vyplnění formuláře

Návrh na lázeňskou léčbu má celkem **šest dílů** (částí). Na prvních pěti dílech je vždy část, kde se revizní lékař vyjadřuje ke schválení, úpravě nebo zamítnutí návrhu. **První a druhý díl** (stejně jako 3.–5. díl) obsahuje IČP a odbornost předepisujícího lékaře a identifikační údaje pacienta/zákonného zástupce. Dále je tam slovy uvedena diagnóza pro lázeňskou léčbu, indikace, diagnóza, údaje o typu a naléhavosti péče s doporučením místa léčby. Stupně naléhavosti doporučuje pacientovi navrhující lékař přímo na návrhu v části lékařská zpráva nebo na zvláštní příloze. Tyto dva díly jsou **části administrativní**, jelikož je po potvrzení ze strany ZP odesílají pacientovi a jako potvrzení přímo lázním. **V třetím až pátém díle** je kromě výše uvedeného lékařská zpráva, která obsahuje důležité anamnestické údaje, popis nynějšího onemocnění, objektivní nález a funkční stav, laboratorní a další paraklinická vyšetření, diagnostický závěr (včetně vedlejších diagnóz), lékařem doporučené zvláštní požadavky na lázeňskou léčbu a zdůvodnění přítomnosti průvodce pro pobyt v případě komplexní lázeňské péče. Lékařskou zprávu lze nahradit propouštěcí zprávou lůžkového zařízení, pokud obsahuje všechny odborné požadované údaje vztahující se k základní diagnóze pro lázeňskou léčbu a není starší dvou měsíců. Třetí, čtvrtý a pátý díl je určen **pro dokumentaci** – lázeňskému ošetřujícímu lékaři (3. díl), pojišťovně a reviznímu lékaři (4. díl) a navrhujícímu lékaři (5. díl). **Šestý díl** slouží jako poučení pro pacienta a jsou v něm **informace důležité před nástupem**. **Navrhující lékař** celý návrh vytiskne, případně doplní datum vystavení a potvrdí svým podpisem, jmenovkou a čitelným otiskem razítka zdravotnického zařízení na všech dílech kromě šestého. Před jeho odesláním na okresní pobočku ZP se šestý díl předává pacientovi (zákonnému zástupci), jenž jeho převzetí potvrdí podpisem v pravém dolním rohu třetího až pátého dílu. Kopie vytištěného tiskopisu zůstává, po doplnění evidenčního čísla, ve zdravotnické dokumentaci pacienta. Díky elektronicky archivovaným údajům ve

zdravotnické dokumentaci je vhodné použít elektronickou verzi návrhu, která musí být zpracována dle platné verze Metodiky ZP pro pořizování a předávání dokladů a tiskopisů. Kromě některých ambulantních a nemocničních informačních zdravotnických systémů je k dispozici na adrese www.lecebnelazne.cz/pro-lekare/navrh-na-lp. Vyplněný a potvrzený návrh se odešle do ZP nebo jej tam doručí pacient či jeho zákonný zástupce. Po **schválení návrhu revizním lékařem** pojišťovny si pojišťovna pořídí jeho kopii pro svou potřebu a originál zašle určenému lázeňskému zařízení, případně pacientovi (u příspěvkové lázeňské péče). **Lázeňské zařízení** po vyplnění adresy zařízení a termínu nástupu zajistí předvolání pacienta prostřednictvím kopie originálu, případně zváním dopisem obsahujícím relevantní údaje.

Vzhledem ke komplexnosti procesu vyřizování návrhu je dobré respektovat jeho pravidla a vyhnout se možným chybám. Mezi nejzákladnější platí nedodržení lhůty pro vystavení návrhu před dobou stanovenou pro nástup léčebného pobytu. Kvůli tomu je vhodné pacienta informovat o možnostech lázeňské

léčby v době vzniku nároku na ni, tzn. při propuštění z nemocnice po operaci nebo při zahájení onkologické léčby. Samozřejmě to lze udělat za předpokladu úspěšné rekonvalescence a nepřítomnosti komplikací po léčbě či progresi onkologického onemocnění. S tím souvisí i problém s dodržáním intervalu pro opakované poskytnutí lázeňské péče hrazené z veřejného zdravotního pojištění. Další skupina problémů zahrnuje formální chyby, a to konkrétně nedodržení indikačního seznamu (základní/opakovaný pobyt, komplexní/příspěvková péče, prodloužení pobytu), situace, kdy stav neodpovídá indikaci, návrh neobsahuje povinné údaje (anamnéza, výsledky vyšetření, související dokumentaci) nebo důležité časové údaje (termín operace, zahájení/ukončení léčby). Pokud urolog léčí pacienta a chce použít indikaci číslo I/1, musí být součástí návrhu onkologické vyšetření, i když klient nedostal jakoukoliv onkologickou léčbu. Klasické administrativní nedostatky spočívají v chybění razítka, podpisu, stanovení lázeňského místa (jen dvě možnosti pro indikační skupinu VIII) a doručení na správnou pobočku ZP (místně

příslušnou lékaři či zařízení navrhujícímu lázeňskou léčbu). Dle odborných komentářů evidují ZP nárůst počtu vystavených a schválených návrhů na lázeňskou péči, a to i díky tomu, že jsou i jiní než praktičtí lékaři již dostatečně seznámeni s novými pravidly. Dále to může být dáno tím, že byly zrušeny regulační poplatky ve výši 100 Kč/den pobytu a u některých indikací vznikla také možnost úhrady jednou za dva roky. Každopádně se jedná o oblast, s níž se musí seznámit i urologové, jelikož je součástí naší péče o pacienty. Pobyt v lázních může totiž velmi účinně přispět ke kompletní úpravě či zlepšení jejich zdravotního stavu.

Článek byl zpracován podle údajů dostupných v době jeho vydání na internetových stránkách Ministerstva zdravotnictví České republiky (ČR), Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR, Společnosti všeobecného lékařství a České urologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, Sdružení praktických lékařů ČR, Sdružení ambulantních specialistů ČR, Svazu léčebných lázní ČR, Sanatoria Klimkovice, Lázní Slatinice a Léčebných lázní Mariánské Lázně.

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



Při **on-line** vzdělávání jsme zaregistrovali
31 960 lékařů



Celková **návštěvnost** webových stránek
našich časopisů je **959 120 za měsíc**



Nevňujeme se jen práci.
V Solenu se narodilo **45 dětí**



Vydali jsme
16 523 článků

www.solen.cz

25 let s vámi
SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vzácný případ vysokoprůtokového priapismu

MUDr. Veronika Lounová, MUDr. Igor Hartmann, Ph.D., doc. MUDr. Aleš Vidlář, Ph.D., FEBU

Urologická klinika FN a LF UP Olomouc

Vysokoprůtokový priapismus, taktéž v literatuře nazývaný jako neischemický nebo arteriální, tvoří pouze cca 5 % všech případů priapismu. Jeho nejčastější příčinou je tupé perineální nebo penilní trauma. Výsledkem poranění je lacerace kavernózní tepny nebo jejích větví, což vede ke vzniku píštěle mezi tepnou a lakunárními prostory kavernózních těles. Výsledný zvýšený průtok krve má za následek přetrvávající erekci. Tento typ priapismu je možné léčit i konzervativně, přičemž optimální časový interval zahájení aktivní intervenční léčby je stále předmětem diskuzí.

Klíčová slova: vysokoprůtokový priapismus, perineální trauma, penilní trauma, angiografie, selektivní arteriální embolizace, erektilní dysfunkce.

A rare case of high-flow priapism

High-flow priapism, also referred as non-ischemic or arterial priapism, accounts for only about 5% of all priapism cases. Its most common cause is a blunt perineal or penile trauma. The trauma results in laceration of cavernous artery or its branches, leading to the formation of a fistula between artery and lacunar spaces of cavernosal bodies. Increased blood flow results in persistent erection. This type of priapism can also be treated conservatively, but optimal time interval for initiating active interventional treatment remains a subject of discussions.

Key words: high-flow priapism, perineal trauma, penile trauma, angiography, selective arterial embolization, erectile dysfunction.

Úvod

Priapismus je onemocnění charakterizované prolongovanou erekcí bez souvislosti se sexuálním vzrušením, i když toto může někdy vzniku priapismu předcházet. Dělíme ho na nízkoprůtokový priapismus (tzv. ischemický), který je výrazně častější a bolestivější, a vysokoprůtokový (1, 2). Vysokoprůtokový priapismus, taktéž v literatuře nazývaný jako neischemický nebo arteriální, tvoří pouze asi 5 % všech případů priapismu (3). Jeho nejčastější příčinou je tupé perineální nebo penilní trauma. Výsledkem poranění je lacerace kavernózní tepny nebo jejích větví, což vede ke vzniku píštěle mezi tepnou a lakunárními prostory topořivých těles. Výsledný zvýšený průtok krve má za následek přetrvávající erekci (4).

Ačkoli se jeví, že léčba vysokoprůtokového priapismu není naléhavá, protože *corpus*

cavernosum neobsahuje deoxigenovanou krev a stav není bolestivý, nejnovější údaje naznačují, že delší trvání tohoto typu priapismu má za následek erektilní dysfunkci (5). Léčba tedy může být konzervativní (chlazení perinea, perineální komprese, androgen-deprivační terapie), intervenční (selektivní arteriální embolizace) nebo chirurgická (ligace píštěle). Vzhledem k hrozbě rozvoje erektilní dysfunkce je v současné době za zlatý standard diagnostiky a léčby vysokoprůtokového priapismu považována angiografie pánevních tepen a selektivní arteriální embolizace (5).

Kazuistika

Kazuistika popisuje 32letého muže, který přichází na urgentní příjem pro slabou erekci, která trvá kontinuálně 14 dní. Tomuto stavu bezprostředně předcházel úraz na kole, kdy

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

A/N

Cit. zkr: *Urol. praxi.* 2024;25(1):46-48
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.018>
Článek přijat redakcí: 1. 8. 2023
Článek přijat k tisku: 11. 8. 2023

MUDr. Igor Hartmann, Ph.D.
igor.hartmann@fnol.cz

se udeřil o řídítka do oblasti zevního genitálu. Erektce je jediný příznak, který se objevil, neměl ani otok genitálu, hematom, dysurie či krev v moči. Po celou dobu močil zcela volně.

Při vyšetření byla kromě částečné erekce nalezena asi 3 cm zarudlá ploška na levé straně v oblasti mezi kořenem penisu a šourkem. Sonograficky byl nálezn taktéž bez patologie, varlata i kavernózní tělesa byla přiměřeně prokrvená, nebyl prokázán turbulentní průtok typický pro neischemický priapismus. Rtg pánve byl bez traumatických změn, laboratorní hodnoty krve byly bez abnormalit. Byla provedena oboustranná aspirace krve z kavernózních těles, přičemž krevní plyny vykazovaly normální hodnoty pro arteriální krev.

S intervenčními radiology byl domluven časný termín pro angiografii pánevních tepen, která byla provedena následující den. Do té doby bylo pacientovi doporučeno chladit místo zarudnutí a komprese perinea, dále ATB terapie. Na angiografii byl patrný únik krve z drobné větve do zadního úseku kavernózních těles (Obr. 1). Byla provedena superselektivní katetrizace poraněné tepny a implantovány dva emboly z trvalé syntetické látky (Obr. 2). Erektce ihned ustoupila. Během hospitalizace byla dále podávána antibiotika a nízkomolekulární heparin. Pacient byl propuštěn třetí den po zákroku s doporučením vyhnout se sexuální aktivitě následující 3 týdny. Za 8 týdnů, při plánované kontrole na urologické ambulanci, byla dle pacienta erekce zcela v pořádku, pohlavní styk bez potíží a mikce volná.

Diskuze

V této kazuistice je popisován vzácný vysokoprůtokový priapismus, který vznikl bezprostředně po úrazu, což je nejčastější příčina tohoto typu priapismu. Mezi úrazem a vznikem priapismu může ale vzniknout dva až tři týdny prodleva (6). Předpokládá se souvislost se spasmem nebo ischemickou nekrotizací poraněné tepny, přičemž pístěl se vyvine až po odeznění spasmu nebo při progresi ischemické nekrotizace. K tomuto dochází nejčastěji po erekci, ať už noční spontánní, nebo spojené se sexuální aktivitou. Erektce není zcela tuhá a není spojena s bolestí, protože není narušena žilní drenáž a nedochází tak k ischemizaci penilní tkáně (5).

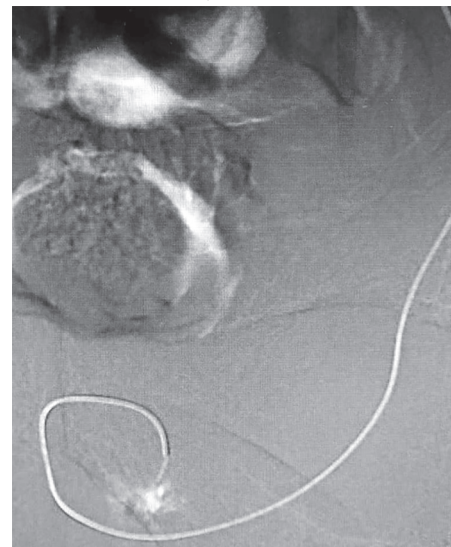
Kromě úrazu penisu nebo pánve může být další příčinou vysokoprůtokového priapismu i akutní poranění míchy v důsledku ztráty sympatiku, převážení parasympatiku a zvýšením arteriálního průtoku v oblasti kavernózních těles. Může se objevit také po shuntových zákrocích pro ischemický priapismus v důsledku poranění kavernózní tepny, kdy dojde ke konverzi nízko-
průtokového priapismu na vysokoprůtokový. Ojedinelé případy tohoto typu priapismu byly zaznamenány po vnitřní uretrotomii, Nesbitově operaci pro m. Peyronie, cirkumcizi, transrektální biopsii prostaty a po brachyterapii pro karcinom prostaty. Popsány byly i jednotlivé případy vysokoprůtokového priapismu u srpkovité anémie a metastatického karcinomu penisu (7).

V minulosti panoval názor, že léčba vysokoprůtokového priapismu není naléhavá, protože *corpus cavernosum* neobsahuje ischemickou krev. Nejnovější údaje ale naznačují, že delší trvání tohoto typu priapismu má vliv na erekci. Zacharakis et al. publikovali sérii sedmi pacientů s vysokoprůtokovým priapismem, u nichž se po období konzervativní léčby vyvinula fibróza distální části *corpus cavernosum*, verifikovaná na MRI, a u všech pacientů se vyvinula erektilní dysfunkce. Tři pacienti z tohoto souboru museli užívat PDE5-i a čtyři pacienti podstoupili zavedení penilního implantátu z důvodu neúspěšné farmakoterapie. Podmínky byly později reprodukovány na modelu *in vitro*. Tento výzkum ukázal, že tonus hladkého svalstva se po superfuzním prokrvení po dobu 12 hodin snížil o 43% původního tonu, což svědčí o ireverzibilní dysfunkci hladkého svalstva. Nevratné poškození svaloviny je následováno rozvojem fibrózy a s tím související erektilní dysfunkcí (8).

Optimální časový interval mezi konzervativní léčbou a arteriální embolizací je tak stále předmětem diskuzí. Hodně zde záleží na uvážení ošetřujícího lékaře a veškerý postup by měl být prodiskutován s pacientem, aby porozuměl všem rizikům léčby (3).

Dalším velice zajímavým tématem v rámci léčby vysokoprůtokového priapismu jsou látky používané pro selektivní arteriální embolizaci. Tyto látky mohou být dočasné, to znamená, že se po čase rozpustí (ve světě je používána autologní krevní sraženina a gelová pěna), nebo trvalé (kopolymer ethylen vinylalkohol, N-butyl-kyanoakrylát).

Obr. 1. Angiografie kavernózní arterie s patrným únikem kontrastní látky do kavernózního tělesa



Obr. 2. Angiografie – stp. implantaci embolů



Cakan et al. popisují čtyři případy, kdy byla léčba vysokoprůtokového priapismu pomocí autologní sraženiny v kombinaci s kompresí perinea, u tří pacientů bylo nutné embolizaci sraženinou opakovat a u dvou byla ještě nutná pozdější embolizace trvalým materiálem, přičemž k úplné detumescenci u všech případů došlo až za 4–15 dní. Jeden z pacientů, který musel podstoupit třetí pokus o embolizaci, tentokrát trvalým materiálem, měl po zákroku lehký rozvoj erektilní dysfunkce, ostatní pacienti měli plnou erektilní funkci (9).

Numan et al. popisují 11 případů vysokoprůtokového priapismu léčeného embolizací autologní sraženiny, přičemž u tří případů bylo nutné embolizaci opakovat pro recidivu priapismu, u jednoho pacienta se rozvinula erektilní dysfunkce (10). Oproti tomu Ingram et al., kteří ve své studii shrnují 105 článků publikovaných v roce 2000–2018 týkajících

se vysokoprůtokového priapismu, vykazují výsledky, že míra erektilní dysfunkce je vyšší u dočasných než u trvalých látek (17–33% u dočasných a 8–17% u trvalých) (5).

Většina literatury má ale podobu malých sérií případů, což omezuje kvalitu a množství dostupných důkazů pro vyvození rozhodujících závěrů. V závěru studie předpokládají, že pacienti mohou podstoupit zkušební konzervativní léčbu a poté pokračovat v embolizaci nejprve dočasnými prostředky. K lepší charakteristice úspěšnosti a výsledků angioembolizace jsou ale zapotřebí další studie.

LITERATURA

1. Franěk K, Bokr R, Kováč J, Peregrin J. Arteriální posttraumatický priapismus a možnosti jeho řešení. Urol. praxi. 2002;1:30.
2. Reif R. Priapismus. Urol. praxi. 2001;3:122-125.
3. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, et al. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. J Sex Med. 2010;7(1 Pt 2):476-500. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01625.x. PMID: 20092449.
4. Witt MA, Goldstein I, Saenz de Tejada I, et al. Traumatic laceration of intracavernosal arteries: the pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. J Urol. 1990;143(1):129-132. doi: 10.1016/s0022-5347(17)39889-0. PMID: 2294241.
5. Ingram AR, Stillings SA, Jenkins LC. An Update on Non-

Na Radiologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc se k účelu superselektivní embolizace tepny pro vysokoprůtokový priapismus používá výhradně trvalý materiál, z důvodu možnosti častých recidiv po použití dočasného materiálu, a tím prodloužení doby erekce a vyššímu riziku erektilní dysfunkce.

Mezi komplikace arteriální embolizace patří gangréna penisu, gluteální ischemie, kavernozitida a perineální absces (11).

Chirurgická ligace píštěle je technicky náročná a je spojena s velkým výskytem erektilní dysfunkce. Zvažuje se pouze v případě kontraindikací embolizace, pokud není embolizace

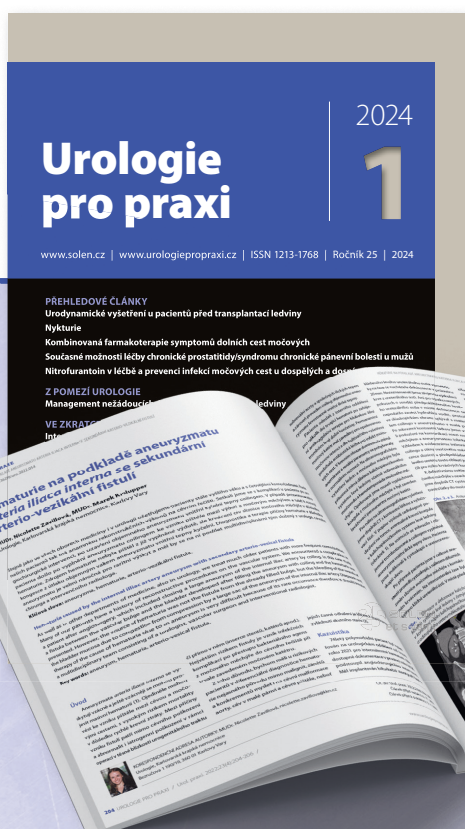
dostupná nebo pokud opakované embolizace trvalým materiálem selžou (5).

Závěr

V tomto vzácném případě vysokoprůtokového priapismu, který trval 14 dní, jsme v co nejkratším čase indikovali angiografii pánevních tepen se superselektivní embolizací. I přes dlouhou dobu trvání priapismu oproti výše uvedeným studiím a také díky okamžitému účinku trvalého embolu se u tohoto pacienta nerozvinula erektilní dysfunkce, ani se neobjevila žádná další komplikace.

- Ischemic Priapism. Sex Med Rev. 2020;8(1):140-149. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.03.004. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30987934.
6. Ricciardi R Jr, Bhatt GM, Cynamon J, et al. Delayed high flow priapism: pathophysiology and management. J Urol. 1993;149(1):119-21. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36017-2. PMID: 8417190.
7. Salonia A, Bettocchi C, Capogrosso P, et al. Sexual and reproductive health. EAU Guidelines. 2023:147-150.
8. Zacharakis E, Shabbir M, Nalkden M, et al. 1541 Distal Corpus Cavernosum Smooth Muscle Fibrosis Due to Non-Ischaemic Priapism-Should Embolisation Be Performed Earlier? J Urol. 2011;185:e619.

9. Cakan M, Altu Gcaron U, Aldemir M. Is the combination of superselective transcatheter autologous clot embolization and duplex sonography-guided compression therapy useful treatment option for the patients with high-flow priapism? Int J Impot Res. 2006;18(2):141-5. doi: 10.1038/sj.ijir.3901373. PMID: 16079900.
10. Numan F, Cantasdemir M, Ozbayrak M, et al. Posttraumatic nonischemic priapism treated with autologous blood clot embolization. J Sex Med. 2008;5(1):173-9. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00560.x. PMID: 18173765.
11. Sandock DS, Seftel AD, Herbener TE, et al. Perineal abscess after embolization for high-flow priapism. Urology. 1996;48(2):308-311. doi:10.1016/S0090-4295(96)00176-8. PMID: 8753749.



CENA ČASOPISU Urologie pro praxi

V časopise Urologie pro praxi probíhá soutěž o nejlepší sdělení rezidentů publikované v roce 2024.

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



Vzácný nález primárního adenokarcinomu močového měchýře

MUDr. Marko Ptašinský¹, MUDr. Tomáš Ostárek, FEBU¹, MUDr. Rostislav Kuldan¹, MUDr. Tomáš Blažek²

¹Urologické oddělení, Městská nemocnice Ostrava

²Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

Adenokarcinom močového měchýře je vzácný histologický nález. Vyskytuje se buď jako primární adenokarcinom močového měchýře, nebo jako sekundární, kdy bývá nejčastějším zdrojem adenokarcinom střeva, prostaty, plic a prsu. Popisujeme případ pacienta s primárním adenokarcinomem močového měchýře.

Klíčová slova: primární adenokarcinom, močový měchýř, hematurie.

Rare finding of primary adenocarcinoma of the urinary bladder

Bladder adenocarcinoma is a rare histological finding. It occurs either as primary bladder adenocarcinoma, or as a secondary. In the case of secondary occurrence, adenocarcinoma of intestine, prostate, lungs and breast is the most common source. We describe a case of patient with primary adenocarcinoma of bladder.

Key words: primary adenocarcinoma, urinary bladder, haematuria.

Úvod

Adenokarcinom močového měchýře je vzácný histologický nález po transuretrální resekci tumoru. Může se vyskytnout jako primární postižení močového měchýře, nebo jako sekundární nádor z mnohých orgánových systémů. V primární variantě bývá nejčastěji popsán v oblasti zadní stěny a vertexu. Primární adenokarcinom tvoří přibližně 2 % malignit močového měchýře s maximálním výskytem v šesté nebo sedmé dekádě života (1, 2, 4). Jedná se o maligní neoplazii vycházející z urotelu s glandulární diferenciací a s nálezem metastáz v téměř 40 % případů (3). V případě sekundárního výskytu bývá nejčastěji zdrojem adenokarcinom střeva, prostaty, plic a prsu.

Kazuistika

Představujeme případ 67letého pacienta s opakovanou atakou makroskopické bezbolestné hematurie trvající přibližně dva měsíce. Dle anamnézy se léčil s arteriální hypertenzí, hyperlipidemií, diabetem II. typu a v minulosti

podstoupil apendektomii. Dále popsal kouření 20 cigaret denně.

Během vyšetření v urologické ambulanci byla při ultrazvuku popsána pravostranná hydronefróza a následně byl došetřen flexibilní cystoskopií s nálezem exofytického tumoru pravé boční a zadní stěny močového měchýře. V rámci stagingu onemocnění bylo doplněno CT břicha a plic, které ukázalo tumorózní expanzi vycházející z baze a zadní stěny močového měchýře (Obr. 1 a 2), zasahující do oblasti pravého ureterálního ústí s již oboustrannou dilatací dutého systému ledvin se známkami nefropatie. Současně bylo vyjádřeno podezření na prorůstání tumoru do prostaty. Vzdálená ložiska či pánevní lymfadenopatie popsány nebyly.

Pacient podstoupil transuretrální resekci tumoru močového měchýře s jeho kompletním odstraněním. Histologické vyšetření ukázalo formace nízké diferencovaného (G3) mucinózního adenokarcinomu močového měchýře s akcentovanou extra i intracelulární hlenotvorbou a infiltrativním růstem

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

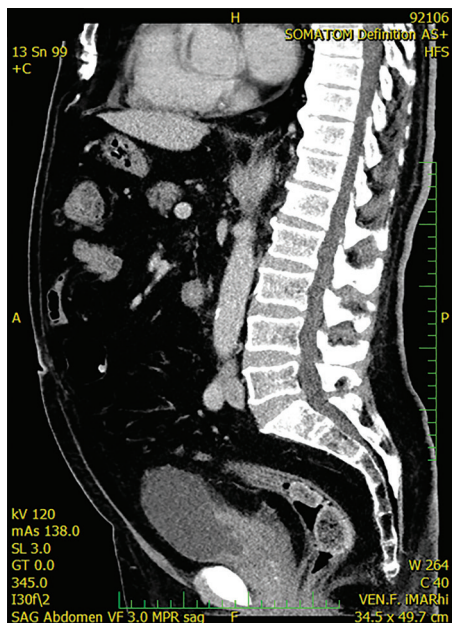
Authors' contributions:

Plný přístup ke všem údajům ve článku a přebírá odpovědnost za integritu údajů a formát sdělení – MP; konceptualizace článku – MP, RK, TB; Metodika – MP, RK; Validace dat/informací – MP; TO; Vyšetřování – RK, TB; Zdroje dat/informací – MP, RK; Psaní – příprava originálního návrhu článku – MP; Psaní – recenze a editace – TO, RK, TB; Supervize – RK, TB; Administrace projektu – RK

Cit. zkr: *Urol. praxi.* 2024;25(1):49-51
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.019>
Článek přijat redakcí: 27. 9. 2023
Článek přijat k tisku: 5. 10. 2023

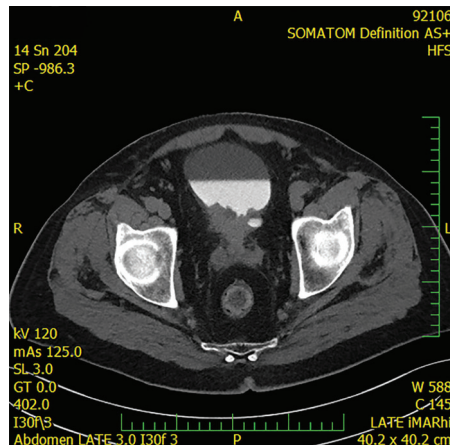
MUDr. Marko Ptašinský
ptasinsky.marco@gmail.com

Obr. 1. CT vyšetření (sagitální řez) – tumor zaujímá bazi a zadní stěnu močového měchýře, infiltruje prostatu



ve sliznici i svalovině. Imunohistochemická analýza prokázala expresi CDX-2 (Obr. 3) a CK20 (Obr. 4). Výsledky odběrů krevních onkomarkerů (CA 19-9, CA 125, AFP a CEA) nenasvědčovaly pro jinou primární malignitu. Vzhledem k tomuto nálezu byla po onkologickém konziliu doporučena laparoskopická radikální cystoprostatektomie s pánevní lymfadenektomií s derivací dle Bricker. Při histologickém vyšetření preparátu byla popsána infiltrace prostaty, semenných váčků, chámovodů a měkkých tkání okolí močového měchýře- pT4a, lymfatické uzliny byly negativní (pN0). Karcinom také ojediněle zasahoval do okrajů resekce (R1). Pooperační průběh byl u pacienta komplikován rupturou rektosigmoidea s nutností chirurgické revize se

Obr. 2. CT vyšetření (transverzální řez) – tumor zaujímá bazi a zadní stěnu močového měchýře, infiltruje prostatu



založením kolostomie, následně se rozvinul septický stav. Tyto komplikace byly postupně zvládnuty antibiotickou a podpůrnou terapií na urologické JIP.

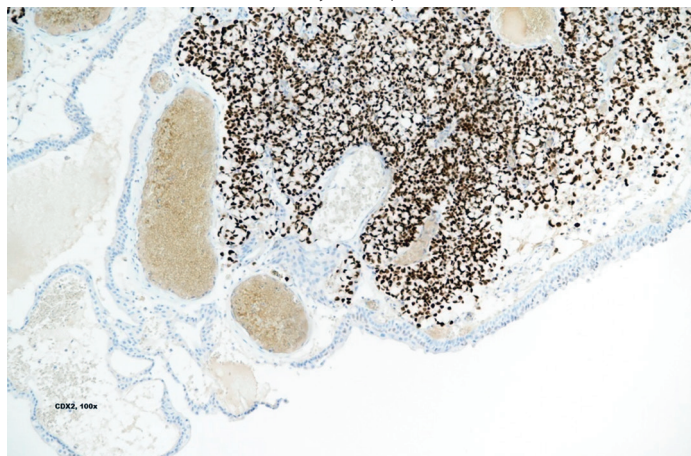
Vzhledem k pozitivnímu okraji resekce byla onkologem indikovaná adjuvantní radioterapie (RT) lůžka močového měchýře a prostaty (66 Gy/33 frakcí), chemoterapie indikovaná nebyla. Ovšem k RT nedošlo pro protražované hojení rány a vysoké riziko toxicity vysokého stupně s rizikem fatálních následků. Pacient navíc další léčbu RT odmítl, tudíž bylo pokračováno konzervativně. V rámci restagingu bylo po 3 a 6 měsících od operace provedeno CT, kde další progresse onemocnění popsána nebyla.

Diskuze

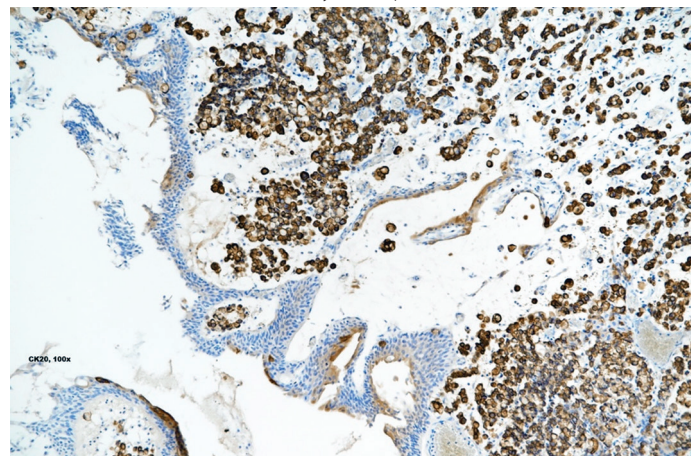
Primární adenokarcinom močového měchýře se vyskytuje v 0,5–2% nádorů močového měchýře (1) a v době diagnózy v téměř 40% případů metastazuje do lymfatických uz-

lin (3). Postihuje nejčastěji muže během 6.–7. dekády života, většinou se jedná již o svalovinu infiltrující tumor (2, 4). Mezi rizikové faktory vzniku onemocnění patří extrofie močového měchýře, chronické záněty močového měchýře a riziko stoupá také u pacientů žijících v regionech s vysokým výskytem schistosomózy. 70% nádorů bylo popsáno na zadní stěně a trigonu. Před rozhodnutím o léčebném postupu je nutné odlišit primární a sekundární variantu adenokarcinomu a taktéž vyloučit adenokarcinom urachu. Prvním a nejčastějším projevem bývá intermitentní bezbolestná makroskopická hematurie. Dalšími symptomy jsou cystalgie, polakisurie, urgence a recidivující infekce. Při stanovování diagnózy je doporučen odběr cytologie moči, provedení cystoskopie a následná transuretrální resekce s histologickým vyšetřením a imunohistochemickou analýzou. K doplnění stagingu onemocnění využíváme CT hrudníku a břicha. V krevních testech jsou hodnoceny onkomarkery (CA 19-9, CA 125, AFP, CEA a PSA), které mohou poukázat na jiné origo adenokarcinomu. Radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií je doporučenou metodou u svalovinu infiltrujících nádorů močového měchýře (5). V současné době je standardem léčby robotická nebo laparoskopická varianta. Radioterapie je alternativou radikální cystektomie nebo jako adjuvance po operaci. U svalovinu neinfiltrujících nádorů je možná léčba transuretrální resekci s následnými cystoskopickými kontrolami. Tento postup však je spojován s větším rizikem recidivy a progresse onemocnění. Všechny způsoby léčby vyžadují úzkou spolupráci s onkologem.

Obr. 3. Imunohistochemická analýza – exprese CDX2



Obr. 4. Imunohistochemická analýza – exprese CK20



Závěr

Tento případ ukazuje raritně se vyskytující primární mucinózní adenokarcinom močového měchýře. U pacientů s adenokarcinomem močového měchýře se potýkáme s brzkou invazí do svaloviny močového měchýře. Metodou léčby je provedení radikální

cystektomie s pánevní lymfadenektomií (5). Pokud pacient není ideálním kandidátem pro operační léčbu, je možné se přiklonit k primární radioterapii. Efekt léčby chemoterapií deriváty cisplatiny je nízký. Pokud není popsána invaze do svaloviny močového měchýře, je možné provést kontrolní cy-

stoskopii s eventuální resekci recidiv, avšak u většiny pacientů se setkáváme s brzkou recidivou nebo lokální progresí onemocnění. Cílem sdělení je poukázat na vysokou zhoubnost tohoto vzácného histologického nálezu vyžadující rychlou reakci a multioborovou spolupráci.

LITERATURA

1. Roy S, Parwani AV. Adenocarcinoma of the urinary bladder. Arch Pathol Lab Med. 2011;135(12):1601-1605.
2. Wilson TG, Pritchett TR, Lieskovsky G, et al. Primary adenocarcinoma of bladder. Urology. 1991;38:223-226.
3. Zhong M, Gersbach E, Rohan SM, et al. Primary Ade-

4. Wang HL, Lu DW, Yerian LM, et al. Immunohistochemical distinction between primary adenocarcinoma of the bladder and secondary colorectal adenocarcinoma. Am J Surg-Pathol. 2001;25(11):1380-1387.
5. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. Lancet. 2009;374(9685):239-249.



Pro vás
a vaše pacienty
vysíláme
PODCASTY

NOVĚ:

**Kdy nám zdravotní
a sociální systém podává
pomocnou ruku?**

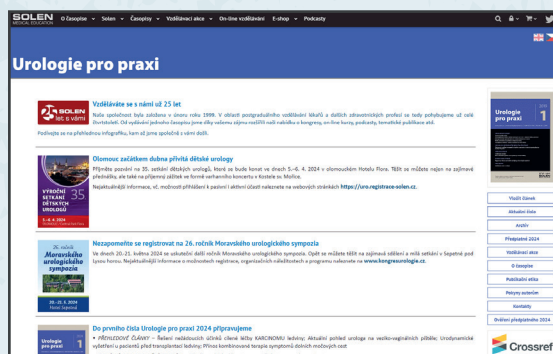
Medicínské informace ze Solenu můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.

Více na www.solen.cz



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

Časopis Urologie pro praxi využívá unikátní redakční systém Actavia, který zajišťuje celý proces od podání rukopisu až po zveřejnění a export článku do vědeckých databází.



Využívejte redakční systém ACTAVIA naplno

Jste autor?

Přihlaste se

Přihlašovací údaje:
Jméno:
Heslo:

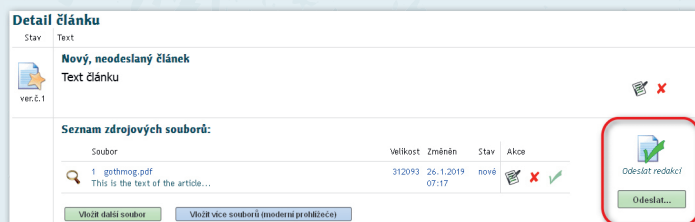
 Zapamatovat na tomto počítači



Pod přihlašovacími okénky naleznete i postup, co dělat, pokud jste zapomněli heslo nebo zatím jméno a heslo do systému nemáte.

Vložte článek do redakčního systému a odešlete jej redakci

S vloženým textem lze průběžně pracovat, ale nezapomeňte si jej ukládat (pozor na automatické odhlášení systému při delší nečinnosti – neuložené pasáže už nebudete mít k dispozici).



Tento krok je velmi důležitý. Před odesláním redakce o vašem textu neví.

Další práce s vaším článkem probíhá kompletně v redakčním systému Actavia

- recenzní posudky dostanete z Actavie automaticky e-mailem
- novou verzi článku vložíte opět do Actavie
- potvrzení o přijetí článku k publikaci získáte e-mailem z Actavie

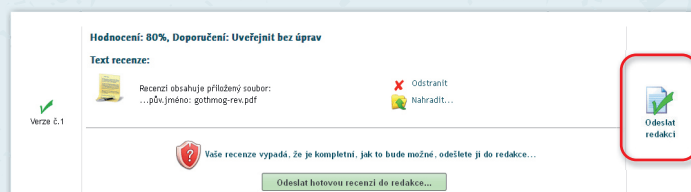
Jste recenzent?

Postupujte podle pokynů systému

Přijetí/odmítnutí žádosti o recenzi, vypracování recenze, informace o stavu recenzovaného článku...

Na co dát pozor?

Vloženou recenzi lze upravovat, ale nezapomeňte si ji průběžně ukládat (pozor na automatické odhlášení systému při delší nečinnosti – neuložené pasáže už nebudete mít k dispozici).



Hotovou recenzi je třeba odeslat redakci – před odesláním o ní redakce neví.

Kompletní představení
redakčního systému
ACTAVIA najdete na
www.actavia.cz



V případě nejasností kontaktujte:

Mgr. Zdeňka Bartáková

bartakova@solen.cz / +420 777 557 416

Postkvalifikační vzdělávání sester v urologii

Bc. et Bc. Pavlína Potůčková, Mgr. Bc. Hana Novotná

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

V České republice je omezený přístup sester k postkvalifikačnímu vzdělávání v oblasti urologie ve srovnání s některými zahraničními zeměmi. Tyto země umožňují sestřím poskytovat rozsáhlou péči, včetně předepisování léků, což v České republice není obvyklé. Studie zdůrazňují, že rozšíření kompetencí sester v urologii přináší zlepšení klinických výsledků a efektivnější poskytování služeb. Překážky však zahrnují nejednotnost v označení rolí sester a absenci regulačního orgánu v České republice. Podpora ze strany zdravotnického týmu a profesních organizací je klíčová pro úspěch rozvoje této oblasti.

Klíčová slova: specializační vzdělávání sester, urologické ošetřovatelství, kompetence.

Post-qualification education of nurses in urology

In the Czech Republic, nurses have limited access to post-qualification training in urology compared to some foreign countries. These countries allow nurses to provide extensive care, including prescribing medications, which is not common in the Czech Republic. Studies highlight that expanding nurses' competencies in urology results in improved clinical outcomes and more efficient service delivery. However, barriers include inconsistency in the nurse role designation and the absence of a regulatory body in the Czech Republic. Support from the health care team and professional organizations is critical to the success of the development of this field.

Key words: specialist nurse education, urological nursing, competencies.

V České republice existují různé možnosti postkvalifikační specializace pro sestry, ale ten, kdo má zájem specializovat se na urologické ošetřovatelství, má možnosti dalšího vzdělávání v oboru poměrně omezené. Urologie je sice u nás součástí specializace v oboru chirurgické ošetřovatelství, ale pokud se podíváme dále do Evropy, zjistíme, že sestry v některých zahraničních zemích mají možnost stát se sestrami specialistkami v urologii a poskytovat tak svým pacientům vysoce odbornou a komplexní péči. Přestože je ošetřovatelství v urologii stále ještě v plenkách, ve světě již existují kliniky nebo ambulance, kde sestra převzala významnou část péče o pacienty, kterou dosud museli vykonávat lékaři. Sestry tak mohou například předepisovat některé léky, plánovat léčbu a jsou také zodpovědné za kompletní dispenzární péči o pacienty s vybranými diagnózami. V tomto

článku bychom rády ukázaly, jaké výhody má rozšíření kompetencí sester a jejich specializace v urologii pro pacienty, lékaře a sestry samotné.

Současné možnosti postkvalifikačního vzdělávání sester v České republice umožňují specializaci v následujících oborech: intenzivní péče, perioperační péče, dětské ošetřovatelství, dětská intenzivní péče, ošetřovatelská péče v interně, v chirurgii, v psychiatrii, v geriatrii, perfuziologie, domácí a hospicová péče, organizace a řízení ve zdravotnictví.

V zemích, jako je Švédsko, Irsko a Nizozemsko, lze využít postkvalifikační vzdělávání sester k rozšíření kompetencí a poskytování samostatné péče urologickým pacientům pod dálkovým vedením urologa. Zatímco v České republice končí kompetence urologické sestry možností zavádět močový katétr mužským pacientům po absolvování přísluš-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

A/N

Cit. zkr: **Urol. praxi. 2024;25(1):53-54**
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.020>
Článek přijat redakcí: 16. 1. 2024
Článek přijat k tisku: 23. 1. 2024

Mgr. Bc. Hana Novotná
hana.novotna@fnmotol.cz

ného specializačního kurzu, ve Švédsku, Irsku a Nizozemsku pracují sestry na klinikách vedených sestrami („nurse-led clinic“), kde samostatně léčí široké spektrum pacientů. Poskytují komplexní péči, jako je předepisování léků, inkontinenčních pomůcek, cystoskopické kontroly, ambulantní pooperační sledování pacientů, kontrola laboratorních výsledků, ambulantní odstraňování stentů nebo neinvazivních malých nádorů močového měchýře. Zdravotní sestry v těchto zemích mohou pacientům poskytovat plnohodnotnou péči bez nutnosti ordinace lékařem, což jim přináší větší flexibilitu a výrazně zefektivňuje poskytování péče (1).

Samozřejmostí ovšem je, že sestry mají patřičné vzdělání, absolvují specializační kurzy a praxi pod odborným dohledem. Zamysleme-li se nad tím, jak v našich nemocnicích probíhá například školení lékařů v provádění cystoskopií, mohli bychom snad s klidem říci, že sestra s několikaměsíčním kurzem specializovaným pouze na cystoskopická vyšetření, navíc zakončeným zkouškou, bude takové vyšetření provádět stejně kvalitně jako mladý začínající lékař.

Kliniky vedené sestrami také mají přesně dané spektrum pacientů a diagnóz, kterým mohou poskytovat péči, a nemocné, kteří tato kritéria nesplňují, referují na vyšší pracoviště. V Británii se například tato praxe osvědčila pro pacienty trpící inkontinencí – sestrami vedená pracoviště snižují množství používaných inkontinenčních pomůcek a pomáhají tak nejen pacientům, ale i ekonomice, a v neposlední řadě životnímu prostředí.

Podívejme se, jaké máme pro podporu rozšíření kompetencí a specializaci sester podklady.

Studie, kterou provedli Hull a kol. v roce 2022, spojuje zkrácení doby hospitalizace

po velké uroonkologické operaci s přítomností sestry s rozšířenou praxí na oddělení, což představuje ekonomický přínos pro nemocnici a také přináší vyšší spokojenost pacientů (2). Jiná studie z roku 2007 analyzovala spokojenost pacientů se specializovanými uroonkologickými sestrami a došla k závěru, že pacienti byli správně, vhodně a ve vysoké míře informováni o své diagnóze a léčbě (3). V roce 2003 S. Boxhalla a M. Dougherty realizovali studii, která hodnotila roli specializované sestry v péči o pacienty s karcinomem prostaty, a jejím závěrem bylo například to, že pacienti mužského pohlaví se cítili příjemněji, když se svěřovali s intimními osobními problémy sestrám ženského pohlaví (4). Byla provedena řada auditů a výzkumných studií, které zkoumaly přínos těchto sester, s jednotlivými výsledky – zapojení sester s rozšířenými kompetencemi a specializovaným vzděláním do běžné praxe vedlo ke zlepšení klinických výsledků, zefektivnění poskytování služeb, zkrácení čekacích dob na vyšetření, vysoké míře spokojenosti pacientů a snížení enormních nároků na pracovní zátěž ostatních odborníků v urologii. Z pohledu sester to zase přináší zvýšení atraktivity profese, spokojenosti s prací a možnost profesního a kariérního růstu (5).

Rozšiřování kompetencí a možnost specializace sester se samozřejmě neobejde bez překonávání překážek.

V důsledku vývoje role sestry s rozšířenými kompetencemi došlo k velké nejednotnosti v označeních a názvech v různých zemích. Jako příklad lze uvést, že ve Velké Británii existuje až 50 různých označení a titulů pro sestry s rozšířenou praxí (5). Tituly/role jsou vytvářeny zaměstnavateli, nikoliv směrnicemi, takže není předepsána potřebná kvalifikace ani zkušenosti či vzdělání (s výjimkou v někte-

rych zemích již existujícího titulu „nurse practitioner“) – chybí jednotnost praxe, což zvyšuje zmatek mezi lékaři i pacienty (6). Významným chybějícím článkem v České republice je regulační orgán odpovědný za udělování licencí a dohled nad sestrami. Zásadním faktorem je také podpora ostatních členů zdravotnického týmu a urologických profesních organizací (5). Evropská asociace urologických sester v současné době pracuje na vytvoření vzdělávacího kurikula, které by bylo společné pro všechny členské země a stanovovalo by požadavky na sestru specialistku v urologickém ošetřovatelství.

Další překážkou může být nepochopení role sestry specialistky – nesmíme si představovat, že sestra pracující v běžném provozu, například na lůžkovém oddělení, si po rozdělení ranní medikace odskočí udělat pár cystoskopií a pak se vrátí ke svým pacientům. Sestra specialistka doplňuje zdravotnický tým, věnuje se oblasti, pro kterou má specializaci, podobně jako například dobře zavedená pozice stomatické sestry, a vždy má za sebou odborný výcvik.

Přenesení některých kompetencí na sestry specialistky umožňuje lékařům v těchto zemích věnovat více času komplikovaným případům a operačním výkonům. Pacientům nabízí možnost dostupnější péče, lepší komunikace s ošetrovatelským personálem a v některých případech i zkrácení doby hospitalizace, což představuje i ekonomický přínos pro zdravotnická zařízení. Pro sestry přináší zvýšení atraktivity povolání a možnosti kariérního růstu pro zkušenější sestry, které chtějí zůstat v klinické sféře. Pro správné a bezpečné fungování systému je však nezbytná podpora ostatních členů zdravotnického týmu, profesních organizací, které by tvořily směrnice, a v neposlední řadě i příslušného regulačního orgánu.

LITERATURA

1. Potůčková P. Postkvalifikačné vzdelávanie sestier v urológii v Česku a ďalších krajinách EÚ. Praha: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta; 2023.
2. Hull BP, Humphrey MD, Lehman KK, et al. Impact of an inpatient advanced practice provider on hospital length of

stay after major urologic oncology procedures. *Urol Oncol*. 2022;40(9):411.e19-411.e25.
3. Masood J, Forristal H, Cornes R, et al. An audit of patient satisfaction with uro-oncology nurse specialists – a questionnaire study. *Int. J. Urol. Nurs*. 2007;1:81-86.

4. Boxhall S, Dougherty M. An evaluation of a specialist nursing role for men with prostate cancer. *Urol Nurs*. 2003;23(2):148-152.
5. Crowe H. Advanced urology nursing practice. *Nat Rev Urol*. 2014;11(3):178-182.

Urologie pro praxi na rok 2024

Už máte předplaceno?

**PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU NA ROK 2024
ZÍSKÁTE**

4 čísla ve vaší schránce

Tematická suplementa

**Čtení na tabletech,
PC a telefonech**

**Přístup do archivu
časopisu on-line**

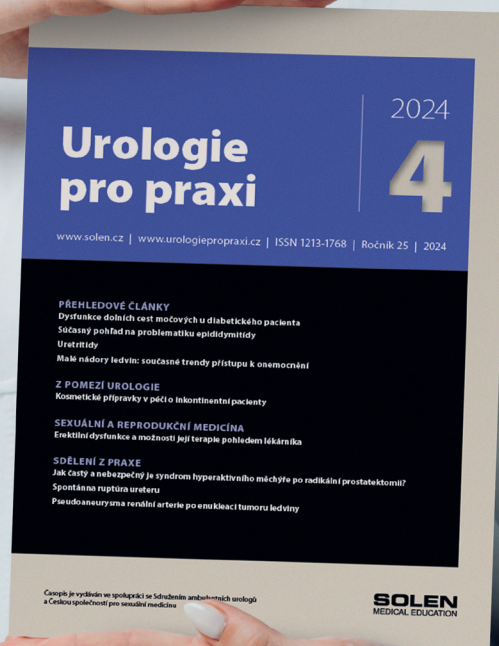
**Cena předplatného
na rok 2024: 1 100 Kč**

OBJEDNÁVEJTE

www.urologiepropraxi.cz

předplatne@solen.cz

585 204 335





ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY



**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

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

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ
KONGRESY

